

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «01» сентября 2020 г.  
№ N031755

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8. общей характеристики лекарственного препарата.

#### **Торговое наименование**

Триумек®

#### **Международное непатентованное название**

Нет

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг/600 мг/300 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекций, комбинации. Ламивудин, абакавир и долутегравир.

Код АТХ J05AR13

#### **Показания к применению**

- лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков старше 12 лет с массой тела не менее 40 кг.

Перед началом терапии абакавир-содержащим препаратом, рекомендуется провести скрининг на носительство HLA-B\*5701 аллели всех ВИЧ-инфицированных пациентов, независимо от расовой принадлежности. Абакавир не должен применяться у пациентов с известным носительством HLA-B\*5701 аллели.

## **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

### ***Противопоказания***

- повышенная чувствительность к абакавиру, долутегавиру, ламивудину или к любому другому компоненту препарата
- одновременное применение с дофетелидом, пилсикаинидом или фампридином (так же известный как далфампридин)
- детский возраст до 12 лет и масса тела менее 40 кг.

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

#### *Передача инфекции*

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ-инфекции половым путем, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными методическими рекомендациями.

#### Реакции гиперчувствительности (см. также раздел 4.8)

Применение абакавира и долутегавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ) (см. раздел 4.8), характеризующихся некоторыми общими признаками, такими как лихорадка и/или сыпь с другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. Клинически невозможно определить, была ли РГЧ при применении препарата Триумек вызвана абакавиrom или долутегавиrom. При применении абакавира РГЧ наблюдались чаще, некоторые из них носили угрожающий для жизни характер и в редких случаях приводили к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения. Риск возникновения РГЧ к абакавиру выше у пациентов с положительным результатом анализа на наличие аллеля HLA-B\*5701. Однако сообщалось о развитии РГЧ с меньшей частотой при приеме абакавира пациентами, которые не являлись носителями данного аллеля.

#### Поэтому всегда необходимо строго соблюдать следующие правила:

- Перед началом терапии всегда необходимо документально подтвердить статус HLA-B\*5701. Также проведение скрининга рекомендуется перед возобновлением приема абакавира у пациентов с неизвестным статусом HLA-B\*5701, получавших данный препарат ранее и показавших наличие толерантности к абакавиру.
- Лечение препаратом Триумек никогда не следует начинать у пациентов с положительным статусом HLA-B\*5701, а также у пациентов с отрицательным статусом HLA-B\*5701, у которых ранее было подозрение на РГЧ к абакавиру на фоне лечения, включающего абакавир.
- В случае подозрения на возникновение РГЧ **необходимо незамедлительно прекратить лечение препаратом Триумек**, даже при отсутствии аллеля HLA-B\*5701. Задержка прекращения лечения препаратом Триумек после возникновения реакции гиперчувствительности может привести к развитию немедленной и угрожающей жизни реакции. Необходим мониторинг клинического статуса, включая определение активности печеночных aminотрансфераз и концентрации билирубина.
- После прекращения лечения препаратом Триумек по причине подозрения на развитие РГЧ **никогда не следует возобновлять лечение препаратом Триумек или любым другим лекарственным препаратом, содержащим абакавир или**

#### **долутегравир.**

- Возобновление терапии препаратами, содержащими абакавир, после подозрения на РГЧ к абакавиру может привести к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Такой рецидив может протекать более тяжело, чем начальное проявление, и может включать **угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход.**
- Во избежание возобновления лечения абакавиром и долутегравиром пациентов с подозрением на РГЧ в анамнезе следует проинструктировать относительно необходимости утилизации оставшихся таблеток препарата Триумек.

#### Клиническое описание РГЧ

Реакции гиперчувствительности были отмечены у < 1 % пациентов, принимавших долутегравир в клинических исследованиях, и характеризовались сыпью, системными нарушениями и в ряде случаев нарушением функции органов, в том числе тяжелым поражением печени.

РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в клинических исследованиях и во время последующего пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых шести недель (медиана времени до возникновения симптомов составляла 11 дней) после начала лечения абакавиром, **хотя эти реакции могут возникнуть в любой момент во время терапии.**

Почти все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, подробно описаны в разделе 4.8 (Описание отдельных нежелательных реакций), включая симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Важно, что такие симптомы **могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерита.** При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и **они могут принимать угрожающий жизни характер.** В большинстве случаев подобные симптомы исчезают при прекращении приема абакавира.

В редких случаях у пациентов, прекративших лечение абакавиром по другим причинам, не связанным с симптомами РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции гиперчувствительности в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром (см. раздел 4.8). Повторное назначение абакавира у таких пациентов должно проводиться под строгим медицинским контролем.

#### *Масса тела и параметры метаболизма*

При проведении антиретровирусной терапии возможно увеличение массы тела, а также концентрации липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с лечением заболевания и образом жизни. В отношении изменения уровня липидов в некоторых случаях существуют доказательства влияния терапии, в то время как для увеличения массы тела нет никаких убедительных доказательств связи с каким-либо конкретным лечением. Для контроля концентрации липидов и глюкозы в крови следует обратиться к руководствам по лечению ВИЧ. Липидные нарушения необходимо корректировать в соответствии с принятыми в клинической практике подходами.

#### *Заболевания печени*

Безопасность и эффективность препарата Триумек не установлены у пациентов со значимыми сопутствующими нарушениями со стороны печени. Применение препарата Триумек не рекомендуется у пациентов с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени (см. разделы 4.2 и 5.2).

У пациентов с ранее подтвержденным нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, частота нарушений функции печени при

комбинированной антиретровирусной терапии увеличивалась, что обуславливает необходимость мониторинга таких пациентов согласно стандартной практике. При признаках усугубления течения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть возможность приостановки или прекращения лечения.

#### *Пациенты с хроническим гепатитом В или С*

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, существует повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае применения сопутствующих противовирусных препаратов для лечения гепатита В или С необходимо изучить соответствующую информацию об этих лекарственных препаратах.

Препарат Триумек содержит ламивудин, который активен в отношении гепатита В. У абакавира и долутегравира такая активность отсутствует. Монотерапия ламивудином, как правило, не рассматривается как адекватная терапия гепатита В в связи с высоким риском развития резистентности вируса гепатита В. Поэтому при применении препарата Триумек у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В, как правило, необходима дополнительная противовирусная терапия. Следует воспользоваться соответствующими протоколами лечения.

При прекращении применения препарата Триумек у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В рекомендуется проводить периодический мониторинг показателей функциональных проб печени и маркеров репликации вируса гепатита В, поскольку отмена ламивудина может привести к обострению гепатита.

#### *Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены, что может приводить к серьезным клиническим состояниям или ухудшению симптомов. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала КАРТ. Примерами таких реакций являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (часто обозначается как пневмоцистная пневмония (ПП)). Следует проводить оценку любых симптомов воспаления и, при необходимости, проводить лечение. Аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также были описаны на фоне иммунной реактивации; однако сообщенное время начала заболевания варьирует в более широких пределах, и такие явления могут возникать через много месяцев после начала лечения.

В начале терапии долутегравиrom у некоторых пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С наблюдалось повышение показателей функциональных проб печени, указывающее на синдром восстановления иммунитета. Рекомендуется контролировать показатели функциональных проб печени у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С (см. ранее в этом разделе «Пациенты с хроническим гепатитом В или С»).

#### *Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на функцию митохондрий в различной степени. Сообщалось о дисфункции митохондрий у ВИЧ-отрицательных детей грудного возраста, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов внутриутробно и/или в постнатальный период. Основные нежелательные реакции включали нарушения со стороны крови (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Данные реакции часто имели транзиторный характер. Редко сообщалось о позднем развитии некоторых

неврологических нарушений (гипертонус, судороги, нарушение поведения). Неизвестно, носят ли такие неврологические нарушения временный или постоянный характер. Все дети, подвергавшиеся внутриутробно воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, даже ВИЧ-отрицательные, должны в последующем наблюдаться с применением клинических и лабораторных методов для выявления возможной митохондриальной дисфункции в случае возникновения соответствующих симптомов или признаков. Данные результаты не влияют на действующие национальные рекомендации в отношении применения антиретровирусной терапии у беременных женщин для предупреждения вертикальной передачи ВИЧ.

#### *Инфаркт миокарда*

Наблюдательные исследования показали наличие связи между развитием инфаркта миокарда и терапией абакавиром. В исследования были включены в основном пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований свидетельствуют о незначительном количестве случаев инфаркта миокарда и не позволяют исключить небольшое повышение риска. В общем, доступные данные наблюдательных когортных и рандомизированных исследований показали некоторое несоответствие, поэтому они не позволяют ни подтвердить, ни опровергнуть наличие связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. В настоящее время не установлен биологический механизм, объясняющий потенциальное повышение риска. При назначении препарата Триумек необходимо минимизировать все возможные поддающиеся коррекции факторы риска (например, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия).

#### *Остеонекроз*

Хотя этиология остеонекроза считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, бисфосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, увеличение индекса массы тела), случаи остеонекроза особенно часто встречались у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и/или на фоне длительного применения КАРТ. Пациентов следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью при развитии таких признаков, как боль и болезненность в суставах, скованность суставов или затруднение движений.

#### *Опportunистические инфекции*

Пациентов следует предупредить, что препарат Триумек или другой антиретровирусный препарат не излечивает ВИЧ-инфекцию, и у них сохраняется вероятность развития опportunистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны оставаться под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

#### *Резистентность к лекарственному препарату*

Поскольку рекомендованная доза долутегравира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы составляет 50 мг два раза в сутки, применение препарата Триумек не рекомендуется пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы.

#### *Лекарственные взаимодействия*

Поскольку рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с этравириним (без усиленных ингибиторов протеазы), эфавирензом (EFV), невирапином, рифампицином, типранавиром/ритонавиром, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного составляет 50 мг два раза в сутки, применение препарата Триумек не рекомендуется у пациентов, принимающих эти препараты (см. раздел 4.5).

Препарат Триумек не следует применять вместе с антацидами, содержащими поливалентные катионы. Рекомендуется применять препарат Триумек за 2 часа до или

через 6 часов после применения данных препаратов (см. раздел 4.5).

Препарат Триумек рекомендуется применять за 2 часа до или через 6 часов после применения пищевых добавок, содержащих кальций или железо (см. раздел 4.5).

Долутеграви́р повышает концентрацию метформина. Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина во время начала и прекращения одновременного применения долутеграви́ра и метформина для сохранения контроля гликемии (см. раздел 4.5). Метформин выводится почками, поэтому важно проводить мониторинг функции почек при его одновременном применении с долутеграви́ром. Эта комбинация может увеличить риск развития лактатацидоза у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (стадия 3а, клиренс креатинина 45–59 мл/мин), поэтому рекомендуется осторожный подход к одновременному применению этих препаратов. Следует тщательно рассмотреть вопрос об уменьшении дозы метформина.

Ламивудин не рекомендуется применять в комбинации с кладрибином (см. раздел 4.5).

Препарат Триумек не следует принимать одновременно с другими лекарственными препаратами, содержащими долутеграви́р, абакави́р, ламивудин или эмтрицитабин (FTC).

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Поскольку препарат Триумек содержит долутеграви́р, абакави́р и ламивудин, любые взаимодействия, которые были выявлены для данных веществ по отдельности, могут возникать при применении препарата Триумек. Клинически значимые взаимодействия между долутеграви́ром, абакави́ром и ламивуди́ном не ожидаются.

#### Влияние других препаратов на фармакокинетику долутеграви́ра, абакави́ра и ламивуди́на

Долутеграви́р выводится преимущественно путем метаболизма с участием уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1. Долутеграви́р также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, изофермента системы цитохрома P450 CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение препарата Триумек и других лекарственных препаратов, которые ингибируют UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp, может повысить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Препараты, которые индуцируют эти ферменты или переносчики, могут уменьшить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови и терапевтический эффект долутеграви́ра (см. таблицу 1).

Всасывание долутеграви́ра уменьшают некоторые антациды (см. таблицу 1).

Абакави́р метаболизируется ферментами UGT (UGT2B7) и алкогольдегидрогеназой; одновременное применение индукторов (например, рифампицина, карбамазепина и фенитоина) или ингибиторов (например, вальпроевой кислоты) ферментов UGT или веществ, выводимых при помощи алкогольдегидрогеназы, может изменять экспозицию абакави́ра.

Ламивудин выводится почками. Активному выведению почками ламивуди́на с мочой способствуют транспортер органических катионов (ОСТ) 2 и белки множественной лекарственной резистентности и выведения токсинов (MATE1 и MATE2-K). Было показано, что триметоприм (ингибитор этих переносчиков) повышает концентрации ламивуди́на в плазме крови, хотя такое повышение не было клинически значимым (см. таблицу 1). Долутеграви́р является ингибитором ОСТ2 и MATE1, однако концентрации ламивуди́на были сопоставимыми при одновременном применении с долутеграви́ром или без него по данным перекрестного исследования, что свидетельствует об отсутствии влияния долутеграви́ра на экспозицию ламивуди́на *in vivo*. Ламивудин также является субстратом белка-переносчика ОСТ1, обеспечивающего поглощение вещества в печени. Поскольку выведение печенью

играет второстепенную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием ОСТ1, имеют клиническое значение. Хотя абакавир и ламивудин являются субстратами BCRP и P-gr *in vitro*, учитывая высокую абсолютную биодоступность абакавира и ламивудина (см. раздел 5.2), маловероятно, что ингибиторы этих эффлюксных переносчиков будут оказывать клинически значимое влияние на концентрации абакавира или ламивудина.

#### Влияние долутегравира, абакавира и ламивудина на фармакокинетику других препаратов

*In vitro* долутегравир продемонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование (ИК50 > 50 мкМ) изоферментов системы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 или UGT2B7, или переносчиков P-гликопротеина (P-gr), белка резистентности рака молочной железы (BCRP), помпы, экспортирующей желчные кислоты (BSEP), транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, транспортера органических катионов 1 (ОСТ1), белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 2 (MRP2) или MRP4.

*In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долутегравир не оказывал влияние на мидазолам, проба на CYP3A4. На основании *in vivo* и/или *in vitro* данных не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами какого-либо основного фермента или переносчика.

В исследованиях по оценке взаимодействия с лекарственными препаратами долутегравир не оказал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовир (TDF), ритонавир (RTV), метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир (DRV), этравирин, фосампренавир, рилпивирин, теллапревир и пероральных контрацептивов, содержащих норэргестромин и этинилэстрадиол.

*In vitro* долутегравир ингибировал почечные транспортеры ОСТ2 и MATE1. *In vivo* у пациентов наблюдалось 10–14 % снижение клиренса креатинина (секреторная фракция зависит от транспорта ОСТ2 и MATE1). *In vivo* долутегравир может увеличить концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, выведение которых зависит от ОСТ2 или MATE1 (например, дофетилид, пилсикаинид, фампридин (также известный как далфампридин) или метформин) (см. таблицу 1).

*In vitro* долутегравир ингибировал захват транспортерами органических анионов (OAT)1 и OAT3 в почках. Учитывая отсутствие влияния на фармакокинетику субстрата OAT тенофовира *in vivo*, ингибирование OAT1 *in vivo* маловероятно. Ингибирование OAT3 не изучалось *in vivo*. Долутегравир может увеличить концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, выведение которых зависит от OAT3.

Абакавир и ламивудин не ингибируют и не индуцируют ферменты системы CYP (такие как CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и демонстрируют отсутствие или слабое ингибирование OATP1B3, BCRP и Pgr или MATE2-K. Кроме того, ламивудин демонстрирует отсутствие ингибирования или слабое ингибирование переносчиков лекарственных препаратов MATE1 или ОСТ3, и абакавир демонстрирует минимальное ингибирование ОСТ1 и ОСТ2. Таким образом, не ожидается, что абакавир и ламивудин будут влиять на концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков. Хотя абакавир является ингибитором белка MATE1, и ламивудин является ингибитором ОСТ1 и ОСТ2 *in vitro*, они обладают слабой способностью влиять на концентрацию субстратов этих переносчиков в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции (до 600 мг в случае абакавира или 300 мг в случае ламивудина). *In vitro* абакавир является ингибитором MATE1, хотя клинические последствия этого эффекта пока не известны. *In vitro* ламивудин является ингибитором ОСТ1 и ОСТ2, хотя клинические последствия

этого эффекта пока не известны.

Установленные и теоретические взаимодействия с отдельными антиретровирусными и не антиретровирусными препаратами перечислены в таблице 1.

Таблица взаимодействий с лекарственными препаратами

Взаимодействия между долутегравиром, абакавиром, ламивудином и одновременно применяемыми препаратами перечислены в таблице 1 (синергизм обозначен как «↑», антагонизм как «↓», без изменений как «↔»), площадь под кривой «концентрация–время» как «AUC», максимальная наблюдаемая концентрация как «C<sub>max</sub>»). Представленный ниже в таблице перечень не следует считать исчерпывающим, однако этот список отражает изученные классы препаратов.

Таблица 1: Взаимодействие с лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по областям применения	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации относительно одновременного применения
<b>Антиретровирусные лекарственные препараты</b>		
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Этравирин ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы уменьшал концентрацию долутегравира в плазме крови. Поскольку рекомендованная доза долутегравира у пациентов, принимающих этравирин без усиленных ингибиторов протеазы, составляет 50 мг два раза в сутки, применение препарата Триумек не рекомендуется у пациентов, принимающих этравирин без одновременного применения атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира (более подробную информацию см. ниже в таблице).
Лопинавир + ритонавир + этравирин/долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Этравирин ↔	Не требуется коррекция дозы.
Дарунавир + ритонавир + этравирин/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ Этравирин ↔	Не требуется коррекция дозы.

Лекарственные препараты по областям применения	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации относительно одновременного применения
Эфавиренз/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>t</sub> ↓ 75 %  Эфавиренз ↔ (исторические группы контроля) (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Поскольку доза долутеграви́ра при одновременном применении с эфавирензом составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение эфавиренза и препарата Триумек не рекомендуется (см. раздел 4.4).
Невирапи́н/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ (не изучалось; в связи с индукцией ожидается снижение экспозиции, аналогичное наблюдаемому при одновременном применении с эфавирензом)	Одновременное применение с невирапи́ном не изучалось и может привести к снижению концентрации долутеграви́ра в плазме крови из-за индукции фермента. Влияние невирапи́на на экспозицию долутеграви́ра, вероятно, сходно с влиянием эфавиренза или менее выражено. Поскольку доза долутеграви́ра при одновременном применении с невирапи́ном составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение невирапи́на и препарата Триумек не рекомендуется.
Рилпиви́рин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>t</sub> ↑ 22 % Рилпиви́рин ↔	Не требуется коррекция дозы.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофови́р	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>t</sub> ↓ 8 % Тенофови́р ↔	При комбинации препарата Триумек с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы коррекция дозы не требуется.
Эмтрицита́бин, диданозин, ставуди́н, зидовуди́н	Взаимодействие не изучено.	Не рекомендуется применение препарата Триумек в комбинации с содержащими эмтрицита́бин препаратами, поскольку ламивуди́н (в препарате Триумек) и эмтрицита́бин являются аналогами цитидина (т.е. существует риск внутриклеточных взаимодействий (см. раздел 4.4)).
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанави́р/долутеграви́р	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>t</sub> ↑ 180 %  Атазанави́р ↔ (исторические группы контроля) (ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Не требуется коррекция дозы.

Лекарственные препараты по областям применения	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации относительно одновременного применения
Атазанавир + ритонавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>t</sub> ↑ 121 %  Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Не требуется коррекция дозы.
Типранавир + ритонавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>t</sub> ↓ 76 %  Типранавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Поскольку рекомендованная доза долутеграви́ра при одновременном применении с типранавиром/ритонавиром составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение типранавира/ритонави́ра и препарата Триумек не рекомендуется.
Фосампренавир + ритонавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>t</sub> ↓ 49 %  Фосампренавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Фосампренавир/ритонавир снижает концентрацию долутеграви́ра, но, исходя из ограниченных данных, не приводит к снижению эффективности в исследованиях фазы III. Не требуется коррекция дозы.
Нелфинавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↔ (Не изучалось)	Не требуется коррекция дозы.
Лопинавир + ритонавир/долутеграви́р  Лопинавир + ритонавир/абакавир	Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Абакавир AUC ↓ 32 %	Не требуется коррекция дозы.
Дарунавир + ритонавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>t</sub> ↓ 38 %  Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Не требуется коррекция дозы.
<b>Другие противовирусные препараты</b>		
Телапревир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 25 % C <sub>max</sub> ↑ 19 % C <sub>t</sub> ↑ 37 %  Телапревир ↔ (исторические группы контроля) (ингибирование фермента CYP3A)	Не требуется коррекция дозы.

Лекарственные препараты по областям применения	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации относительно одновременного применения
Боцепревир	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>t</sub> ↑ 8 % Боцепревир ↔ (исторические группы контроля)	Не требуется коррекция дозы.
Даклатасвир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>t</sub> ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир не изменял концентрацию долутеграви́ра в плазме крови в клинически значимой степени. Долутеграви́р не изменял концентрацию даклатасви́ра в плазме крови. Не требуется коррекция дозы.
<b>Антибактериальные препараты</b>		
Триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол)/абакавир	Взаимодействие не изучалось	Отсутствует необходимость коррекции дозы препарата Триумек только при условии, что у пациента отсутствует нарушение функции почек (см. раздел 4.2).
Триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол)/ламивудин (160 мг/800 мг один раз в сутки на протяжении 5 суток/однократная доза 300 мг)	Ламивудин: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование переносчика органических катионов)	
<b>Противотуберкулезные препараты</b>		
Рифампицин/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>t</sub> ↓ 72 % (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Поскольку доза долутеграви́ра при одновременном применении с рифампицином составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение рифампицина и препарата Триумек не рекомендуется.
Рифабутин	Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>t</sub> ↓ 30 % (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Не требуется коррекция дозы.
<b>Противосудорожные препараты</b>		
Карбамазепин/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>t</sub> ↓ 73 %	Поскольку рекомендованная доза долутеграви́ра при одновременном применении с карбамазепином составляет 50 мг два раза в сутки, препарат Триумек не рекомендуется применять у пациентов, принимающих карбамазепин.

Лекарственные препараты по областям применения	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации относительно одновременного применения
Фенобарбитал/долутеграви Фенитоин/долутеграви Окскарбазепин/долутеграви	Долутеграви ↓ (не изучалось; в связи с индукцией ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение, аналогичное снижению экспозиции, наблюдаемому при одновременном применении с карбамазепином)	Поскольку рекомендованная доза долутеграви при одновременном применении с этими индукторами метаболизма составляет 50 мг два раза в сутки, препарат Триумек не рекомендуется применять у пациентов, принимающих эти индукторы метаболизма.
<b>Антигистаминные препараты (антагонисты H2 гистаминовых рецепторов)</b>		
Ранитидин	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимое взаимодействие маловероятно.	Не требуется коррекция дозы.
Циметидин	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимое взаимодействие маловероятно.	Не требуется коррекция дозы.
<b>Цитотоксические препараты</b>		
Кладрибин/ламивудин	Взаимодействие не изучалось. <i>In vitro</i> ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску неэффективности кладрибина в случае применения данной комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические данные также свидетельствуют о возможном взаимодействии между ламивудином и кладрибином.	Препарат Триумек не рекомендуется применять одновременно с кладрибином (см. раздел 4.4).
<b>Опиоиды</b>		
Метадон/абакавир (40–90 мг один раз в сутки в течение 14 дней/600 мг однократно, затем 600 мг два раза в сутки в течение 14 дней)	Абакавир: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35 %  Метадон: CL/F ↑ 22 %	У большинства пациентов маловероятна необходимость в коррекции дозы метадона; в редких случаях может возникнуть необходимость в повторной титрации дозы метадона.
<b>Ретиноиды</b>		
Ретиноидные соединения (например, изотретиноин)	Взаимодействие не изучалось. Взаимодействие возможно, учитывая общий путь выведения, опосредованный алкогольдегидрогеназой (компонент абакавир).	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
<b>Прочие</b>		
<i>Алкоголь</i>		
Этанол/долутеграви Этанол/ламивудин	Взаимодействие не изучалось (ингибирование алкогольдегидрогеназы)	Не требуется коррекция дозы.
Этанол/абакавир (0,7 г/кг однократно/600 мг однократно)	Абакавир: AUC ↑ 41 % Этанол: AUC ↔	

Лекарственные препараты по областям применения	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации относительно одновременного применения
<i>Сорбитол</i>		
Раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)/ламивудин (однократная доза раствора ламивудина для приема внутрь, 300 мг)	Ламивудин: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %; 55 %	По возможности необходимо избегать длительного одновременного применения препарата Триумек и лекарственных препаратов, содержащих сорбитол или другие полиспирты или моносахаридные спирты, обладающие осмотическим действием (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). Следует рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1, если невозможно избежать длительного одновременного применения.
<i>Антиаритмические препараты</i>		
Дофетилид/долутегравир Пилсикаинид/долутегравир	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑ (не изучалось; возможно увеличение за счет ингибирования переносчика OСТ2)	Одновременное применение препарата Триумек и дофетилида или пилсикаинида противопоказано в связи с возможной угрожающей жизни токсичностью, обусловленной высокой концентрацией дофетилида или пилсикаинида (см. раздел 4.3).
<i>Антисклеротические препараты</i>		
Фампридин (также известный как далфампридин)	Фампридин ↑	Одновременное применение с долутегравиром не изучалось, однако потенциально может привести к развитию судорог вследствие повышения концентрации фампридина в плазме крови за счет ингибирования переносчика OСТ2. Одновременное применение фампридина с препаратом Триумек противопоказано.
<i>Антациды и пищевые добавки</i>		
Магний/ алюминийсодержащие антациды/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Содержащие магний/алюминий антациды следует принимать отдельно от приема препарата Триумек (как минимум через 2 часа после или за 6 часов до).
Пищевые добавки кальция/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 %  (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Пищевые добавки кальция, железа или мультивитамины следует принимать отдельно от приема препарата Триумек (как минимум через 2 часа после или за 6 часов до).
Пищевые добавки железа/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 %  (комплексное связывание с поливалентными ионами)	

Лекарственные препараты по областям применения	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации относительно одновременного применения
Мультивитамины/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %	
<i>Глюкокортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>t</sub> ↑ 17 %	Не требуется коррекция дозы.
<i>Гипогликемические препараты</i>		
Метформин/долутеграви́р	Метформин ↑ Долутеграви́р ↔ При одновременном применении с долутеграви́ром 50 мг 1 раз в сутки: Метформин AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % При одновременном применении с долутеграви́ром 50 мг 2 раза в сутки: Метформин AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина во время начала и прекращения одновременного применения долутеграви́ра и метформина для сохранения контроля гликемии. У пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина при одновременном применении с долутеграви́ром в связи с повышенным риском развития лактатацидоза у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести, обусловленным повышением концентрации метформина (раздел 4.4).
<i>Растительные препараты</i>		
Препараты зверобоя продырявленного/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ (не изучалось; в связи с индукцией ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение, аналогичное снижению экспозиции, наблюдаемому при одновременном применении с карбамазепином)	Поскольку рекомендованная доза долутеграви́ра при одновременном применении с препаратами зверобоя продырявленного составляет 50 мг два раза в сутки, применение препарата Триумек не рекомендуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) и норэргестромин (NGMN)/долутеграви́р	Эффект долутеграви́ра: ЭЭ ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Эффект долутеграви́ра: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Долутеграви́р не оказывал влияние на фармакодинамику лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона. Не требуется коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Триумек.

### Дети

Исследования взаимодействия были проведены только с участием взрослых пациентов.

### **Несовместимость**

Не применимо.

## *Специальные предупреждения*

### *Фертильность, беременность и лактация. Женщины с детородным потенциалом*

#### *Беременность*

##### Беременность

В качестве общего правила при принятии решения о назначении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо учитывать как данные, полученные в исследованиях на животных, так и опыт клинического применения препарата у беременных женщин.

Во время беременности препарат Триумек следует применять только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, следует пройти тест на беременность до начала лечения препаратом Триумек и следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или при подтверждении беременности на фоне применения препарата Триумек в течение первого триместра необходимо провести оценку риска и пользы продолжения терапии препаратом Триумек в сравнении с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативного режима терапии.

По результатам наблюдательного исследования исходов беременности в Ботсване было зарегистрировано 5 случаев развития дефектов нервной трубки среди 1 683 новорожденных (0,3 %), матери которых с периода зачатия получали терапию, включающую долутеграви́р, в сравнении с 15 случаями среди 14 792 новорожденных (0,1 %), матери которых с периода зачатия получали терапию, не включающую долутеграви́р (разница в распространенности 0,20 %; 95 % ДИ 0,01–0,59).

В том же исследовании дефект нервной трубки был зарегистрирован у одного из 3 840 новорожденных (0,03 %), матери которых во время беременности начали лечение долутеграви́ром, в сравнении с тремя из 5 952 новорожденных (0,05 %), матери которых во время беременности начали терапию, не включающую долутеграви́р.

Причинно-следственная связь данных явлений с применением долутеграви́ра не установлена. Частота встречаемости дефектов нервной трубки в общей популяции варьирует от 0,5 до 1 случая на 1000 живых новорожденных. Поскольку дефекты нервной трубки возникают в течение первых 4 недель внутриутробного развития (за это время происходит формирование нервной трубки), данный потенциальный риск распространяется на женщин, получающих лечение долутеграви́ром в период зачатия и на ранних сроках беременности.

Данные, проанализированные на сегодняшний день из других источников, включая Реестр по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, клинические исследования и пострегистрационные данные, недостаточны для оценки риска развития дефектов нервной трубки при применении долутеграви́ра.

Более 1000 исходов беременности на фоне применения долутеграви́ра во втором и третьем триместре беременности не свидетельствуют о повышенном риске неблагоприятного исхода родов.

В исследованиях по оценке репродуктивной токсичности у животных при применении долутеграви́ра не было выявлено нежелательного влияния на развитие плода, включая дефекты нервной трубки. Было показано, что долутеграви́р проникает через плаценту у животных.

Умеренный объем данных, полученных в отношении беременных женщин при применении отдельных препаратов абакави́ра и ламивудина в виде комбинации,

указывает на отсутствие токсичности, связанной с возникновением пороков развития (более 400 исходов беременности после применения в течение первого триместра). В отношении ламивудина большой объем данных (более 3000 исходов беременности после применения в течение первого триместра) указывает на отсутствие токсичности, связанной с возникновением пороков развития. Умеренный объем данных (более 600 исходов беременности после применения в течение первого триместра) указывает на отсутствие токсичности абакавира, связанной с возникновением пороков развития.

Абакавир и ламивудин могут ингибировать репликацию ДНК в клетках, и на моделях у животных были показаны канцерогенные свойства абакавира. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

У пациенток с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В, которые получали лечение препаратом, содержащим ламивудин, таким как препарат Триумек, и впоследствии забеременели, следует учитывать возможность рецидива гепатита при прекращении лечения ламивудином.

#### *Митохондриальная дисфункция*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги *in vitro* и *in vivo* вызывают дисфункцию митохондрий различной степени тяжести. Сообщалось о развитии дисфункции митохондрий у ВИЧ-отрицательных детей грудного возраста, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов внутриутробно и/или в постнатальный период (см. раздел 4.4).

#### *Грудное вскармливание*

Данные о выделении долутегравира с грудным молоком человека отсутствуют. Доступные данные токсикологических исследований у животных продемонстрировали выделение долутегравира с молоком. У крыс в период лактации, которые получили внутрь однократную дозу долутегравира 50 мг/кг на 10 день после родов, долутегравир определялся в молоке в концентрациях, как правило, превышающих концентрацию в крови.

Абакавир и его метаболиты выделяются с молоком у лактирующих крыс. Абакавир также выделяется с грудным молоком у человека.

На основании результатов анализа более 200 пар мать/ребенок, получавших лечение по поводу ВИЧ, сывороточные концентрации ламивудина у детей, находящихся на грудном вскармливании, матерей, получавших лечение по поводу ВИЧ, являются очень низкими (< 4 % от концентрации в сыворотке крови матери) и прогрессивно снижаются до не поддающихся определению концентраций, когда находящиеся на грудном вскармливании младенцы достигают 24-недельного возраста. Отсутствуют данные по безопасности абакавира и ламивудина при применении у детей младше трех месяцев.

В качестве общего правила рекомендуется, чтобы ВИЧ-инфицированные женщины не кормили детей грудью ни при каких обстоятельствах во избежание передачи ВИЧ.

#### *Фертильность*

Отсутствуют данные по влиянию абакавира, долутегравира или ламивудина на фертильность мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие влияния абакавира, долутегравира или ламивудина на фертильность самцов или самок.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Пациентов следует проинформировать о том, что во время терапии долутегравиrom сообщалось о развитии головокружения. При оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами следует учитывать его клиническое состояние, а также профиль нежелательных реакций препарата Триумек.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Терапию должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

#### Режим дозирования

*Взрослые и подростки старше 12 лет с массой тела не менее 40 кг*

Рекомендованная доза препарата Триумек составляет 1 таблетка один раз в сутки.

Препарат Триумек не следует применять у пациентов с массой тела менее 40 кг, поскольку препарат представляет собой таблетку с комбинацией фиксированных доз, которые не могут быть уменьшены.

Препарат Триумек представляет собой таблетку с комбинацией фиксированных доз, и его не следует назначать пациентам, которым требуется коррекция дозы. В случае необходимости прекращения терапии или коррекции дозы одного из действующих веществ следует применять отдельные препараты абакавира, долутегравира или ламивудина. В подобных ситуациях лечащему врачу следует ознакомиться с индивидуальными инструкциями по медицинскому применению указанных лекарственных препаратов.

#### *Пропущенная доза*

Если пациент пропустил прием дозы препарата Триумек, ему следует принять препарат Триумек как можно скорее при условии, что период времени до приема следующей дозы составляет более 4 часов. Если период времени до приема следующей дозы составляет менее 4 часов, пациенту следует пропустить прием пропущенной дозы и возобновить терапию по обычной схеме.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Данные о применении долутегравира, абакавира и ламивудина у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел 5.2). Пациентам данной возрастной группы требуется уделять особое внимание по причине возрастных изменений, таких как снижение функции почек и изменение показателей крови.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Препарат Триумек не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин (см. раздел 5.2).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) может потребоваться уменьшение дозы абакавира. В связи с невозможностью уменьшения дозы при применении препарата Триумек следует применять отдельные препараты долутегравира, абакавира или ламивудина, если это необходимо. Препарат Триумек не рекомендован пациентам с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2.).

##### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата Триумек у детей в возрасте до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

## Способ применения

### Способ применения

Препарат принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды.

Препарат Триумек можно принимать вне зависимости от приема пищи.

## Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

### *Резюме профиля безопасности*

#### Резюме профиля безопасности

Клинические данные по безопасности препарата Триумек ограничены. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями, классифицированными как возможно или вероятно связанные с долутегавиром и абакавиром/ламивудином [объединенные данные по 679 ранее не получавшим антиретровирусную терапию пациентам, получавшим данную комбинацию в клинических исследованиях фазы IIb и IIIb, см. раздел 5.1], являлись тошнота (12 %), бессонница (7 %), головокружение (6 %) и головная боль (6 %).

Многие реакции, перечисленные ниже в таблице, встречаются часто (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, заторможенность, сыпь) у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому необходимо тщательно обследовать пациентов с данными симптомами на предмет наличия такой реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4).

В очень редких случаях сообщалось о развитии многоформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза при невозможности исключения гиперчувствительности к абакавиру. В этих случаях необходимо полностью прекратить прием лекарственных препаратов, содержащих абакавир.

Наиболее тяжелым нежелательным явлением, возможно связанным с терапией долутегавиром и абакавиром/ламивудином, наблюдаемым у отдельных пациентов, являлась реакция гиперчувствительности, которая включала сыпь и тяжелое поражение печени (см. раздел 4.4 и Описание отдельных нежелательных реакций в этом разделе).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, классифицированные как возможно связанные с терапией компонентами препарата Триумек, по данным клинического исследования и опыта пострегистрационного применения перечислены в таблице 2 по классам систем органов и абсолютной частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении комбинации долутегавир + абакавир/ламивудин, по результатам анализа объединенных данных клинических исследований фазы IIb и IIIb, как правило, согласовывались с профилем нежелательных реакций для отдельных компонентов — долутегавира, абакавира и ламивудина.

Не выявлены различия между комбинацией и отдельными компонентами в отношении степени тяжести наблюдавшихся нежелательных реакций.

Таблица 2. Сводная таблица нежелательных реакций, связанных с применением комбинации долутегавир + абакавир/ламивудин, по результатам анализа объединенных данных: клинических исследований фазы IIb и IIIb или пострегистрационного применения и нежелательных реакций при терапии

долутегравиром, абакавиром и ламивудином в клинических исследованиях и на основании опыта их пострегистрационного применения одновременно с другими антиретровирусными препаратами

<b>Частота встречаемости</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>	
Нечасто:	нейтропения <sup>1</sup> , анемия <sup>1</sup> , тромбоцитопения <sup>1</sup> .
Очень редко:	истинная эритроцитарная аплазия <sup>1</sup> .
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>	
Часто:	гиперчувствительность (см. раздел 4.4).
Нечасто:	синдром восстановления иммунитета (см. раздел 4.4).
<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>	
Часто:	анорексия <sup>1</sup> .
Нечасто:	гипертриглицеридемия, гипергликемия.
Очень редко:	лактоацидоз <sup>1</sup> .
<i>Психические нарушения:</i>	
Очень часто:	бессонница.
Часто:	необычные сновидения, депрессия, тревожность <sup>1</sup> , ночные кошмары, расстройство сна.
Нечасто:	суицидальные мысли или попытка суицида (в частности, у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе).
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
Очень часто:	головная боль.
Часто:	головокружение, сонливость, заторможенность <sup>1</sup> .
Очень редко:	периферическая нейропатия <sup>1</sup> , парестезии <sup>1</sup> .
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i>	
Часто:	кашель <sup>1</sup> , назальные симптомы <sup>1</sup> .
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	
Очень часто:	тошнота, диарея.
Часто:	рвота, метеоризм, боль в области живота, боль в верхних отделах живота, вздутие живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия.
Редко:	панкреатит <sup>1</sup> .
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>	
Нечасто:	гепатит.
Редко:	острая печеночная недостаточность <sup>1</sup>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	
Часто:	сыпь, зуд, алопеция <sup>1</sup> .
Очень редко:	многоформная эритема <sup>1</sup> , синдром Стивенса-Джонсона <sup>1</sup> , токсический эпидермальный некролиз <sup>1</sup> .
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i>	
Часто:	артралгия <sup>1</sup> , мышечное расстройство <sup>1</sup> (включая миалгию <sup>1</sup> ).
Редко:	рабдомиолиз <sup>1</sup> .
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i>	
Очень часто:	утомляемость.
Часто:	астения, лихорадка <sup>1</sup> , недомогание <sup>1</sup> .
<i>Лабораторные и инструментальные данные:</i>	

Частота встречаемости	Нежелательная реакция
Часто:	повышение активности КФК (креатинфосфокиназы), повышение активности АЛТ/АСТ.
Редко:	повышение активности амилазы <sup>1</sup> .
Нечасто:	увеличение массы тела.
<sup>1</sup> Данная нежелательная реакция не была выявлена в клинических исследованиях фазы III препарата Триумек (долутеграви́р + абакави́р/ламивудин) или долутеграви́ра, но была выявлена в клинических исследованиях или при пострегистрационном применении долутеграви́ра, абакави́ра или ламивудина при применении вместе с другими антиретровирусными препаратами или при пострегистрационном применении препарата Триумек.	

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Реакции гиперчувствительности*

Применение абакави́ра и долутеграви́ра связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), которые наблюдались более часто при применении абакави́ра. Реакция гиперчувствительности, отмеченная при применении каждого из этих лекарственных препаратов (описана ниже), характеризуется некоторыми общими признаками, такими как лихорадка и/или сыпь с другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. Время возникновения реакций, связанных с применением абакави́ра и долутеграви́ра, обычно составляло 10–14 дней, хотя реакции на абакави́р могут развиваться в любой момент во время терапии. Терапия препаратом Триумек® должна быть прекращена незамедлительно в случае невозможности исключения РГЧ на основании клинических данных, и терапию препаратом Триумек или другими содержащими абакави́р или долутеграви́р препаратами никогда не следует возобновлять.

#### *Гиперчувствительность к долутеграви́ру*

Симптомы включали сыпь, системные нарушения и в некоторых случаях нарушения функции органов, включая тяжелые поражения печени.

#### *Гиперчувствительность к абакави́ру*

Симптомы гиперчувствительности могут появиться в любое время на фоне приема абакави́ра, но чаще это наблюдается в течение первых 6 недель терапии (в среднем – на 11 день терапии). Признаки и симптомы такой РГЧ перечислены ниже. Представленные признаки были выявлены в клинических исследованиях или в пострегистрационном периоде наблюдения. Признаки и симптомы, отмеченные не менее чем у 10 % пациентов с реакцией гиперчувствительности, выделены жирным шрифтом.

Почти у всех пациентов, у которых возникают реакции гиперчувствительности, наблюдается лихорадка и/или появляется сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как проявления синдрома, однако отмечены случаи реакции гиперчувствительности, не сопровождавшиеся сыпью и лихорадкой. Другие ключевые симптомы включают желудочно-кишечные, респираторные или конституциональные симптомы, такие как заторможенность и недомогание.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

**сыпь** (обычно макулопапулезная или уртикарная).

*Желудочно-кишечные нарушения:*

**тошнота, рвота, диарея, боль в области живота**, изъязвления в полости рта.

<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i>	<b>одышка, кашель</b> , боль в горле, респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность.
<i>Прочие:</i>	<b>лихорадка, заторможенность, недомогание</b> , отек, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия.
<i>Нарушения со стороны нервной системы/психические нарушения:</i>	<b>головная боль</b> , парестезия.
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>	лимфопения.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей/поджелудочной железы:</i>	<b>повышение показателей функциональных проб печени</b> , гепатит, печеночная недостаточность.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i>	<b>миалгия</b> , в редких случаях миозит, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>	повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.

Симптомы, связанные с РГЧ, усиливаются при продолжении терапии и могут представлять угрозу для жизни, а также в редких случаях приводят к летальному исходу.

Возобновление терапии абакавиром после РГЧ к абакавиру приводит к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Такой рецидив РГЧ обычно протекает в более тяжелой форме, чем первая реакция, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход. Подобные реакции также возникали нечасто после возобновления лечения абакавиром у пациентов, у которых наблюдался только один из ключевых симптомов гиперчувствительности (см. выше) до прекращения лечения абакавиром, и в очень редких случаях они также наблюдались у пациентов, которые возобновили терапию при отсутствии симптомов РГЧ в анамнезе (т.е. у пациентов, которые ранее считались хорошо переносящими лечение абакавиром).

#### *Параметры метаболизма*

При проведении антиретровирусной терапии возможно увеличение массы тела, а также концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

#### *Остеонекроз*

Сообщалось о случаях развития остеонекроза, в особенности у пациентов с подтвержденными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции и длительной КАРТ. Частота встречаемости подобных осложнений неизвестна (см. раздел 4.4).

#### *Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале КАРТ возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также были описаны; однако сообщенное время

начала заболевания варьирует в более широких пределах, и такие явления могут возникать через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4).

#### Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели лечения долутегравиром наблюдалось повышение сывороточной концентрации креатинина, которое сохранялось в течение 96 недель. В исследовании SINGLE через 96 недель терапии было отмечено среднее изменение от исходного значения 12,6 мкмоль/л. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменение скорости клубочковой фильтрации. Также во время терапии долутегравиром регистрировалось бессимптомное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в основном при физической нагрузке.

#### Сопутствующая инфекция гепатита В или С

В исследованиях долутегравира фазы III допускалось включать пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С при условии, что результаты исходных показателей функциональных проб печени не превышали верхней границы нормы (ВГН) более чем в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С был таким же, как у пациентов без сопутствующей инфекции гепатита В или С, несмотря на то, что частота встречаемости отклонений от нормы активности АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С во всех группах лечения.

#### Дети

Данные клинических исследований по эффектам препарата Триумек у детей отсутствуют. Было изучено применение отдельных компонентов препарата у подростков (12–17 лет).

На основании ограниченных данных по долутегравиру, применявшегося в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения подростков (12–17 лет), не выявлены дополнительные типы нежелательных реакций, отличные от отмеченных у взрослых пациентов.

Препараты абакавира и ламивудина были изучены по отдельности и в качестве основной терапии двумя аналогами нуклеозидов при комбинированной антиретровирусной терапии для лечения ранее не получавших антиретровирусную терапию и получавших антиретровирусную терапию ВИЧ-инфицированных детей (доступные данные по применению абакавира и ламивудина у детей в возрасте до трех месяцев ограничены). Не выявлены дополнительные типы нежелательных реакций, отличные от наблюдавшихся у взрослых пациентов.

#### Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Триумек или другую антиретровирусную терапию, могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. В связи с этим пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врача с опытом лечения заболеваний, связанных с ВИЧ.

#### Инфаркт миокарда

В исследованиях, направленных на определение частоты развития инфаркта миокарда у пациентов, находящихся на КАРТ, применение абакавира в течение 6 месяцев коррелировало с увеличением риска развития инфаркта миокарда. Анализ данных клинических исследований не подтвердил увеличение риска развития инфаркта миокарда на фоне приема абакавира. Биологический механизм потенциального увеличения случаев инфаркта миокарда неизвестен. Таким образом, связь между приемом абакавира и увеличением случаев инфаркта миокарда остается неясной.

При назначении антиретровирусной терапии, включающей препарат абакавир, для предупреждения развития ишемической болезни сердца должны быть приняты меры предосторожности, направленные на снижение всех факторов риска, таких как

гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение.

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*Внутреннее гранулирование*

*активное вещество:* долутегавира натрия 52,6 мг, что соответствует долутегавиру 50 мг;

*вспомогательные вещества:* д-маннитол (Е421), микрокристаллическая целлюлоза, повидон К29/32, натрия крахмала гликолят

*Наружное гранулирование*

*активные вещества:* абакавира сульфат 702 мг (эквивалентно 600 мг абакавира), ламивудин 300 мг

*вспомогательные вещества:* микрокристаллическая целлюлоза, натрия крахмала гликолят, магния стеарат

*пленочное покрытие таблетки* - Опадрай II Пурпурный 85F90057:

спирт поливиниловый ~гидролизованная часть, титана диоксид, макрогол, тальк, железа окись черная, железа окись красная.

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки овальные, покрытые пленочной оболочкой фиолетового цвета, двояковыпуклые, с гравировкой “572 TRI” на одной стороне.

#### **Форма выпуска и упаковка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 30 таблеток помещают во флакон из белого полиэтилена высокой плотности с защитной прокладкой и закручивающейся крышкой с устройством против вскрытия флакона детьми. Каждый флакон содержит влагопоглощающий пакетик. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

#### **Срок хранения**

3 года

Не применять после истечения срока годности.

### **Условия хранения**

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Хранить в оригинальной упаковке, для защиты от влаги.

Сохраняйте флакон плотно закрытым.

Не вынимайте влагопоглощающий пакетик.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед (Глаксо Вэлком Оперэйшенс), Великобритания

(Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK)

Тел.: 44-20-8047-5000, [www.gsk.com](http://www.gsk.com)

### **Держатель регистрационного удостоверения**

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Великобритания)

Тел: +44(0)20 8380 6200

факс: +44(0)20 8380 6601

[www.viivhealthcare.com](http://www.viivhealthcare.com)

*«Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний ViiV Healthcare»*

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Товарищество с ограниченной ответственностью "ГСК Казахстан"

Казахстан, город Алматы, Медеуский район, проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 273, почтовый индекс 050059

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адреса электронной почты: [EAEU.PV4customers@gsk.com](mailto:EAEU.PV4customers@gsk.com) (безопасность), [kaz.med@gsk.com](mailto:kaz.med@gsk.com) (жалобы на качество, запросы медицинской информации)