

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.01.2021 № 134
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14812/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.07.2021 № 1605

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРИУМЕК™
(TRIUMEQ™)

Склад:

діючі речовини: долутегравір, абакавір та ламівудин;

1 таблетка містить 50 мг долутегравіру (у формі долутегравіру натрію), 600 мг абакавіру (у формі абакавіру сульфату) і 300 мг ламівудину;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, повідон К29/32, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, Opadry II Purple 85F90057, що містить: спирт полівініловий, частково гідролізований; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь; тальк; заліза оксид чорний (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: пурпурові, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, овальні таблетки з маркуванням «572 T1» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації.

Код АТХ J05A R13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Долутегравір пригнічує ВІЛ-інтегразу, зв'язуючись з активним центром ферменту інтегрази і блокуючи етап інтеграції ретровірусної ДНК, який є основним для циклу реплікації вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Абакавір і ламівудин є потужними селективними інгібіторами ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Як абакавір, так і ламівудин послідовно метаболізуються внутрішньоклітинними кіназами до відповідних 5'-трифосфатів (ТР), які є діючими речовинами з розширеним внутрішньоклітинним періодом напіврозпаду, за умови застосування 1 раз на добу (див. «Фармакокінетика»). Ламівудин-ТР (аналог цитидину) і карбовір-ТР (активна трифосфатна форма абакавіру, аналог гуанозину) є

субстратами і конкурентними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ (ЗТ). Проте їхня головна антивірусна активність здійснюється через включення монофосфатної форми у ланку ДНК вірусу, що призводить до обриву ланки. Трифосфати абакавіру і ламівудину демонструють значно меншу афінність до полімераз ДНК клітин господаря.

Антивірусна дія *in vitro*.

Долутегравір, абакавір і ламівудин продемонстрували пригнічення реплікації лабораторних штамів і клінічних ізолятів ВІЛ у деякій кількості типів клітин, включаючи трансформовані лінії Т-лімфоцитів, лінії, отримані з моноцитів/макрофагів, первинні культури активованих мононуклеарних клітин периферичної крові і моноцитів/макрофагів. Концентрація лікарського засобу, необхідна для пригнічення вірусної реплікації на 50 % (IC_{50} – напівмаксимальна пригнічувальна концентрація), змінюється відповідно до типу вірусу і типу тканини-господаря. IC_{50} для долутегравіру у різних лабораторних штамів із використанням мононуклеарних клітин периферичної крові становила 0,5 нМ, а з використанням клітин МТ-4 її діапазон становить 0,7–2 нМ. Подібні IC_{50} були помічені для клінічних ізолятів без будь-якої великої різниці між субтипами; у наборі 24 ізолятів ВІЛ-1 груп А, В, С, D, E, F і G і групи О середнє значення IC_{50} становило 0,2 нМ (діапазон 0,02–2,14). Середнє значення IC_{50} для 3 ізолятів ВІЛ-2 становило 0,18 нМ (діапазон 0,09–0,61).

Середнє значення IC_{50} для абакавіру порівняно з лабораторними штамів ВІЛ-1ШВ і ВІЛ-1НХВ2 коливалося у діапазоні від 1,4 до 5,8 мкМ. Медіана середніх значень IC_{50} для ламівудину порівняно з лабораторними штамів ВІЛ-1 коливалася в діапазоні від 0,007 до 2,3 мкМ. Середнє значення IC_{50} порівняно з лабораторними штамів ВІЛ-2 (LAV2 і ЕНО) коливалося в діапазоні від 1,57 до 7,5 мкМ для абакавіру і від 0,16 до 0,51 мкМ для ламівудину.

Значення IC_{50} абакавіру порівняно з підтипами групи М ВІЛ-1 (А–G) коливалися у діапазоні від 0,002 до 1,179 мкМ порівняно з групою О – від 0,022 до 1,21 мкМ і порівняно з ізолятами ВІЛ-2 – від 0,024 до 0,49 мкМ. Для ламівудину значення IC_{50} порівняно з підтипами ВІЛ-1 (А–G) коливалися у діапазоні 0,001–0,170 мкМ порівняно з групою О – 0,030–0,160 мкМ і порівняно з ізолятами ВІЛ-2 – від 0,002 до 0,120 мкМ у мононуклеарних клітин периферичної крові.

Ізоляти ВІЛ-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12 і підтип С або CRF_AC, n = 13) від 37 нелікованих пацієнтів в Африці і Азії продемонстрували чутливість до дії абакавіру (IC_{50} кратність вимірювання < 2,5) і ламівудину (IC_{50} кратність вимірювання < 3,0), окрім двох ізолятів CRF02_AG з кратністю вимірювання 2,9 і 3,4 для абакавіру. Ізоляти О групи від пацієнтів, які не отримували лікування антивірусними препаратами, були перевірені на дію ламівудину і показали високу чутливість.

Комбінація абакавіру і ламівудину продемонструвала антивірусну активність у клітинних культурах проти ізолятів не підтипу В та ізолятів ВІЛ-2 з еквівалентною антивірусною активністю для ізолятів підтипу В.

Антивірусна дія у комбінації з іншими антивірусними препаратами.

Жодного антагоністичного ефекту *in vitro* не було помічено при застосуванні долутегравіру або інших антиретровірусних препаратів (випробувані засоби: ставудин, абакавір, ефавіренз, невірапін, лопінавір, ампренавір, енфувіртид, маравірок, адефовір і ралтегравір). Окрім цього, рибавірин значущо не вплинув на дію долутегравіру.

Антивірусна дія абакавіру у культурі клітин не була антагонізована при комбінації з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ), а саме такими засобами, як диданозин, емтрицитабін, ламівудин, ставудин, тенофовір, зальцитабін або зидовудин, та ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (ННІЗТ), а саме такими засобами, як невірапін або інгібітор протеази (ПІ) ампренавір.

Жодного антагоністичного ефекту *in vitro* не було помічено при застосуванні ламівудину або інших антиретровірусних препаратів (випробувані засоби: абакавір, диданозин, невірапін, зальцитабін і зидовудин).

Вплив сироватки людини.

У 100 % людської сироватки середнє зміщення кратності дії долутеґравіру становило 75 разів, що призвело до коригування ІС₉₀ протеїну до 0,064 мкг/мл. Дослідження зв'язування з протеїнами плазми *in vitro* вказують, що абакавір зв'язується тільки у низько-помірному діапазоні значень (~ 49 %) з протеїнами плазми людини у терапевтичних концентраціях. Ламівудин продукує лінійну фармакокінетику в рамках терапевтичного діапазону і демонструє низьке зв'язування з протеїнами плазми (менше ніж 36 %).

Резистентність.

Резистентність *in vitro* (долутеґравір).

Серійний пасаж використовується для вивчення еволюції резистентності *in vitro*. У разі застосування лабораторного штаму HIVIII в ході пасажу протягом 112 діб обрані мутації з'являються повільно, із замінами в позиціях S153Y і F. Ці мутації не були відмічені у пацієнтів, які отримували долутеґравір у клінічних дослідженнях. За допомогою штаму NL432 були відмічені мутації E92Q (кратність зміни 3) і G193E (кратність зміни 3). Ці мутації були відмічені у пацієнтів з попередньо існуючою резистентністю до ралтеґравіру, які отримували долутеґравір (наведено у переліку як вторинні мутації для долутеґравіру).

У подальших експериментах із вибором із використанням клінічних ізолятів підтипу В мутації R263K були відмічені у всіх п'яти ізолятах (через 20 тижнів і потому). У ізолятів підтипу С (n = 2) і А/Г (n = 2) заміна інтегрази R263K була відмічена в одному ізоляті і G118R – у двох ізолятах. Про наявність R263K повідомлялося у двох окремих пацієнтів із підтипом В і підтипом С, які отримували антиретровірусні засоби і не отримували інгібітори інтегрази, але без впливу на чутливість долутеґравіру *in vitro*. G118R знижує чутливість до долутеґравіру до сайт-специфічних мутацій (кратність зміни 10), але не була виявлена у пацієнтів, які отримували долутеґравір у програмі фази III.

Первинні мутації для ралтеґравіру/елвітеґравіру (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) не впливають на чутливість долутеґравіру *in vitro* у вигляді окремих мутацій. Якщо мутації перераховані як вторинні, які пов'язані з інгібітором інтегрази (для ралтеґравіру/елвітеґравіру), додаються до первинних мутацій (за винятком Q148) в експериментах із сайт-специфічними мутаціями, чутливість долутеґравіру залишається на рівні дикого типу або наближається до нього. У разі вірусів мутації Q148 збільшення кратності вимірювання долутеґравіру розглядається як кількість збільшення вторинних мутацій. Вплив мутацій на основі Q148 (H/R/K) також узгоджувався з експериментами пасажу *in vitro* із сайт-специфічними мутантами. У серійному пасажі з сайт-специфічними мутантами на основі штаму NL432 при N155H або E92Q подальший вибір резистентності не спостерігався (кратність зміни без змін на рівні 1). На противагу цьому, початковий пасаж мутантів із мутацією Q148H (кратність зміни 1) і різниця у кількості ралтеґравірасоційованих вторинних мутацій призвели до накопичення зі значним збільшенням кратності вимірювання до значення > 10.

Клінічно значуще значення зрізу фенотипу (кратність зміни порівняно з вірусом дикого типу) не визначене; генотипічна резистентність була визнана як кращий прогностичний фактор для отримання результатів.

705 ізолятів, резистентних до ралтеґравіру, від пацієнтів, які отримали ралтеґравір, були проаналізовані на чутливість до долутеґравіру. Долутеґравір має < 10 кратність вимірювання порівняно з 94 % із 705 клінічних ізолятів.

Резистентність *in vivo* (долутеґравір).

У пацієнтів, які раніше не отримували лікування і отримали долутеґравір + 2 нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) у фазі IIb і фазі III, не спостерігалось жодного розвитку резистентності до класу інтегрази або до класу НІЗТ (n = 876, період подальшого спостереження 48–96 тижнів).

У нереспондентів на попереднє лікування, які попри це не отримували клас інтегрази (дослідження SAILING), замісники інгібітору інтегрази спостерігалися у 4/354 пацієнтів (період подальшого спостереження 48 тижнів), які отримали долутеґравір, наданий у комбінації з

вибраним дослідником фоновим терапевтичним режимом (ФР). Із цих чотирьох два пацієнти показали унікальну заміну інтегрази R263K із максимальною кратністю зміни 1,93, один пацієнт продемонстрував заміну поліморфної інтегрази V151V/I із максимальною кратністю зміни 0,92 і один пацієнт мав попередньо існуючі мутації інтегрази; вважається, що останній відчув дію інтегрази або був інфікований вірусом, резистентним до інтегрази, через передачу цього вірусу. Мутація R263K була також вибрана *in vitro* (див. вище).

Резистентність *in vitro* та *in vivo* (абакавір і ламівудин).

Абакавіррезистентні ізоляти ВІЛ-1 *in vitro* і *in vivo* пов'язані зі специфічними генотипічними змінами у регіоні кодону ЗТ (кодони M184V, K65R, L74V і Y115F). У ході селекції абакавіру *in vitro* мутація M184V відбулася вперше і призвела до приблизно 2-кратного збільшення IC₅₀ нижче клінічного зрізу абакавіру при 4,5 кратності зміни. Продовження пасажу при збільшенні концентрації препарату призвело до вибору для подвійних мутантів ЗТ 65R/184V і 74V/184V або потрійного мутанта ЗТ 74V/115Y/184V. Дві мутації відповідали за 7–8-кратне збільшення чутливості абакавіру, і виникла необхідність у комбінації трьох мутацій, які відповідали за більше ніж 8-кратну зміну чутливості.

Резистентність ВІЛ-1 до ламівудину включає розвиток змін амінокислоти M184I або M184V, близьких до активної ділянки ревертази вірусу. Цей варіант виникає як *in vitro*, так і у ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів, які отримали лікування ламівудинвмісною антиретровірусною терапією. Мутанти M184V демонструють досить знижену чутливість до ламівудину і знижену реплікативну здатність вірусу *in vitro*. M184V пов'язується з 2-кратним збільшенням резистентності до абакавіру, але не відповідає за клінічну резистентність до абакавіру.

Ізоляти, резистентні до абакавіру, можуть також демонструвати знижену чутливість до ламівудину. Комбінація абакавір/ламівудин продемонструвала знижену чутливість до вірусів із замінами K65R із або без заміни M184V/I і до вірусів із L74V плюс заміна M184V/I.

Перехресна резистентність між долутегравіром або абакавіром, або ламівудином і антиретровірусними засобами інших класів, наприклад, з інгібіторами протеази або нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, є малоюмовірною.

Вплив на електрокардіограму.

При застосуванні дози долутегравіру, яка перевищувала терапевтичну дозу приблизно у 3 рази, жодних впливів на коригований інтервал QT не спостерігалось. Подібні дослідження з абакавіром чи ламівудином не проводилися.

Фармакокінетика.

Таблетка Тріумеку™ продемонструвала біоеквівалентність до таблетки долутегравіру як монодоза і таблетки з фіксованою дозою абакавір/ламівудин (ABC/ЗТС FDC), що призначається окремо. Це було продемонстровано у 2-сторонньому перехресному дослідженні біоеквівалентності Тріумеку™ в одній дозі (натще) порівняно з таблеткою долутегравіру 1 × 50 мг плюс 1 таблетка × 600 мг абакавіру/300 мг ламівудину (натще) у здорових добровольців (n = 66). Вплив їжі з високим вмістом жирів на Тріумек™, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, був вивчений у підгрупі пацієнтів у цьому дослідженні (n = 12). Значення C_{max} і AUC долутегравіру у плазмі внаслідок застосування Тріумеку™ з їжею з високим вмістом жирів було відповідно на 37 % і 48 % вищим, ніж після застосування Тріумеку™ натще. Це не вважається клінічно значущим результатом (див. «Всмоктування»). Вплив їжі на вміст абакавіру і ламівудину у плазмі крові після застосування Тріумеку™ з їжею з високим рівнем жирів був дуже подібним до раніше отриманих результатів впливу їжі із застосуванням ABC/ЗТС FDC. Ці результати вказують на те, що Тріумек™ можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Фармакокінетичні властивості долутегравіру, ламівудину і абакавіру описані нижче.

Всмоктування.

Долутегравір, абакавір і ламівудин швидко всмоктуються після перорального застосування. Абсолютна біодоступність долутегравіру не була встановлена. Абсолютна біодоступність перорального абакавіру і ламівудину у дорослих становить близько 83 % та 80–85 % відповідно.

Середній час досягнення максимальної концентрації у сироватці (t_{\max}) становить 2–3 години (після дози лікарської форми у вигляді таблетки), 1,5 години і 1,0 годину для долутегравіру, абакавіру і ламівудину відповідно.

Вплив долутегравіру був зазвичай схожий у здорових добровольців і ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів. У ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнтів після застосування долутегравіру у дозі 50 мг 1 раз на добу рівноважні фармакокінетичні параметри (середнє геометричне [% CV]) на основі фармакокінетичного аналізу популяції становили: $AUC_{(0-24)}$ – 53,6 (27) мкг·год/мл, C_{\max} – 3,67 (20) мкг/мл і C_{\min} – 1,11 (46) мкг/мл. Після разової дози 600 мг абакавіру середнє (CV) C_{\max} становить 4,26 мкг/мл (28 %) і середнє (CV) AUC_{∞} становить 11,95 мкг·год/мл (21 %). Після перорального застосування ламівудину у дозі 300 мг 1 раз на добу протягом 7 діб середнє (CV) рівноважнє C_{\max} становить 2,04 мкг/мл (26 %) і середнє (CV) AUC_{24} становить 8,87 мкг·год/мл (21 %).

Значення C_{\max} і AUC долутегравіру у плазмі крові внаслідок застосування Тріумеку™ з їжею з високим вмістом жирів були відповідно на 37 % і 48 % вищими, ніж після застосування Тріумеку™ натще. Для абакавіру спостерігалось зниження C_{\max} на 23 %, а значення AUC залишалось без змін. Вплив ламівудину був схожий як при застосуванні з їжею, так і при прийомі натще. Ці результати вказують на те, що Тріумек™ можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Розподіл.

Видимий об'єм розподілу долутегравіру (після перорального застосування у вигляді суспензії, Vd/F) розрахований на 12,5 л. Внутрішньовенні дослідження з абакавіром і ламівудином продемонстрували середній видимий об'єм розподілу 0,8 і 1,3 л/кг відповідно.

Долутегравір має високий ступінь зв'язування (> 99 %) з протеїнами плазми людської крові на основі даних *in vitro*. Зв'язування долутегравіру із протеїнами плазми не залежить від концентрації долутегравіру. Загальні співвідношення концентрацій радіоактивності, пов'язаної з препаратом, у крові та плазмі коливаються в діапазоні від 0,441 до 0,535, що вказує на мінімальний зв'язок радіоактивності з клітинними компонентами крові. Незв'язана фракція долутегравіру у плазмі збільшується при низьких рівнях альбуміну в сироватці (< 35 г/л), який спостерігається у пацієнтів із помірними розладами печінки. Дослідження зв'язування з протеїнами плазми *in vitro* вказують, що абакавір зв'язується тільки у низько-помірному діапазоні значень (~ 49 %) з протеїнами плазми людини у терапевтичних концентраціях. Ламівудин продукує лінійну фармакокінетику в рамках терапевтичного діапазону і демонструє низьке зв'язування з протеїнами плазми *in vitro* (< 36 %).

Долутегравір, абакавір і ламівудин присутні у спинномозковій рідині (СМР).

У 13 раніше не лікованих пацієнтів, які знаходилися на стабільному режимі долутегравіру в комбінації з абакавіром/ламівудином, концентрація долутегравіру в СМР в середньому становила 18 нг/мл (порівняно з незв'язаною концентрацією у плазмі, і вище IC_{50}). Дослідження з абакавіром демонструють, що співвідношення AUC у спинномозковій рідині та плазмі становить 30–44 %. Помічені значення пікових концентрацій були в 9 разів вищі, ніж IC_{50} абакавіру 0,08 мкг/мл, або 0,26 мкМ, при застосуванні абакавіру в дозуванні 600 мг двічі на добу. Середнє співвідношення між концентраціями ламівудину в спинномозковій рідині та в сироватці через 2–4 години після перорального застосування становило приблизно 12 %. Рівень проникнення ламівудину в ЦНС і його зв'язок із клінічною ефективністю невідомий.

Долутегравір присутній у статевій системі чоловіків і жінок. Значення AUC у вагінальній рідині, тканині шийки матки і вагінальній тканині становило 6–10 % від відповідного показника у плазмі у рівноважному стані. Значення AUC становило 7 % у спермі і 17 % на слизовій прямій кишці від відповідного показника у плазмі в рівноважному стані.

Біотрансформація.

Долутегравір переважно метаболізується через UGT1A1, меншою мірою через CYP3A (9,7 % всієї застосованої дози у дослідженні балансу маси людини). Долутегравір є преобладаючим

циркулюючим компонентом у плазмі; виведення нирками незміненої діючої речовини є низьким (< 1 % дози). 53 % загальної пероральної дози виводиться у вигляді незміненої речовини з калом. Невідомо, частково чи повністю це відбувається через діючу речовину, що не всмокталася, або через виведення жовчними шляхами кон'югату глюкуронідату, який може далі розпадатися для формування вихідної суміші у просвіті кишечника. 23 % загальної пероральної дози виводиться із сечею у вигляді або глюкуроніду долутегравіру (18,9 % загальної дози), або N-дезалкілюючого метаболіту (3,6 % загальної дози), або метаболіту, сформованого окисленням на бензилкарбінолі (3,0 % загальної дози).

Абакавір переважно метаболізується в печінці, приблизно 2 % отриманої дози виводиться нирками у вигляді незміненого компонента. Первинні шляхи метаболізму у людини забезпечені алкогольдегідрогеназою і глюкуронідацією, внаслідок чого утворюються 5'-карбоксилова кислота і 5'-глюкуронід, що становлять близько 66 % отриманої дози. Ці метаболіти виводяться із сечею.

Більша частина ламівудину виводиться незміненою і лише незначна частина піддається метаболізму. Ламівудин виводиться переважно нирками у незміненому вигляді. Імовірність метаболічних взаємодій інших субстанцій із ламівудином є низькою через невисоку швидкість метаболізму в печінці (5–10 %).

Взаємодія з лікарськими засобами.

In vitro долутегравір не показав прямого або слабкого пригнічення ($IC_{50} > 50$ мкМ) ферментів цитохрому P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферази UGT1A1 або UGT2B7, або переносників P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2, або MRP4. *In vitro* долутегравір не індукє ферменти CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4. На основі цих даних не очікується впливу долутегравіру на фармакокінетику лікарських засобів, що є субстратами основних ферментів або переносників (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

In vitro долутегравір не був субстратом OATP1B1, OATP1B3 чи OCT1 людини.

Виведення.

Період напіввиведення долутегравіру становить близько 14 годин. Загальний кліренс (CL/F) становить приблизно 1 л/год у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на основі фармакокінетичного аналізу популяції.

Середній період напіввиведення абакавіру становить 1,5 години. Середній геометричний кінцевий період напіввиведення внутрішньоклітинної діючої речовини карбовітрифосфату (TP) у рівноважній концентрації становить 20,6 години. Після багатьох пероральних доз абакавіру (300 мг двічі на добу) статистично значущого накопичення абакавіру не помічено. Елімінація абакавіру відбувається шляхом метаболізму в печінці з подальшим виведенням метаболітів переважно із сечею. Метаболіти і незмінений абакавір в сечі становлять близько 83 % отриманої дози абакавіру. Решта виводиться з калом.

Очікуваний період напіввиведення ламівудину становить від 5 до 7 годин. Для пацієнтів, які отримують ламівудин у дозі 300 мг 1 раз на добу, кінцевий період напіввиведення ламівудину-TP становив від 16 до 19 годин. Середній системний кліренс ламівудину становить приблизно 0,32 л/год/кг, переважно через нирковий кліренс (> 70 %) завдяки системі транспорту органічних катіонів. Дослідження за участю пацієнтів із нирковою недостатністю демонструють, що при ниркових розладах знижується виведення ламівудину. Для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв потрібне зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Зв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки.

У рандомізованому дослідженні з ранжуванням доз у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які отримали долутегравір у вигляді монотерапії (ING11521), продемонстровано швидку і дозозалежну антивірусну дію із середнім зниженням РНК ВІЛ-1 у $2,5 \log_{10}$ на 11-й день для дози 50 мг. Антивірусна відповідь підтримувалася від 3 до 4 діб після останньої дози у групі застосування 50 мг.

Внутрішньоклітинна фармакокінетика.

Середнє геометричне кінцевого періоду внутрішньоклітинного напіврозпаду карбовіру-TR у рівноважному стані становить 20,6 години порівняно з середнім геометричним періоду напіврозпаду абакавіру у плазмі 2,6 години. Кінцевий період внутрішньоклітинного напіврозпаду ламівудину-TR був подовжений до 16–19 діб порівняно з періодом напіврозпаду ламівудину у плазмі 5–7 годин, що свідчить про обґрунтованість дозування 1 раз на добу для абакавіру та ламівудину.

Особливі групи пацієнтів.

Печінкова недостатність

Дані фармакокінетики були отримані для долутегравіру, абакавіру і ламівудину окремо.

Долутегравір переважно метаболізується і виводиться через печінку. Одна доза 50 мг долутегравіру була надана 8 пацієнтам із помірною печінковою недостатністю (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) і 8 підібраним здоровим контрольним добровольцям. Тоді як загальна концентрація у плазмі була схожою, спостерігалось 1,5–2-кратне збільшення експозиції долутегравіру у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями. Будь-яке коригування дози не вважається необхідним для пацієнтів із печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня. Вплив тяжкої печінкової недостатності на фармакокінетику долутегравіру не вивчався.

Абакавір метаболізується переважно в печінці. Фармакокінетика абакавіру вивчалася у пацієнтів з легкою печінковою недостатністю (5–6 балів за шкалою Чайлда – П'ю), які отримували одноразову дозу 600 мг. Результат продемонстрував середнє збільшення AUC абакавіру в 1,89 раза [1,32; 2,70] і періоду напіввиведення абакавіру в 1,58 [1,22; 2,04] раза. Рекомендувати зниження дози пацієнтам з легкою печінковою недостатністю не є можливим через значну варіабельність впливу різних експозицій абакавіру.

Дані, отримані у пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю, демонструють, що фармакокінетика ламівудину статистично значуще не впливає на порушення функції печінки.

На основі даних, отриманих для абакавіру, Тріумек™ не рекомендується для пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність

Дані фармакокінетики були отримані для долутегравіру, абакавіру і ламівудину окремо.

Лише незначна частина діючої речовини долутегравіру метаболізується нирками. Дослідження фармакокінетики долутегравіру було проведено у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну (CL_{Cr}) < 30 мл/хв). Жодної клінічно значущої різниці у фармакокінетиці між пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю (CL_{Cr} < 30 мл/хв) і здоровими добровольцями відмічено не було. Долутегравір не досліджувався у пацієнтів, які перебували на діалізі, оскільки різниці у впливі не очікувалось.

Абакавір переважно метаболізується у печінці, приблизно 2 % абакавіру виводиться незмінним із сечею. Фармакокінетика абакавіру у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності є подібною до такої у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Дослідження ламівудину демонструють, що концентрації у плазмі крові (AUC) збільшуються у пацієнтів з порушенням функції нирок через знижений кліренс.

На основі даних щодо ламівудину, Тріумек™ не рекомендується для застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв.

Пацієнти літнього віку

За результатами популяційного аналізу пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, не виявлено клінічно значущого впливу віку на фармакокінетику долутегравіру.

Фармакокінетичні дані долутегравіру, абакавіру і ламівудину щодо пацієнтів віком > 65 років обмежені.

Діти

Продемонстровано, що фармакокінетика 50 мг долутегравіру у 10 ВІЛ-1 інфікованих підлітків (віком від 12 до 17 років), попередньо лікованих антиретровірусними препаратами, була зіставною за рівнем експозиції з такою у дорослих, які отримували долутегравір в дозі 50 мг 1 раз на добу.

Дані щодо підлітків, які отримували добову дозу 600 мг абакавіру і 300 мг ламівудину, дотепер обмежені. Фармакокінетичні показники є зіставні з параметрами, що реєструвалися у дорослих пацієнтів.

Поліморфізм ферментів, що метаболізують лікарський засіб

Не існує доказів клінічно значущого впливу поліморфізму ензимів, які метаболізують лікарські засоби, на фармакокінетику долутегравіру. У метааналізі з використанням фармагеномних моделей, відібраних у клінічних дослідженнях за участю здорових добровольців із генотипами UGT1A1 (n = 7), спостерігалось 32 % зниження кліренсу долутегравіру і 46 % збільшення AUC порівняно з відповідними показниками у пацієнтів із генотипами, пов'язаними з нормальним метаболізмом через UGT1A1 (n = 41).

Стать

Популяційний аналіз фармакокінетики з використанням зведених фармакокінетичних даних досліджень фази ІІ і фази ІІІ за участю дорослих пацієнтів не виявив ніякого клінічно значущого впливу статі на застосування долутегравіру. Не існує доказів необхідності коригування дози долутегравіру, абакавіру або ламівудину на основі впливу статі на фармакокінетичні параметри.

Расова приналежність

Популяційний аналіз фармакокінетики з використанням зведених фармакокінетичних даних із досліджень фази ІІ і фази ІІІ за участю дорослих пацієнтів не виявив жодного клінічно значущого впливу расової приналежності на експозицію долутегравіру. Фармакокінетика одноразової дози долутегравіру у японців є зіставною з фармакокінетикою у громадян США. Не існує доказів на користь необхідності корекції дози долутегравіру, абакавіру або ламівудину на основі впливу расової належності на фармакокінетичні параметри.

Коінфекція вірусу гепатиту В або С

Популяційний аналіз фармакокінетики вказує на те, що коінфекція вірусу гепатиту С не має клінічно значущого впливу на експозицію долутегравіру. Фармакокінетичні дані щодо пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В є обмеженими (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування дорослих і дітей віком від 12 років з масою тіла від 40 кг, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Перед початком терапії засобами, що містять абакавір, необхідно провести перевірку всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів на наявність HLA-B*5701 алеля незалежно від расової приналежності (див. розділ «Особливості застосування»). Абакавір не слід призначати пацієнтам, які є носіями HLA-B*5701 алеля.

Протипоказання.

Гіперчутливість до долутегравіру, абакавіру, ламівудину або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Однчасне застосування з лікарськими засобами з вузьким терапевтичним вікном, які є субстратами переносника органічних катіонів (ОСТ2), включаючи фампридин (також відомий як далфампридин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Тріумек™ містить долутегравір, абакавір і ламівудин, тому будь-які взаємодії, характерні для цих компонентів окремо, стосуються також Тріумеку™. Жодних клінічно значущих медикаментозних взаємодій між долутегравіром, абакавіром і ламівудином не очікується.

Вплив інших речовин на фармакокінетику долутегравіру, абакавіру і ламівудину.

Долутегравір виводиться переважно шляхом метаболізму UGT1A1. Долутегравір також є субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp і BCRP. Одночасне застосування Тріумеку™ з іншими засобами, що пригнічують UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, та/або P-gp може збільшити концентрацію долутегравіру в плазмі крові. Лікарські засоби, які активують ці ферменти або переносники, можуть зменшити концентрацію долутегравіру в плазмі крові і знизити терапевтичний ефект долутегравіру (див. таблицю 1).

Всмоктування долутегравіру знижується під дією деяких антацидних агентів (див. таблицю 1).

Абакавір метаболізується ферментами УДФ-глюкуронілтрансферазою (UGT) і алкогольдегідрогеназою; одночасне застосування індукторів або інгібіторів ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази або компонентів, що виводяться через алкогольдегідрогеназу, може змінити експозицію абакавіру.

Ламівудин виводиться нирками. Активна ниркова секреція ламівудину в сечу відбувається через OAT2 і переносники, що елімінують лікарські засоби і токсини (MATE1 і MATE2-K). Одночасне застосування ламівудину з інгібіторами OAT і MATE може збільшити експозицію ламівудину. Долутегравір є інгібітором OAT2 і MATE1, проте, зважаючи на результати перехресного дослідження, концентрації ламівудину були подібні при супутньому застосуванні долутегравіру або без нього, що вказувало на те, що долутегравір не впливає на експозицію ламівудину *in vivo*. Абакавір і ламівудин значуще не метаболізуються ферментами CYP.

У дослідженнях *in vitro* абакавір не є субстратом OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 або MRP4. Тому не очікують, що лікарські засоби, які модулюють вказані вище переносники, можуть впливати на рівень абакавіру у плазмі крові.

Незважаючи на те, що абакавір та ламівудин також є субстратами BCRP та P-gp у дослідженнях *in vitro*, клінічні дослідження вказують на відсутність суттєвих змін фармакокінетики абакавіру при його одночасному застосуванні з лопінавіром/ритонавіром (інгібітори BCRP та P-gp) та мало ймовірно, що інгібітори цих переносників здатні змінювати фармакокінетику ламівудину, враховуючи його високу біодоступність. У дослідженнях *in vitro* ламівудин є субстратом MATE1, MATE2-K і OAT2. При застосуванні триметоприму (інгібітору вказаних вище переносників препаратів) було відмічено збільшення концентрації ламівудину в плазмі крові, однак ця взаємодія не вважається клінічно значущою, тому коригування дози ламівудину не рекомендується. Ламівудин є субстратом переносника печінкового поглинання OAT1. У зв'язку з незначною роллю печінки у виведенні ламівудину, лікарська взаємодія через інгібіцію OAT1 навряд чи є клінічно значущою.

Вплив долутегравіру, абакавіру і ламівудину на фармакокінетику інших речовин.

In vivo долутегравір не впливає на дію мідазоламу, що є тестером CYP3A4. На основі даних *in vitro* та/або *in vivo* не очікують впливу долутегравіру на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами будь-якого головного ферменту або переносника, такого як CYP3A4, CYP2C9 та P-gp (див. «Фармакокінетика»).

In vitro долутегравір пригнічував ниркові переносники OAT2 і MATE1. *In vivo* у пацієнтів спостерігалось 10–14 % зниження кліренсу креатиніну (секреторна фракція залежить від переносника OAT2 і MATE1). *In vivo* долутегравір здатний збільшити концентрації у плазмі лікарських засобів, виведення яких залежить від OAT2 або MATE-1 (наприклад фампридину (також відомого як далфампридин), метформіну) (див. таблицю 1 і розділ «Протипоказання»).

In vitro долутегравір пригнічував накопичення транспортних органічних аніонів у нирках OAT1 і OAT3. Через відсутність впливу на фармакокінетику *in vivo* субстрату транспортних органічних аніонів тенофовіру пригнічення OAT1 *in vivo* мало ймовірно. Пригнічення OAT3 *in vivo* не

вивчалоя. Долутегравір здатний збільшувати концентрацію лікарських засобів у плазмі крові, секреція яких залежить від ОАТЗ.

Абакавір і ламівудин не пригнічують і не індують ферменти СYP (такі як СYP3A4, СYP2C9 або СYP2D6) та демонструють відсутність інгібування або слабку інгібіцію ОАТР1В3, ВСРР, Р-рр або МАТЕ2-К. Дані *in vitro* вказують на те, що пригнічення Р-рр і ВСРР абакавіром не можна виключати на рівні кишечника. Ламівудин демонструє відсутність інгібування або слабку інгібіцію переносників лікарських засобів МАТЕ1 або ОСТ3, та абакавір демонструє мінімальне пригнічення ОСТ1 і ОСТ2. Таким чином, не очікується, що абакавір та ламівудин здатні змінювати концентрацію в плазмі крові лікарських засобів, які є субстратами цих ферментів або переносників. *In vitro* ламівудин пригнічує ОСТ1 і ОСТ2.

Незважаючи на те, що абакавір є інгібітором МАТЕ1, а ламівудин є інгібітором ОСТ1 і ОСТ2 *in vitro*, вони мають низький потенціал впливу на концентрацію субстратів цих переносників у плазмі крові при терапевтичних рівнях експозицій (абакавір – до 600 мг, ламівудин – 300 мг).

Інформація про наявні та очікувані взаємодії з обраними антиретровірусними та неантиретровірусними лікарськими засобами міститься у таблиці 1 (підвищення позначено як «↑», зниження – як «↓», без змін – як «↔»), площа під кривою концентрація-час – як «AUC», пік концентрації – як «C_{max}», концентрація наприкінці інтервалу дозування – як «C_τ»). Таблиця не може вважатися вичерпною, але є репрезентативною щодо класів, які вивчаються.

Таблиця 1

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

| Лікарські засоби, класифіковані за терапевтичними напрямками | Середня геометрична зміни при взаємодії (%) | Рекомендації щодо одночасного застосування |
|---|--|---|
| Антиретровірусні лікарські засоби | | |
| <i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)</i> | | |
| Етравірін без бустованих інгібіторів протеази/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Етравірін ↔ (індукція ферментів UGT1A1 і СYP3A) | Етравірін без бустованих інгібіторів протеази знижує концентрацію долутегравіру у плазмі. Оскільки рекомендованою дозою долутегравіру для пацієнтів, що приймають етравірін без бустованих інгібіторів протеази, є 50 мг двічі на добу, Триумек™ не рекомендовано для застосування пацієнтам, які приймають етравірін без одночасного застосування з атазанавіром/ритонавіром, дарунавіром/ритонавіром або лопінавіром/ритонавіром (див. далі нижче у таблиці). |
| Лопінавір + ритонавір + етравірін/долутегравір | Долутегравір ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Лопінавір ↔ Ритонавір ↔ | Корекція дози не потрібна. |

| | | |
|--|--|--|
| | Етравірин ↔ | |
| Дарунавір + ритонавір + етравірин/долутегравір | Долутегравір ↔ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % Cτ ↓ 36 % Дарунавір ↔ Ритонавір ↔ Етравірин ↔ | Корекція дози не потрібна. |
| Ефавіренз/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % Cτ ↓ 75 % Ефавіренз ↔ (історичний контроль) (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Оскільки дозування долутегравіру в разі одночасного застосування з ефавірензом становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування з Тріумеком™ не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). |
| Невірапін/долутегравір | Долутегравір ↓ (Не вивчали. Очікується схоже зниження експозиції, як це спостерігалось з ефавірензом, спричинене індукцією) | Одночасне застосування з невірапіном, яке може знизити концентрацію долутегравіру в плазмі завдяки індукції ферментів, не вивчали. Вплив невірапіну на експозицію долутегравіру, вірогідно, є подібним до впливу ефавірензу або менший за нього. Оскільки дозування долутегравіру у разі одночасного застосування з невірапіном становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування невірапіну з Тріумеком™ не рекомендується. |
| Рилпівірин | Долутегравір ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % Cτ ↑ 22 % Рилпівірин ↔ | Коригування дози не потрібне. |
| <i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)</i> | | |
| Тенофовір | Долутегравір ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % Cτ ↓ 8 % Тенофовір ↔ | Коригування дози не потрібне при сумісному застосуванні Тріумеку™ з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. |

| | | |
|--|---|--|
| Емтрицитабін, диданозин, ставудин, зидовудин | Взаємодія не вивчена. | Тріумек™ не рекомендується для застосування у поєднанні з препаратами, що містять емтрицитабін, оскільки як ламівудин (у Тріумеку™), так і емтрицитабін є аналогами цитидину (тобто існує ризик внутрішньоклітинних взаємодій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)). |
| <i>Інгібітори протеази</i> | | |
| Атазанавір/долутегравір | Долутегравір ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Атазанавір ↔ (історичний контроль) (пригнічення ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Корекція дози не потрібна. |
| Атазанавір + ритонавір/долутегравір | Долутегравір ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % Cτ ↑ 121 % Атазанавір ↔ Ритонавір ↔ | Корекція дози не потрібна. |
| Типранавір + ритонавір/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % Cτ ↓ 76 % Типранавір ↔ Ритонавір ↔ (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Оскільки рекомендоване дозування долутегравіру у разі одночасного застосування з типранавіром/ритонавіром становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування цих засобів із Тріумеком™ не рекомендується. |
| Фосампренавір + ритонавір/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % Cτ ↓ 49 % Фосампренавір ↔ Ритонавір ↔ (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Фосампренавір/ритонавір знижує концентрацію долутегравіру, але, з огляду на обмежені дані, вони не призвели до зниження ефективності у дослідженнях фази III. Коригування дози не обов'язкове. |
| Лопінавір + ритонавір/долутегравір | Долутегравір ↔ AUC ↓ 4 % | Корекція дози не потрібна. |

| | | |
|--|---|---|
| | $C_{max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_{24} \downarrow 6 \%$ Лопінавір \leftrightarrow Ритонавір \leftrightarrow | |
| Дарунавір + ритонавір/ долутегравір | Долутегравір \downarrow AUC $\downarrow 22 \%$ $C_{max} \downarrow 11 \%$ $C_t \downarrow 38 \%$ Дарунавір \leftrightarrow Ритонавір \leftrightarrow (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Корекція дози не потрібна. |
| Інші антивірусні препарати | | |
| Телапревір | Долутегравір \uparrow AUC $\uparrow 25 \%$ $C_{max} \uparrow 19 \%$ $C_t \uparrow 37 \%$ Телапревір \leftrightarrow (історичний контроль) (пригнічення ферменту CYP3A) | Корекція дози не потрібна. |
| Даклатасвір/долутегравір | Долутегравір \leftrightarrow AUC $\uparrow 33 \%$ $C_{max} \uparrow 29 \%$ $C_t \uparrow 45 \%$ Даклатасвір \leftrightarrow | Даклатасвір суттєво не змінює концентрацію долутегравіру в плазмі крові. Долутегравір не змінює концентрацію даклатасвіру в плазмі крові. Немає необхідності в корекції дози. |
| Антиінфекційні засоби | | |
| Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/абакавір | Взаємодію не вивчали | Коригування дози Тріумеку™ не потрібне, крім пацієнтів із нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). |
| Триметоприм/ сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/ламівудин (160 мг/800 мг 1 раз на добу протягом 5 діб/300 мг, одноразова доза) | Ламівудин AUC $\uparrow 43 \%$ $C_{max} \uparrow 7 \%$ Триметоприм AUC \leftrightarrow Сульфаметоксазол AUC \leftrightarrow (пригнічення транспорту органічних катіонів) | |
| Антимікобактеріальні засоби | | |
| Рифампіцин/долутегравір | Долутегравір \downarrow AUC $\downarrow 54 \%$ $C_{max} \downarrow 43 \%$ | Оскільки дозування долутегравіру у разі |

| | | |
|---|---|--|
| | С _т ↓ 72 % (індукція ферментів UGT1A1 і СYP3A) | одночасного застосування з рифампіцином становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування рифампіцину з Тріумеком™ не рекомендується. |
| Рифабутин | Долутегравір ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % С _т ↓ 30 % (індукція ферментів UGT1A1 і СYP3A) | Корекція дози не потрібна. |
| Протиепілептичні засоби | | |
| Карбамазепін/долутегравір | Долутегравір↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % С _т ↓ 73 % | Оскільки рекомендованою дозою долутегравіру є 50 мг двічі на добу при сумісному застосуванні разом із карбамазепіном, не рекомендується застосування Тріумеку™ пацієнтам, які знаходяться на лікуванні карбамазепіном. |
| Фенобарбітал/долутегравір Фенітоїн/долутегравір Оксарбазепін/долутегравір | Долутегравір↓ (взаємодія не вивчена, зниження очікується внаслідок індукції ферментів UGT1A1 і СYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до того, що спостерігали при застосуванні з карбамазепіном) | Оскільки рекомендованою дозою долутегравіру є 50 мг двічі на добу при сумісному застосуванні разом з цими метаболическими індукторами, не рекомендується застосування Тріумеку™ пацієнтам, які знаходяться на лікуванні цими метаболическими індукторами. |
| Блокатори калієвих каналів | | |
| Фампридин (також відомий як далфампридин) | Фампридин ↑ (Взаємодія не вивчена. Потенційне збільшення внаслідок інгібування переносника OСТ2) | Протипоказане одночасне застосування Тріумеку™ та фампридину через потенційну небезпеку для життя, спричинену високою концентрацією фампридину (див. розділ «Протипоказання») |
| Антигістамінні засоби (блокатори H₂-гістамінових рецепторів) | | |
| Ранітидин | Взаємодія не вивчена. Клінічно значуща взаємодія є малоймовірною. | Корекція дози не потрібна. |
| Циметидин | Взаємодія не вивчена. | Корекція дози не потрібна. |

| | | |
|--|--|--|
| | Клінічно значуща взаємодія є малоюмовірною. | |
| Цитотоксичні засоби | | |
| Кладрибін/ламівудин | Взаємодія не вивчена. <i>In vitro</i> ламівудин пригнічує внутрішньоклітинну фосфориліацію кладрибіну, що призводить до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі комбінації в клінічних умовах. Деякі клінічні результати також свідчать про можливу взаємодію між ламівудином і кладрибіном | Одночасне застосування Тріумеку™ з кладрибіном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). |
| Опіїдні засоби | | |
| Метадон/абакавір (40–90 мг 1 раз на добу протягом 14 діб/600 мг одноразова доза, потім 600 мг двічі на добу протягом 14 діб) | Абакавір AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Метадон CL/F ↑ 22 % | Корекція дози метадону, вірогідно, не потрібна для більшості пацієнтів; в окремих випадках може бути потрібне повторне титрування метадону. |
| Ретиноїдні засоби | | |
| Ретиноїдні суміші (наприклад ізотретиноїн) | Взаємодія не вивчена. Можлива взаємодія з огляду на спільний шлях виведення через алкогольдегідрогеназу (абакавірвмісний компонент). | Рекомендація корекції дози неможлива через недостатність доказової бази. |
| Інше | | |
| <i>Етанол</i> | | |
| Етанол/долутегравір Етанол/ламівудин | Взаємодія не вивчена (пригнічення алкогольдегідрогенази). | |
| Етанол/абакавір (0,7 г/кг, одноразова доза/ 600 мг, одноразова доза) | Абакавір AUC ↑ 41 % Етанол AUC ↔ | Корекція дози не потрібна. |

| <i>Розчин сорбіту</i> | | |
|---|--|---|
| Розчин сорбіту (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) | Разова доза ламівудину 300 мг Ламівудин: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 % | У разі можливості, слід уникати тривалого застосування ламівудину з лікарськими засобами, що містять сорбіт, або розглянути більш частий моніторинг вірусного навантаження ВГВ, коли одночасного тривалого застосування неможливо уникнути. |
| <i>Антацидні засоби і харчові добавки</i> | | |
| Магній/алюмінієвмісні антацидні засоби/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (зв'язування з полівалентними іонами) | Прийом магній/алюмінієвмісних антацидних засобів має бути розділений у часі із застосуванням Тріумеку™ (мінімум 2 години після або 6 годин до прийому). |
| Добавки кальцію/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (зв'язування з полівалентними іонами) | Прийом добавок кальцію, заліза або мультівітамінів має бути розділений у часі із застосуванням Тріумеку™ (мінімум 2 години після або 6 годин до прийому). |
| Добавки заліза/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (зв'язування з полівалентними іонами) | |
| Мультівітаміни/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % | |
| <i>Кортикостероїди</i> | | |
| Преднізон | Долутегравір ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 % | Коригування дози не потрібне. |
| <i>Цукрознижувальні засоби</i> | | |
| Метформін/долутегравір | Метформін ↑ Долутегравір ↔ При сумісному застосуванні з 50 мг долутегравіру на добу: метформін | Слід розглянути корекцію дози метформіну на початку та при завершенні сумісного застосування долутегравіру з метформіном для підтримання глікемічного контролю. Для пацієнтів із помірним |

| | | |
|---|---|---|
| | AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % При сумісному застосуванні з 50 мг долутеґравіру 2 рази на добу: метформін AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 % | ступенем ниркової недостатності слід розглянути корекцію дози метформіну при його сумісному застосуванні з долутеґравіром, оскільки при підвищеній концентрації метформіну існує підвищений ризик лактоацидозу у пацієнтів з помірним ступенем ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»). |
| <i>Лікарські засоби з рослинної сировини</i> | | |
| Звіробій/долутеґравір | Долутеґравір ↓ (Не вивчали. Зниження очікується внаслідок індукції ферментів UGT1A1 і CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до того, що спостерігали при застосуванні з карбамазепіном) | Оскільки рекомендованою дозою долутеґравіру є 50 мг двічі на добу при сумісному застосуванні зі звіробієм, лікування Тріумеком™ не рекомендується. |
| <i>Пероральні контрацептиви</i> | | |
| Етинілестрадіол (ЕЕ) і норелгестромін (NGMN)/долутеґравір | Вплив долутеґравіру: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Вплив долутеґравіру: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % | Долутеґравір не впливав на фармакодинаміку лютеїнізуючого гормону (LH), фолікулостимулюючого гормону (FSH) і прогестерону. При одночасному застосуванні з пероральними протизаплідними засобами коригування дози Тріумеку™ не потрібне. |

Діти.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Передача ВІЛ.

Попри те, що ефективне застосування антиретровірусної терапії значно зменшило ризик передачі вірусів статевим шляхом, остаточно ризики не можна виключити. Заходів щодо запобігання передачі вірусу потрібно вживати з урахуванням національного регуляторного законодавства.

Реакції гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування абакавіру і долутеґравіру пов'язано з ризиком розвитку реакцій гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»), які характеризуються загальними симптомами, такими як пропасниця та/або висипання, та симптомами, що свідчать про поліорганне ураження. Клінічним шляхом не можна визначити, чи спричиняють абакавір і долутеґравір у складі Тріумеку™ реакції гіперчутливості. Реакції гіперчутливості частіше спостерігалися внаслідок застосування абакавіру, деякі з них були загрозливими для життя та іноді мали летальний наслідок, якщо

пацієнтам не надавалася належна допомога. Ризик розвитку реакцій гіперчутливості високий у пацієнтів, які мали позитивні результати дослідження на наявність алеля HLA-B*5701. Проте у пацієнтів, які не були носіями цього алеля, реакції гіперчутливості на абакавір спостерігалися, але з низькою частотою.

Таким чином, необхідно дотримуватися таких правил:

- Статус HLA-B*5701 необхідно завжди документувати до початку терапії.

- Терапію Тріумеком™ не слід призначати пацієнтам із позитивним статусом HLA-B*5701 або негативним статусом HLA-B*5701 із підозрою на реакції гіперчутливості на абакавір у попередній терапевтичній схемі із застосуванням абакавіру.

- **Лікування Тріумеком™ необхідно припинити негайно**, навіть за умови відсутності алеля HLA-B*5701, у разі підозри на реакцію гіперчутливості. Затримка з негайним припиненням терапії Тріумеком™ після початку реакції гіперчутливості може призвести до прогресування реакції та загрози життю пацієнта. Рекомендується моніторинг клінічного статусу, включаючи амінотрансферази печінки і білірубін.

- Після припинення лікування Тріумеком™ з причин підозрюваної реакції гіперчутливості, **лікування Тріумеком™ або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір або долутегравір, ніколи не можна поновлювати.**

- Повторна терапія засобами, що містять абакавір, після підозрюваної реакції гіперчутливості може призвести до поновлення симптомів протягом декількох годин. Такі рецидиви зазвичай більш тяжкі, ніж при попередньому лікуванні, і можуть включати напади загрозової для життя артеріальної гіпотензії та летальні випадки.

- Щоб уникнути повторного лікування абакавіром і долутегравіром, пацієнти, у яких підозрювалися реакції гіперчутливості, повинні отримати інструкції щодо утилізації залишків таблеток Тріумеку™.

- Пацієнтів потрібно проінформувати про необхідність ознайомлення з інструкцією та «Попереджувальною картою», яку слід дістати з упаковки препарату і постійно тримати при собі.

Клінічна картина реакцій гіперчутливості.

Про реакції гіперчутливості повідомлялося у < 1 % пацієнтів, які отримували лікування долутегравіром у клінічних дослідженнях, і ці реакції характеризувалися висипаннями, системними відхиленнями та іноді дисфункцією органів, включаючи тяжкі гепатобіліарні реакції.

Реакції гіперчутливості внаслідок застосування абакавіру отримали відповідну оцінку у клінічних дослідженнях і в ході післяреєстраційного спостереження. Симптоми, які зазвичай з'являються в перші шість тижнів (медіана часу до виникнення 11 діб) від початку лікування абакавіром, **також можуть виникати в будь-який час в ході лікування.**

Майже всі реакції гіперчутливості, що виникають внаслідок застосування абакавіру, включають гарячку та/або висипання. Інші ознаки та симптоми, які спостерігалися як складова реакції гіперчутливості внаслідок застосування абакавіру, детально описані у розділі «Побічні реакції», включаючи респіраторні і шлунково-кишкові симптоми. Важливо розуміти, що такі симптоми **можуть призвести до помилкової інтерпретації реакцій гіперчутливості як прояву респіраторного захворювання (пневмонія, бронхіт, фарингіт) або гастроентериту.** Симптоми, пов'язані із реакціями гіперчутливості, можуть погіршуватися із продовженням лікування і **можуть бути загрозовими для життя пацієнта.** Ці симптоми, як правило, зникають після припинення застосування абакавіру.

У рідкісних випадках пацієнти, які припинили приймати абакавір через інші причини, ніж симптоми гіперчутливості, також відчували загрозові для життя реакції протягом декількох годин після продовження лікування абакавіром (див. розділ «Побічні реакції»). Відновлення прийому абакавіру у таких пацієнтів має відбуватися за умови можливості надання невідкладної медичної допомоги.

Лактоацидоз.

При застосуванні аналогів нуклеозидів спостерігався лактоацидоз, що був зазвичай асоційований з гепатомегалією і стеатозом печінки. Ранні симптоми (симптоматична гіперлактатемія) включають доброякісні симптоми з боку травної системи (нудота, блювання і біль у животі), загальну слабкість, втрату апетиту, зменшення маси тіла, респіраторні симптоми (прискорене та/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи моторну слабкість).

Лактоацидоз характеризується високою смертністю і може бути пов'язаний із панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз, як правило, виникає після декількох місяців лікування.

Лікування аналогами нуклеозидів необхідно припинити в умовах симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресивної гепатомегалії або рівнів амінотрансферази, що швидко підвищуються.

Необхідно з обережністю призначати аналоги нуклеозидів будь-якому пацієнтові (зокрема жінкам із надлишковою масою тіла) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику розвитку захворювання печінки та стеатозу печінки (включаючи деякі медичні засоби та алкоголь). Пацієнти, коінфіковані вірусом гепатиту С, які отримали лікування альфа-інтерфероном і рибавірином, можуть мати певний ризик.

Пацієнти групи підвищеного ризику потребують ретельного моніторингу.

Маса тіла та параметри метаболізму.

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії. Факторами впливу на вказані рівні можуть бути також контроль хвороби та зміна стилю життя. Стосовно збільшення рівня ліпідів у деяких випадках є підтвердження щодо впливу лікування, тоді як збільшення маси тіла не має такого підтвердження. Моніторинг рівнів ліпідів сироватки крові та глюкози крові проводиться відповідно до затверджених протоколів лікування ВІЛ. Лікування порушень ліпідів слід проводити за клінічними показниками.

Захворювання печінки.

Безпека та ефективність застосування ТріумекTM пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки не оцінювалися. ТріумекTM не рекомендується застосовувати пацієнтам із помірним або тяжким ступенем печінкової недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки, що спостерігалися ще до початку лікування, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищену частоту виникнення порушень печінки під час застосування комбінованої антиретровірусної терапії і підлягають моніторингу згідно зі стандартною практикою. У разі прогресування захворювань печінки слід розглянути питання про часткове або повне припинення лікування.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію, мають ризик тяжких і потенційно летальних небажаних реакцій з боку печінки. У разі призначення супутньої антивірусної терапії проти гепатиту В або С слід врахувати відповідну інструкцію для медичного застосування цих лікарських засобів.

ТріумекTM включає ламівудин, який є компонентом лікування гепатиту В. Абакавір і долутегравір не чинять такої дії. Монотерапія ламівудином зазвичай не вважається достатнім засобом лікування гепатиту В, оскільки ризик розвитку резистентності до гепатиту В є високим. При застосовуванні ТріумекTM пацієнтам, коінфікованим гепатитом В, слід призначити додаткову антивірусну терапію. Слід користуватися відповідними інструкціями з медичного застосування.

У разі припинення застосування ТріумекTM пацієнтам, коінфікованим вірусом гепатиту В, рекомендується здійснювати періодичний контроль як печінкових проб, так і маркерів реплікації вірусу гепатиту В, оскільки відмова від застосування ламівудину може призвести до загострення гепатиту.

Синдром відновлення імунної відповіді.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на час запровадження комбінованої антиретровірусної терапії (САРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні збудники, яка може викликати серйозні клінічні прояви або погіршення симптомів. Зазвичай такі реакції спостерігалися протягом перших декількох тижнів або місяців з початку призначення комбінованої антиретровірусної терапії. Прикладами можуть слугувати цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані та/або локальні мікобактеріальні інфекції та пневмонія, спричинена *Pneumocystis jiroveci* (часто відомий під назвою РСР). Будь-які симптоми запалення необхідно оцінити і провести лікування, коли це необхідно. Аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит) також спостерігалися в умовах відновлення імунної відповіді; проте очікуваний час до початку захворювання мав більшу варіабельність, і тому ці явища можуть виникати через багато місяців після початку лікування. Підвищення рівнів печінкових проб узгоджується із синдромом відновлення імунної відповіді, що спостерігався у деяких пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В та/або С до початку лікування долутегравіром. У пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В та/або С, рекомендується здійснювати контроль рівнів печінкових проб (див. «Пацієнти з хронічним гепатитом В або С» та розділ «Побічні реакції»).

Порушення функцій мітохондрій

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричиняти порушення функцій мітохондрій різного ступеня, які особливо виражені при сумісному застосуванні зі ставудином, диданозином та зидовудином. Були повідомлення про випадки мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробний та/або постнатальний період, головним чином це стосувалося режимів лікування, що включали зидовудин. Головні побічні реакції, про які були повідомлення – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були транзиторними. Були рідкісні повідомлення про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, порушення поведінки). Чи є такі неврологічні порушення транзиторними або постійними, дотепер невідомо. Такі порушення потрібно враховувати відносно кожної дитини, яка зазнала впливу нуклеозидних та нуклеотидних аналогів у внутрішньоутробний період та має тяжкі клінічні порушення невідомої етіології, особливо неврологічні. Ці дані не впливають на сучасні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

Інфаркт міокарда.

Спостережні епідеміологічні дослідження показали зв'язок між інфарктом міокарда у хворих і лікуванням абакавіром. В основному це були пацієнти з антиретровірусною терапією в анамнезі. Дані клінічних досліджень визначили обмежену кількість інфарктів міокарда, виключити незначне підвищення ризику не можна. Загалом наявні дані від спостережених когорт та із рандомізованих досліджень дещо суперечливі і не можуть ні підтвердити, ні спростувати причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням абакавіру і ризиком розвитку інфаркту міокарда. Дотепер не існує єдиного встановленого біологічного механізму для пояснення потенційного збільшення ризику. При призначенні Тріумеку™ потрібно вжити запобіжних заходів, щоб мінімізувати всі фактори ризику (такі як паління, артеріальна гіпертензія і гіперліпідемія).

Остеонекроз.

Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, бісфосфонатів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, збільшений індекс маси тіла), були повідомлення про випадки остеонекрозу у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та/або у разі тривалого застосування комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтів слід попередити, що у разі появи у них болю у суглобах, ригідності суглобів або труднощів при русі їм слід звернутися за консультацією до лікаря.

Інфекції, спричинені умовно-патогенними організмами.

Пацієнти повинні усвідомлювати, що Тріумек™ або інші антиретровірусні препарати не виліковують ВІЛ-інфекцію і у них можуть розвиватися інфекції, спричинені умовно-патогенними організмами, та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому пацієнти повинні залишатися під ретельним клінічним наглядом лікарів, які мають досвід лікування цих захворювань, що асоційовані з ВІЛ.

Резистентність до препарату.

Оскільки рекомендована для пацієнтів із резистентністю до інгібіторів інтегрази доза долутегравіру становить 50 мг двічі на добу, застосування препарату Тріумек™ не рекомендовано пацієнтам із резистентністю до інгібітору інтегрази.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Оскільки рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування Тріумеку™ з етравірином (без бустованих інгібіторів протеази), ефавірензом, невірапіном, рифампіцином, типранавіром/ритонавіром, карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом та звіробоем не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тріумек™ не слід призначати разом із полівалентними катіоновмісними антацидними засобами. Тріумек™ рекомендується до застосування за 2 години до або через 6 годин після застосування цих засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тріумек™ рекомендується до застосування за 2 години до або через 6 годин після застосування препаратів кальцію або залізовмісних харчових добавок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Долутегравір підвищує концентрацію метформіну. Лікаря слід розглянути корекцію дози метформіну на початку та при завершенні сумісного з долутегравіром лікування для підтримання глікемічного контролю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метформін виводиться нирками, тому важливо контролювати функцію нирок при сумісному лікуванні з долутегравіром. Комбінація цих лікарських засобів може підвищити ризик лактоацидозу у пацієнтів з помірним ступенем ниркової недостатності (стадія 3а, кліренс креатиніну [CrCl] 45–59 мл/хв), рекомендується також особлива увага. Лікаря слід особливо розглянути питання зниження дози метформіну.

Комбінація ламівудину з кладрибіном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тріумек™ не рекомендується застосовувати з будь-якими лікарськими засобами, що містять долутегравір, абакавір, ламівудин або емтрицитабін.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінки репродуктивного віку перед застосуванням препарату Тріумек™ мають пройти тест на вагітність. Жінок репродуктивного віку, які приймають препарат Тріумек™, слід попередити про необхідність використання ефективних засобів контрацепції.

Вагітність.

У дослідженні народжуваності у Ботсвані було зареєстровано 5 випадків дефекту нервової трубки на 1683 (0,3 %) породіллі, які з моменту запліднення дотримувались схеми лікування, що містила долутегравір (компонент Тріумеку™), у порівнянні з 15 випадками на 14 792 (0,1 %) породіллі, які з моменту запліднення дотримувались схеми лікування, що не містить долутегравіру (різниця поширеності 0,20 %; 95 % ДІ 0,01–0,59). У цьому ж дослідженні один з новонароджених на 3840 (0,03 %) породіль, що приймали долутегравір під час вагітності, мав

дефект нервової трубки, у порівнянні з трьома випадками на 5952 породіллі, які дотримувались схеми лікування, що не містить долутегравіру.

Частота виникнення дефектів нервової трубки в загальній сукупності населення коливається в межах 0,5–1 випадок на 1000 новонароджених (0,05–0,1 %). Оскільки дефекти нервової трубки виникають протягом перших 4 тижнів розвитку плода (у цей період нервові трубки формуються), такий потенційний ризик стосується жінок, які приймали долутегравір на момент зачаття та на ранніх термінах вагітності. Через потенційний ризик виникнення дефектів нервової трубки, пов'язаний з долутегравіром, у разі планування вагітності або підтвердження першого триместру вагітності під час лікування ТріумекTM слід оцінити переваги та ризики прийому ТріумекTM та розглянути перехід на інші антиретровірусні схеми лікування.

Більше 1000 результатів впливу долутегравіру на вагітних в другому та третьому триместрах свідчать про відсутність підвищеного ризику несприятливих наслідків пологів. ТріумекTM можна застосовувати в другому та третьому триместрах вагітності лише у разі, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

У дослідженнях репродуктивної токсичності долутегравіру на тваринах не було виявлено несприятливого впливу на розвиток плода, у тому числі виникнення дефектів нервової трубки. Долутегравір проникав через плаценту у тварин.

Згідно з інформацією про помірну кількість вагітних жінок, що самостійно приймали комбінацію абакавіру та ламівудину, мальформаційна токсичність не виявлена (більше ніж 400 результатів після застосування у першому триместрі). У разі застосування ламівудину велика кількість даних (більше ніж 3000 результатів після застосування у першому триместрі) не вказує на мальформаційну токсичність. Помірний обсяг даних (більше ніж 600 результатів після застосування у першому триместрі) також не свідчить про мальформаційну токсичність абакавіру.

Абакавір і ламівудин здатні пригнічувати клітинну реплікацію ДНК, а абакавір проявив канцерогенність у дослідженнях на тваринах. Клінічна значущість отриманих результатів невідома.

У пацієнок, коінфікованих гепатитом В, які отримували лікування ламівудинівмісним препаратом, таким як ТріумекTM, і згодом завагітніли, слід врахувати можливість рецидиву гепатиту в разі припинення прийому ламівудину.

Дисфункція мітохондрій.

Аналоги нуклеозидів і нуклеотидів продемонстрували *in vitro* та *in vivo* різні рівні ураження мітохондрій. Повідомлялося про дисфункцію мітохондрій у ВІЛ-негативних немовлят, які отримували аналоги нуклеозидів *in utero* та/або після народження (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю.

Невідомо, чи виводиться долутегравір з грудним молоком людини. Наявні дані токсикологічних досліджень на тваринах вказують на екскрецію долутегравіру у молоко. При застосуванні долутегравіру тваринам, які лактують, у дозі 50 мг/кг/добу протягом 10 діб після пологів долутегравір визначали у молоці в концентраціях, що були вищими концентрацій долутегравіру у крові.

Абакавір та його метаболіти екскретуються у молоко щурів, які лактують. Абакавір також екскретується у грудне молоко людини.

На основі досліджень більш ніж 200 пар матерів та немовлят, що проходять лікування з приводу ВІЛ, концентрації абакавіру в сироватці крові немовлят, яких годують груддю жінки, що лікуються від ВІЛ-інфекції, є дуже низькими (< 4 % від рівнів концентрацій у сироватці крові

матерів, які годують груддю) та прогресивно знижуються до рівнів, що не визначаються, коли немовля досягає 24 тижнів від народження. Немає даних щодо безпеки застосування абакавіру та ламівудину дітям віком до 3 місяців.

ВІЛ-інфікованим жінкам не рекомендується годувати груддю немовлят за жодних обставин, щоб уникнути передачі ВІЛ.

Репродуктивна функція.

Немає даних про вплив долутегравіру, абакавіру або ламівудину на репродуктивну функцію чоловіків або жінок. Дослідження на тваринах не продемонстрували впливу долутегравіру, абакавіру або ламівудину на репродуктивну функцію самців та самок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів слід проінформувати про випадки запаморочення в ході застосування долутегравіру. Слід враховувати клінічний статус пацієнта та профіль побічних ефектів Тріумеку™ при оцінці спроможності пацієнта керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапію повинен призначати спеціаліст, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Дозування.

Дорослі та діти з масою тіла від 40 кг.

Рекомендована доза Тріумеку™ для дорослих і дітей становить одну таблетку 1 раз на добу.

Тріумек™ не слід призначати дорослим і дітям із масою тіла менше 40 кг, тому що таблетка містить фіксовану терапевтичну дозу, яку не можна зменшити.

Тріумек™ є лікарським засобом у вигляді таблеток з фіксованою дозою, який не рекомендується призначати пацієнтам, що потребують коригування дози. У разі необхідності припинення прийому або коригування дози однієї з діючих речовин цього лікарського засобу спеціаліст може застосувати окремі препарати долутегравіру, абакавіру або ламівудину. У такому випадку лікар повинен керуватися інструкцією для медичного застосування кожного з цих лікарських засобів.

Пропущені дози.

Пропущену дозу Тріумеку™ можна прийняти за 4 години до встановленого часу застосування наступної дози. Якщо до застосування наступної дози менше 4 годин, пропущену дозу приймати не слід, потрібно продовжити звичайний режим застосування.

Пацієнти літнього віку.

Дані щодо застосування долутегравіру, абакавіру і ламівудину пацієнтам віком від 65 років є обмеженими. Відсутні дані стосовно того, що пацієнти літнього віку потребують дозування, відмінного від дозування, що призначається дорослим пацієнтам молодшого віку (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Цій віковій групі рекомендується спеціальний догляд з огляду на вікові зміни, такі як зниження ниркової функції та зміна гематологічних параметрів.

Порушення функції нирок.

Тріумек™ не рекомендований для застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки.

Абакавір метаболізується головним чином у печінці. Немає клінічних даних щодо пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю, тому застосування Тріумеку™ не рекомендується, крім випадків особливої необхідності. Детальний нагляд потрібен за пацієнтами з легким ступенем печінкової недостатності (індекс Чайлда – П'ю – 5–6), включаючи моніторинг рівнів абакавіру у плазмі крові пацієнтів у разі необхідності (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування.

Пероральне застосування.

Тріумек™ можна приймати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування Тріумеку™ дітям віком до 12 років на сьогодні не встановлені.

Передозування.

Не встановлено жодних особливих симптомів або ознак гострого передозування долутегравіру, абакавіру або ламівудину, окрім тих, які містяться у переліку побічних реакцій.

Подальше лікування має бути клінічно обґрунтованим або рекомендованим національним центром з отруєнь, де це можливо. Спеціального антидоту для лікування передозування Тріумеку™ не існує. У разі передозування пацієнти мають отримати відповідне лікування, якщо це необхідно, з належним контролем. Оскільки ламівудин може виводитися шляхом діалізу, для лікування передозування можна використовувати тривалий гемодіаліз, хоча останнє не досліджено. Невідомо, чи може абакавір виводитися шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу. Оскільки долутегравір має високий ступінь зв'язування з протеїнами плазми, малоімовірно, що він буде суттєво видалятися під час діалізу.

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки.

Клінічні дані з безпеки Тріумеку™ є наразі обмеженими. Побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше та які можливо або імовірно були пов'язані з долутегравіром і абакавіром/ламівудиною (з клінічних досліджень Пв–Пв фаз були зібрані дані про 679 пацієнтів, які приймали комбінації долутегравіру, абакавіру та ламівудину та не отримували антиретровірусні препарати до того), були нудота (12 %), безсоння (7 %), запаморочення (6 %) і головний біль (6 %).

Багато побічних реакцій (нудота, блювання, діарея, пропасниця, загальмованість, висипання), наведених у таблиці 2, виникають часто у пацієнтів із гіперчутливістю до абакавіру. Тому пацієнти з будь-якими з цих симптомів мають бути ретельно обстежені щодо гіперчутливості до абакавіру (див. розділ «Особливості застосування»). Відомі дуже рідкісні випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу, коли реакції гіперчутливості до абакавіру не вдавалося виключити. В таких випадках застосування лікарських засобів, які містять абакавір, має бути назавжди припинено.

Найважчою побічною реакцією, що, вірогідно, могла бути пов'язана із застосуванням долутегравіру та абакавіру/ламівудину та спостерігалася в окремих пацієнтів, була реакція гіперчутливості, яка включала висипання і тяжкі ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Опис окремих побічних реакцій» у цьому розділі).

Побічні реакції, що вважаються як мінімум пов'язаними з лікуванням компонентами Тріумеку™ з даних клінічних досліджень і післяреєстраційного застосування, зазначені у таблиці 2 та класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення визначається як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Побічні реакції, що спостерігалися у разі застосування комбінації долутегравір + абакавір/ламівудин, при аналізі зведених даних із клінічних досліджень фаз Пв–Пв у цілому відповідають профілям побічних реакцій для окремих компонентів: долутегравіру, абакавіру і ламівудину.

Різниця у тяжкості будь-яких побічних реакцій при застосуванні комбінації і окремих компонентів не було.

Таблиця 2

Резюме побічних реакцій, пов'язаних із комбінацією долутегравір + абакавір/ламівудин в аналізі зведених даних, отриманих під час клінічних випробувань фаз ІІв–ІІІв або післяреєстраційного застосування, та побічних реакцій на долутегравір, абакавір і ламівудин з клінічних досліджень та під час післяреєстраційного застосування при їх застосуванні з іншими антиретровірусними засобами

| Частота | Побічна реакція |
|---|---|
| <i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i> | |
| Нечасто | Нейтропенія ¹ , анемія ¹ , тромбоцитопенія ¹ |
| Дуже рідко | Справжня еритроцитарна аплазія ¹ |
| <i>З боку імунної системи</i> | |
| Часто | Гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування») |
| Нечасто | Синдром відновлення імунної відповіді (див. розділ «Особливості застосування») |
| <i>З боку метаболізму та харчування</i> | |
| Часто | Анорексія ¹ |
| Нечасто | Гіпертригліцеридемія, гіперглікемія |
| Дуже рідко | Лактоацидоз ¹ |
| <i>З боку психіки</i> | |
| Дуже часто | Безсоння |
| Часто | Незвичайні сновидіння, депресія, тривога ¹ , нічні марення, порушення сну |
| Нечасто | Суїцидальні думки або спроби (особливо у пацієнтів з депресією або психічними захворюваннями в анамнезі) |
| <i>З боку нервової системи</i> | |
| Дуже часто | Головний біль |
| Часто | Запаморочення, сонливість, загальмованість ¹ |
| Дуже рідко | Периферична невропатія ¹ , парестезія ¹ |
| <i>З боку органів дихання, грудної клітки і середостіння</i> | |
| Часто | Кашель ¹ , назальні симптоми ¹ |
| <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i> | |
| Дуже часто | Нудота, діарея |
| Часто | Бльовання, метеоризм, біль у животі, біль у верхній частині живота, здуття живота, відчуття дискомфорту у животі, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, диспепсія |
| Рідко | Панкреатит ¹ |
| <i>З боку гепатобіліарної системи</i> | |
| Нечасто | Гепатит |
| Рідко | Гостра печінкова недостатність |
| <i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i> | |
| Часто | Висипання, свербіж, алопеція ¹ |
| Дуже рідко | Мультиформна еритема ¹ , синдром Стівенса – Джонсона ¹ , токсичний епідермальний некроліз ¹ |
| <i>З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини</i> | |
| Часто | Артралгія ¹ , ураження м'язів ¹ (включаючи міалгію ¹) |
| Рідко | Рабдоміоліз ¹ |
| <i>Загальні розлади</i> | |
| Дуже часто | Загальна слабкість |
| Часто | Астенія, пропасниця ¹ , нездужання ¹ |

| <i>Лабораторні дані</i> | |
|---|--|
| Часто | Підвищення рівнів КФК, підвищення рівнів АЛТ/АСТ |
| Рідко | Підвищення рівнів амілази ¹ |
| ¹ Ця побічна реакція не була ідентифікована в клінічних дослідженнях фази III для Тріумеку™ (долутегравір + абакавір/ламівудин) чи долутегравіру, але була отримана в клінічних дослідженнях або післяреєстраційному періоді для долутегравіру, абакавіру або ламівудину при застосуванні з іншими антиретровірусними засобами або в післяреєстраційний період після застосування Тріумеку™. | |

Опис окремих побічних реакцій.

Реакції гіперчутливості.

Абакавір і долутегравір пов'язані з ризиком розвитку реакцій гіперчутливості, які найчастіше спостерігалися при застосуванні абакавіру. Реакції гіперчутливості для кожного з цих препаратів (описані нижче) мають деякі спільні риси, такі як гарячка та/або висипання з іншими симптомами, що свідчать про залучення багатьох органів. Час до початку реакцій, пов'язаних з абакавіром і долутегравіром, зазвичай становив 10–14 діб, хоча реакції внаслідок застосування абакавіру можуть розвинутиися в будь-який момент в ході лікування. Лікування Тріумеком™ слід негайно припинити, якщо реакції гіперчутливості не можна виключити на основі клінічних даних. Терапію Тріумеком™ або іншими препаратами, що містять абакавір і долутегравір, не можна поновлювати пізніше. Докладну інформацію з ведення пацієнтів у разі виникнення підозри на реакцію гіперчутливості до Тріумеку™ див. у розділі «Особливості застосування».

Гіперчутливість до долутегравіру

Симптоми включали висипання, системні зміни та іноді дисфункцію органів, зокрема тяжкі реакції з боку печінки.

Гіперчутливість до абакавіру

Ознаки і симптоми цієї реакції гіперчутливості перераховані нижче. Вони були ідентифіковані в клінічних дослідженнях або протягом післяреєстраційного застосування. Якщо про ознаки і симптоми гіперчутливості повідомлялося принаймні не менше ніж у 10 % пацієнтів, ці прояви виділено жирним шрифтом.

Майже всі пацієнти, у яких розвиваються реакції гіперчутливості, мали пропасницю та/або висипання (зазвичай макулопапульозне або у вигляді кропив'янки) як частину цього синдрому, проте реакції виникали і без висипання або пропасниці. Інші ключові ознаки включають шлунково-кишкові, респіраторні або системні симптоми, такі як загальмованість та нездужання (таблиця 3).

Таблиця 3

| | |
|--|--|
| <i>З боку шкіри</i> | Висипання (зазвичай макулопапульозне або у вигляді кропив'янки) |
| <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i> | Нудота, блювання, діарея, біль у животі , виразки слизової оболонки ротової порожнини |
| <i>З боку дихальної системи</i> | Диспное, кашель , біль у горлі, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, дихальна недостатність |
| <i>Інші</i> | Пропасниця, загальмованість, нездужання , набряк, лімфаденопатія, гіпотензія, кон'юнктивіт, анафілактична реакція |
| <i>З боку психіки/нервової системи</i> | Головний біль , парестезія |
| <i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i> | Лімфопенія |
| <i>З боку гепатобіліарної системи</i> | Підвищення рівнів печінкових проб , гепатит, печінкова недостатність |

| | |
|---|--|
| <i>З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини</i> | Міалгія , рідко міоліз, артралгія, підвищені рівні креатинфосфокінази |
| <i>З боку нирок і сечовивідних шляхів</i> | Підвищений рівень креатиніну, ниркова недостатність |

Симптоми, пов'язані з реакціями гіперчутливості, можуть погіршитися з продовженням лікування, бути загрозливими для життя пацієнта і в рідкісних випадках – летальними.

Відновлення прийому абакавіру після реакцій гіперчутливості може призвести до швидкого повернення симптомів впродовж декількох годин. Такі рецидиви реакцій гіперчутливості зазвичай більш тяжкі, ніж на початку лікування, і можуть включати напади загрозливої для життя артеріальної гіпотензії та летальні випадки. Подібні реакції також виникають нечасто після повторного застосування абакавіру у пацієнтів, які мали тільки один із ключових симптомів гіперчутливості (див. вище) до припинення застосування абакавіру; і дуже рідко спостерігалися у пацієнтів, які знову почали лікування, без попередніх симптомів гіперчутливості (тобто пацієнти попередньо демонстрували належну переносимість до абакавіру).

Лактоацидоз

Повідомлялося про випадки лактоацидозу, іноді летальні, як правило пов'язані з тяжкою гепатомегалією і стеатозом печінки, при застосуванні аналогів нуклеозидів (див. розділ «Особливості застосування»).

Параметри метаболізму.

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Остеонекроз

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, зокрема у пацієнтів із загальноприйнятими факторами ризику, ВІЛ-захворюванням на пізній стадії або довготривалим застосуванням комбінованої антиретровірусної терапії. Частота цього явища невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Синдром відновлення імунної відповіді

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на час запровадження комбінованої антиретровірусної терапії (CART) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит) також спостерігалися в умовах відновлення імунної відповіді; проте час до початку захворювання був варіабельним і ці явища можуть виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Зміни в лабораторних показниках

Збільшення кількості креатиніну в сироватці крові виявляли протягом першого тижня застосування долутегравіру, і цей показник залишався стабільним протягом 96 тижнів. У дослідженні SINGLE середнє відхилення від початкового рівня на 12,6 мкмоль/л спостерігалось через 96 тижнів після лікування. Ці зміни не вважаються клінічно значущими, оскільки вони не відображають зміни у швидкості клубочкової фільтрації.

Також повідомлялося про асимптоматичне підвищення рівнів креатинінфосфокінази (КФК), переважно пов'язане з фізичними навантаженнями при застосуванні долутегравіру.

Коінфекція вірусом гепатиту В або С

У дослідження фази III включали пацієнтів із гепатитом В та/або С, які отримували долутегравір, за умови, що початкові значення печінкових проб не перевищували верхню межу норми у 5 разів. Загалом профіль безпеки у пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В та/або С, був подібним до такого у пацієнтів без коінфекції вірусом гепатиту В або С, попри те що рівні АСТ і АЛТ були вищі у підгрупі з коінфекцією вірусом гепатиту В та/або С для всіх груп лікування.

Діти

Дані клінічних досліджень про застосування Тріумеку™ дітям відсутні. За участю дітей віком від 12 до 17 років досліджували окремі компоненти цього лікарського засобу.

Через обмежену кількість наявних даних щодо застосування тільки долутегравіру у комбінації з іншими антиретровірусними засобами для лікування пацієнтів дитячого віку від 12 до 17 років не було виявлено додаткових типів побічних реакцій, окрім тих, які спостерігали у дорослих пацієнтів.

Монопрепарати абакавіру і ламівудину досліджували окремо і в нуклеозидній комбінації, у поєднанні з антиретровірусною терапією для лікування двох груп ВІЛ-інфікованих дітей, які не отримували раніше антиретровірусну терапію і які отримували це лікування (дані на основі застосування абакавіру і ламівудину немовлятам віком до 3 місяців є обмеженими). Не повідомлялося про додаткові типи побічних реакцій, за винятком тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Тримати флакон щільно закритим. Не виймати поглинач вологи з флакона. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та поглинач вологи з силікагелю у непрозорих білих флаконах з поліетилену високої щільності із поліпропіленовими кришечками, що мають захист від відкриття дітьми, із поліетиленовою захисною плівкою. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалз С.А., Польща / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poland

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалз С.А., 189, вул. Грюнвальдська, 60-322 Познань, Польща / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., 189 Grunwaldzka str., 60-322 Poznan, Poland.

Дата останнього перегляду.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.01.2021 № 134
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14812/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.07.2021 № 1605

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРИУМЕК™
(TRIUMEQ™)

Склад:

діючі речовини: долутегравір, абакавір та ламівудин;

1 таблетка містить 50 мг долутегравіру (у формі долутегравіру натрію), 600 мг абакавіру (у формі абакавіру сульфату) і 300 мг ламівудину;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, повідон К29/32, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, Opadry II Purple 85F90057, що містить: спирт полівініловий, частково гідролізований; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь; тальк; заліза оксид чорний (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: пурпурові, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, овальні таблетки з маркуванням «572 T1» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації.

Код АТХ J05A R13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Долутегравір пригнічує ВІЛ-інтегразу, зв'язуючись з активним центром ферменту інтегрази і блокуючи етап інтеграції ретровірусної ДНК, який є основним для циклу реплікації вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Абакавір і ламівудин є потужними селективними інгібіторами ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Як абакавір, так і ламівудин послідовно метаболізуються внутрішньоклітинними кіназами до відповідних 5'-трифосфатів (ТР), які є діючими речовинами з розширеним внутрішньоклітинним періодом напіврозпаду, за умови застосування 1 раз на добу (див. «Фармакокінетика»). Ламівудин-ТР (аналог цитидину) і карбовір-ТР (активна трифосфатна форма абакавіру, аналог гуанозину) є

субстратами і конкурентними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ (ЗТ). Проте їхня головна антивірусна активність здійснюється через включення монофосфатної форми у ланку ДНК вірусу, що призводить до обриву ланки. Трифосфати абакавіру і ламівудину демонструють значно меншу афінність до полімераз ДНК клітин господаря.

Антивірусна дія *in vitro*.

Долутегравір, абакавір і ламівудин продемонстрували пригнічення реплікації лабораторних штамів і клінічних ізолятів ВІЛ у деякій кількості типів клітин, включаючи трансформовані лінії Т-лімфоцитів, лінії, отримані з моноцитів/макрофагів, первинні культури активованих моноклеарних клітин периферичної крові і моноцитів/макрофагів. Концентрація лікарського засобу, необхідна для пригнічення вірусної реплікації на 50 % (IC_{50} – напівмаксимальна пригнічувальна концентрація), змінюється відповідно до типу вірусу і типу тканини-господаря. IC_{50} для долутегравіру у різних лабораторних штамів із використанням моноклеарних клітин периферичної крові становила 0,5 нМ, а з використанням клітин МТ-4 її діапазон становить 0,7–2 нМ. Подібні IC_{50} були помічені для клінічних ізолятів без будь-якої великої різниці між субтипами; у наборі 24 ізолятів ВІЛ-1 груп А, В, С, D, E, F і G і групи О середнє значення IC_{50} становило 0,2 нМ (діапазон 0,02–2,14). Середнє значення IC_{50} для 3 ізолятів ВІЛ-2 становило 0,18 нМ (діапазон 0,09–0,61).

Середнє значення IC_{50} для абакавіру порівняно з лабораторними штамів ВІЛ-1ШВ і ВІЛ-1НХВ2 коливалося у діапазоні від 1,4 до 5,8 мкМ. Медіана середніх значень IC_{50} для ламівудину порівняно з лабораторними штамів ВІЛ-1 коливалася в діапазоні від 0,007 до 2,3 мкМ. Середнє значення IC_{50} порівняно з лабораторними штамів ВІЛ-2 (LAV2 і ЕНО) коливалося в діапазоні від 1,57 до 7,5 мкМ для абакавіру і від 0,16 до 0,51 мкМ для ламівудину.

Значення IC_{50} абакавіру порівняно з підтипами групи М ВІЛ-1 (А–G) коливалися у діапазоні від 0,002 до 1,179 мкМ порівняно з групою О – від 0,022 до 1,21 мкМ і порівняно з ізолятами ВІЛ-2 – від 0,024 до 0,49 мкМ. Для ламівудину значення IC_{50} порівняно з підтипами ВІЛ-1 (А–G) коливалися у діапазоні 0,001–0,170 мкМ порівняно з групою О – 0,030–0,160 мкМ і порівняно з ізолятами ВІЛ-2 – від 0,002 до 0,120 мкМ у моноклеарних клітин периферичної крові.

Ізоляти ВІЛ-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12 і підтип С або CRF_AC, n = 13) від 37 нелікованих пацієнтів в Африці і Азії продемонстрували чутливість до дії абакавіру (IC_{50} кратність вимірювання < 2,5) і ламівудину (IC_{50} кратність вимірювання < 3,0), окрім двох ізолятів CRF02_AG з кратністю вимірювання 2,9 і 3,4 для абакавіру. Ізоляти О групи від пацієнтів, які не отримували лікування антивірусними препаратами, були перевірені на дію ламівудину і показали високу чутливість.

Комбінація абакавіру і ламівудину продемонструвала антивірусну активність у клітинних культурах проти ізолятів не підтипу В та ізолятів ВІЛ-2 з еквівалентною антивірусною активністю для ізолятів підтипу В.

Антивірусна дія у комбінації з іншими антивірусними препаратами.

Жодного антагоністичного ефекту *in vitro* не було помічено при застосуванні долутегравіру або інших антиретровірусних препаратів (випробувані засоби: ставудин, абакавір, ефавіренз, невірапін, лопінавір, ампренавір, енфувіртид, маравірок, адефовір і ралтегравір). Окрім цього, рибавірин значущо не вплинув на дію долутегравіру.

Антивірусна дія абакавіру у культурі клітин не була антагонізована при комбінації з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ), а саме такими засобами, як диданозин, емтрицитабін, ламівудин, ставудин, тенофовір, зальцитабін або зидовудин, та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (ННІЗТ), а саме такими засобами, як невірапін або інгібітор протеази (П) ампренавір.

Жодного антагоністичного ефекту *in vitro* не було помічено при застосуванні ламівудину або інших антиретровірусних препаратів (випробувані засоби: абакавір, диданозин, невірапін, зальцитабін і зидовудин).

Вплив сироватки людини.

У 100 % людської сироватки середнє зміщення кратності дії долутеґравіру становило 75 разів, що призвело до коригування ІС₉₀ протеїну до 0,064 мкг/мл. Дослідження зв'язування з протеїнами плазми *in vitro* вказують, що абакавір зв'язується тільки у низько-помірному діапазоні значень (~ 49 %) з протеїнами плазми людини у терапевтичних концентраціях. Ламівудин продукує лінійну фармакокінетику в рамках терапевтичного діапазону і демонструє низьке зв'язування з протеїнами плазми (менше ніж 36 %).

Резистентність.

Резистентність *in vitro* (долутеґравір).

Серійний пасаж використовується для вивчення еволюції резистентності *in vitro*. У разі застосування лабораторного штаму HIVIII в ході пасажу протягом 112 діб обрані мутації з'являються повільно, із замінами в позиціях S153Y і F. Ці мутації не були відмічені у пацієнтів, які отримували долутеґравір у клінічних дослідженнях. За допомогою штаму NL432 були відмічені мутації E92Q (кратність зміни 3) і G193E (кратність зміни 3). Ці мутації були відмічені у пацієнтів з попередньо існуючою резистентністю до ралтеґравіру, які отримували долутеґравір (наведено у переліку як вторинні мутації для долутеґравіру).

У подальших експериментах із вибором із використанням клінічних ізолятів підтипу В мутації R263K були відмічені у всіх п'яти ізолятах (через 20 тижнів і потому). У ізолятів підтипу С (n = 2) і А/Г (n = 2) заміна інтегрази R263K була відмічена в одному ізоляті і G118R – у двох ізолятах. Про наявність R263K повідомлялося у двох окремих пацієнтів із підтипом В і підтипом С, які отримували антиретровірусні засоби і не отримували інгібітори інтегрази, але без впливу на чутливість долутеґравіру *in vitro*. G118R знижує чутливість до долутеґравіру до сайт-специфічних мутацій (кратність зміни 10), але не була виявлена у пацієнтів, які отримували долутеґравір у програмі фази III.

Первинні мутації для ралтеґравіру/елвітеґравіру (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) не впливають на чутливість долутеґравіру *in vitro* у вигляді окремих мутацій. Якщо мутації перераховані як вторинні, які пов'язані з інгібітором інтегрази (для ралтеґравіру/елвітеґравіру), додаються до первинних мутацій (за винятком Q148) в експериментах із сайт-специфічними мутаціями, чутливість долутеґравіру залишається на рівні дикого типу або наближається до нього. У разі вірусів мутації Q148 збільшення кратності вимірювання долутеґравіру розглядається як кількість збільшення вторинних мутацій. Вплив мутацій на основі Q148 (H/R/K) також узгоджувався з експериментами пасажу *in vitro* із сайт-специфічними мутантами. У серійному пасажі з сайт-специфічними мутантами на основі штаму NL432 при N155H або E92Q подальший вибір резистентності не спостерігався (кратність зміни без змін на рівні 1). На противагу цьому, початковий пасаж мутантів із мутацією Q148H (кратність зміни 1) і різниця у кількості ралтеґравірасоційованих вторинних мутацій призвели до накопичення зі значним збільшенням кратності вимірювання до значення > 10.

Клінічно значуще значення зрізу фенотипу (кратність зміни порівняно з вірусом дикого типу) не визначене; генотипічна резистентність була визнана як кращий прогностичний фактор для отримання результатів.

705 ізолятів, резистентних до ралтеґравіру, від пацієнтів, які отримали ралтеґравір, були проаналізовані на чутливість до долутеґравіру. Долутеґравір має < 10 кратність вимірювання порівняно з 94 % із 705 клінічних ізолятів.

Резистентність *in vivo* (долутеґравір).

У пацієнтів, які раніше не отримували лікування і отримали долутеґравір + 2 нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) у фазі IIb і фазі III, не спостерігалось жодного розвитку резистентності до класу інтегрази або до класу НІЗТ (n = 876, період подальшого спостереження 48–96 тижнів).

У нереспондентів на попереднє лікування, які попри це не отримували клас інтегрази (дослідження SAILING), замісники інгібітору інтегрази спостерігалися у 4/354 пацієнтів (період подальшого спостереження 48 тижнів), які отримали долутеґравір, наданий у комбінації з

вибраним дослідником фоновим терапевтичним режимом (ФР). Із цих чотирьох два пацієнти показали унікальну заміну інтегрази R263K із максимальною кратністю зміни 1,93, один пацієнт продемонстрував заміну поліморфної інтегрази V151V/I із максимальною кратністю зміни 0,92 і один пацієнт мав попередньо існуючі мутації інтегрази; вважається, що останній відчув дію інтегрази або був інфікований вірусом, резистентним до інтегрази, через передачу цього вірусу. Мутація R263K була також вибрана *in vitro* (див. вище).

Резистентність *in vitro* та *in vivo* (абакавір і ламівудин).

Абакавіррезистентні ізоляти ВІЛ-1 *in vitro* і *in vivo* пов'язані зі специфічними генотипічними змінами у регіоні кодону ЗТ (кодони M184V, K65R, L74V і Y115F). У ході селекції абакавіру *in vitro* мутація M184V відбулася вперше і призвела до приблизно 2-кратного збільшення IC₅₀ нижче клінічного зрізу абакавіру при 4,5 кратності зміни. Продовження пасажу при збільшенні концентрації препарату призвело до вибору для подвійних мутантів ЗТ 65R/184V і 74V/184V або потрійного мутанта ЗТ 74V/115Y/184V. Дві мутації відповідали за 7–8-кратне збільшення чутливості абакавіру, і виникла необхідність у комбінації трьох мутацій, які відповідали за більше ніж 8-кратну зміну чутливості.

Резистентність ВІЛ-1 до ламівудину включає розвиток змін амінокислоти M184I або M184V, близьких до активної ділянки ревертази вірусу. Цей варіант виникає як *in vitro*, так і у ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів, які отримали лікування ламівудинвмісною антиретровірусною терапією. Мутанти M184V демонструють досить знижену чутливість до ламівудину і знижену реплікативну здатність вірусу *in vitro*. M184V пов'язується з 2-кратним збільшенням резистентності до абакавіру, але не відповідає за клінічну резистентність до абакавіру.

Ізоляти, резистентні до абакавіру, можуть також демонструвати знижену чутливість до ламівудину. Комбінація абакавір/ламівудин продемонструвала знижену чутливість до вірусів із замінами K65R із або без заміни M184V/I і до вірусів із L74V плюс заміна M184V/I.

Перехресна резистентність між долутегравіром або абакавіром, або ламівудином і антиретровірусними засобами інших класів, наприклад, з інгібіторами протеази або нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, є малоюмовірною.

Вплив на електрокардіограму.

При застосуванні дози долутегравіру, яка перевищувала терапевтичну дозу приблизно у 3 рази, жодних впливів на коригований інтервал QT не спостерігалось. Подібні дослідження з абакавіром чи ламівудином не проводилися.

Фармакокінетика.

Таблетка Тріумеку™ продемонструвала біоеквівалентність до таблетки долутегравіру як монодоза і таблетки з фіксованою дозою абакавір/ламівудин (ABC/ЗТС FDC), що призначається окремо. Це було продемонстровано у 2-сторонньому перехресному дослідженні біоеквівалентності Тріумеку™ в одній дозі (натще) порівняно з таблеткою долутегравіру 1 × 50 мг плюс 1 таблетка × 600 мг абакавіру/300 мг ламівудину (натще) у здорових добровольців (n = 66). Вплив їжі з високим вмістом жирів на Тріумек™, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, був вивчений у підгрупі пацієнтів у цьому дослідженні (n = 12). Значення C_{max} і AUC долутегравіру у плазмі внаслідок застосування Тріумеку™ з їжею з високим вмістом жирів було відповідно на 37 % і 48 % вищим, ніж після застосування Тріумеку™ натще. Це не вважається клінічно значущим результатом (див. «Всмоктування»). Вплив їжі на вміст абакавіру і ламівудину у плазмі крові після застосування Тріумеку™ з їжею з високим рівнем жирів був дуже подібним до раніше отриманих результатів впливу їжі із застосуванням ABC/ЗТС FDC. Ці результати вказують на те, що Тріумек™ можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Фармакокінетичні властивості долутегравіру, ламівудину і абакавіру описані нижче.

Всмоктування.

Долутегравір, абакавір і ламівудин швидко всмоктуються після перорального застосування. Абсолютна біодоступність долутегравіру не була встановлена. Абсолютна біодоступність перорального абакавіру і ламівудину у дорослих становить близько 83 % та 80–85 % відповідно.

Середній час досягнення максимальної концентрації у сироватці (t_{\max}) становить 2–3 години (після дози лікарської форми у вигляді таблетки), 1,5 години і 1,0 годину для долутегравіру, абакавіру і ламівудину відповідно.

Вплив долутегравіру був зазвичай схожий у здорових добровольців і ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів. У ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнтів після застосування долутегравіру у дозі 50 мг 1 раз на добу рівноважні фармакокінетичні параметри (середнє геометричне [% CV]) на основі фармакокінетичного аналізу популяції становили: $AUC_{(0-24)}$ – 53,6 (27) мкг·год/мл, C_{\max} – 3,67 (20) мкг/мл і C_{\min} – 1,11 (46) мкг/мл. Після разової дози 600 мг абакавіру середнє (CV) C_{\max} становить 4,26 мкг/мл (28 %) і середнє (CV) AUC_{∞} становить 11,95 мкг·год/мл (21 %). Після перорального застосування ламівудину у дозі 300 мг 1 раз на добу протягом 7 діб середнє (CV) рівноважнє C_{\max} становить 2,04 мкг/мл (26 %) і середнє (CV) AUC_{24} становить 8,87 мкг·год/мл (21 %).

Значення C_{\max} і AUC долутегравіру у плазмі крові внаслідок застосування Тріумеку™ з їжею з високим вмістом жирів були відповідно на 37 % і 48 % вищими, ніж після застосування Тріумеку™ натще. Для абакавіру спостерігалось зниження C_{\max} на 23 %, а значення AUC залишалось без змін. Вплив ламівудину був схожий як при застосуванні з їжею, так і при прийомі натще. Ці результати вказують на те, що Тріумек™ можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Розподіл.

Видимий об'єм розподілу долутегравіру (після перорального застосування у вигляді суспензії, Vd/F) розрахований на 12,5 л. Внутрішньовенні дослідження з абакавіром і ламівудином продемонстрували середній видимий об'єм розподілу 0,8 і 1,3 л/кг відповідно.

Долутегравір має високий ступінь зв'язування (> 99 %) з протеїнами плазми людської крові на основі даних *in vitro*. Зв'язування долутегравіру із протеїнами плазми не залежить від концентрації долутегравіру. Загальні співвідношення концентрацій радіоактивності, пов'язаної з препаратом, у крові та плазмі коливаються в діапазоні від 0,441 до 0,535, що вказує на мінімальний зв'язок радіоактивності з клітинними компонентами крові. Незв'язана фракція долутегравіру у плазмі збільшується при низьких рівнях альбуміну в сироватці (< 35 г/л), який спостерігається у пацієнтів із помірними розладами печінки. Дослідження зв'язування з протеїнами плазми *in vitro* вказують, що абакавір зв'язується тільки у низько-помірному діапазоні значень (~ 49 %) з протеїнами плазми людини у терапевтичних концентраціях. Ламівудин продукує лінійну фармакокінетику в рамках терапевтичного діапазону і демонструє низьке зв'язування з протеїнами плазми *in vitro* (< 36 %).

Долутегравір, абакавір і ламівудин присутні у спинномозковій рідині (СМР).

У 13 раніше не лікованих пацієнтів, які знаходилися на стабільному режимі долутегравіру в комбінації з абакавіром/ламівудином, концентрація долутегравіру в СМР в середньому становила 18 нг/мл (порівняно з незв'язаною концентрацією у плазмі, і вище IC_{50}). Дослідження з абакавіром демонструють, що співвідношення AUC у спинномозковій рідині та плазмі становить 30–44 %. Помічені значення пікових концентрацій були в 9 разів вищі, ніж IC_{50} абакавіру 0,08 мкг/мл, або 0,26 мкМ, при застосуванні абакавіру в дозуванні 600 мг двічі на добу. Середнє співвідношення між концентраціями ламівудину в спинномозковій рідині та в сироватці через 2–4 години після перорального застосування становило приблизно 12 %. Рівень проникнення ламівудину в ЦНС і його зв'язок із клінічною ефективністю невідомий.

Долутегравір присутній у статевій системі чоловіків і жінок. Значення AUC у вагінальній рідині, тканині шийки матки і вагінальній тканині становило 6–10 % від відповідного показника у плазмі у рівноважному стані. Значення AUC становило 7 % у спермі і 17 % на слизовій прямій кишці від відповідного показника у плазмі в рівноважному стані.

Біотрансформація.

Долутегравір переважно метаболізується через UGT1A1, меншою мірою через CYP3A (9,7 % всієї застосованої дози у дослідженні балансу маси людини). Долутегравір є преобладаючим

циркулюючим компонентом у плазмі; виведення нирками незміненої діючої речовини є низьким (< 1 % дози). 53 % загальної пероральної дози виводиться у вигляді незміненої речовини з калом. Невідомо, частково чи повністю це відбувається через діючу речовину, що не всмокталася, або через виведення жовчними шляхами кон'югату глюкуронідату, який може далі розпадатися для формування вихідної суміші у просвіті кишечника. 23 % загальної пероральної дози виводиться із сечею у вигляді або глюкуроніду долутегравіру (18,9 % загальної дози), або N-дезалкілюючого метаболіту (3,6 % загальної дози), або метаболіту, сформованого окисленням на бензилкарбінолі (3,0 % загальної дози).

Абакавір переважно метаболізується в печінці, приблизно 2 % отриманої дози виводиться нирками у вигляді незміненого компонента. Первинні шляхи метаболізму у людини забезпечені алкогольдегідрогеназою і глюкуронідацією, внаслідок чого утворюються 5'-карбоксилова кислота і 5'-глюкуронід, що становлять близько 66 % отриманої дози. Ці метаболіти виводяться із сечею.

Більша частина ламівудину виводиться незміненою і лише незначна частина піддається метаболізму. Ламівудин виводиться переважно нирками у незміненому вигляді. Імовірність метаболічних взаємодій інших субстанцій із ламівудином є низькою через невисоку швидкість метаболізму в печінці (5–10 %).

Взаємодія з лікарськими засобами.

In vitro долутегравір не показав прямого або слабкого пригнічення ($IC_{50} > 50$ мкМ) ферментів цитохрому P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферази UGT1A1 або UGT2B7, або переносників P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2, або MRP4. *In vitro* долутегравір не індукє ферменти CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4. На основі цих даних не очікується впливу долутегравіру на фармакокінетику лікарських засобів, що є субстратами основних ферментів або переносників (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

In vitro долутегравір не був субстратом OATP1B1, OATP1B3 чи OCT1 людини.

Виведення.

Період напіввиведення долутегравіру становить близько 14 годин. Загальний кліренс (CL/F) становить приблизно 1 л/год у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на основі фармакокінетичного аналізу популяції.

Середній період напіввиведення абакавіру становить 1,5 години. Середній геометричний кінцевий період напіввиведення внутрішньоклітинної діючої речовини карбовітрифосфату (TP) у рівноважній концентрації становить 20,6 години. Після багатьох пероральних доз абакавіру (300 мг двічі на добу) статистично значущого накопичення абакавіру не помічено. Елімінація абакавіру відбувається шляхом метаболізму в печінці з подальшим виведенням метаболітів переважно із сечею. Метаболіти і незмінений абакавір в сечі становлять близько 83 % отриманої дози абакавіру. Решта виводиться з калом.

Очікуваний період напіввиведення ламівудину становить від 5 до 7 годин. Для пацієнтів, які отримують ламівудин у дозі 300 мг 1 раз на добу, кінцевий період напіввиведення ламівудину-TP становив від 16 до 19 годин. Середній системний кліренс ламівудину становить приблизно 0,32 л/год/кг, переважно через нирковий кліренс (> 70 %) завдяки системі транспорту органічних катіонів. Дослідження за участю пацієнтів із нирковою недостатністю демонструють, що при ниркових розладах знижується виведення ламівудину. Для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв потрібне зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Зв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки.

У рандомізованому дослідженні з ранжуванням доз у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які отримали долутегравір у вигляді монотерапії (ING11521), продемонстровано швидку і дозозалежну антивірусну дію із середнім зниженням РНК ВІЛ-1 у $2,5 \log_{10}$ на 11-й день для дози 50 мг. Антивірусна відповідь підтримувалася від 3 до 4 діб після останньої дози у групі застосування 50 мг.

Внутрішньоклітинна фармакокінетика.

Середнє геометричне кінцевого періоду внутрішньоклітинного напіврозпаду карбовіру-TP у рівноважному стані становить 20,6 години порівняно з середнім геометричним періоду напіврозпаду абакавіру у плазмі 2,6 години. Кінцевий період внутрішньоклітинного напіврозпаду ламівудину-TP був подовжений до 16–19 діб порівняно з періодом напіврозпаду ламівудину у плазмі 5–7 годин, що свідчить про обґрунтованість дозування 1 раз на добу для абакавіру та ламівудину.

Особливі групи пацієнтів.

Печінкова недостатність

Дані фармакокінетики були отримані для долутегравіру, абакавіру і ламівудину окремо.

Долутегравір переважно метаболізується і виводиться через печінку. Одна доза 50 мг долутегравіру була надана 8 пацієнтам із помірною печінковою недостатністю (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) і 8 підібраним здоровим контрольним добровольцям. Тоді як загальна концентрація у плазмі була схожою, спостерігалось 1,5–2-кратне збільшення експозиції долутегравіру у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями. Будь-яке коригування дози не вважається необхідним для пацієнтів із печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня. Вплив тяжкої печінкової недостатності на фармакокінетику долутегравіру не вивчався.

Абакавір метаболізується переважно в печінці. Фармакокінетика абакавіру вивчалася у пацієнтів з легкою печінковою недостатністю (5–6 балів за шкалою Чайлда – П'ю), які отримували одноразову дозу 600 мг. Результат продемонстрував середнє збільшення AUC абакавіру в 1,89 раза [1,32; 2,70] і періоду напіввиведення абакавіру в 1,58 [1,22; 2,04] раза. Рекомендувати зниження дози пацієнтам з легкою печінковою недостатністю не є можливим через значну варіабельність впливу різних експозицій абакавіру.

Дані, отримані у пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю, демонструють, що фармакокінетика ламівудину статистично значуще не впливає на порушення функції печінки.

На основі даних, отриманих для абакавіру, Тріумек™ не рекомендується для пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність

Дані фармакокінетики були отримані для долутегравіру, абакавіру і ламівудину окремо.

Лише незначна частина діючої речовини долутегравіру метаболізується нирками. Дослідження фармакокінетики долутегравіру було проведено у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну (CL_{Cr}) < 30 мл/хв). Жодної клінічно значущої різниці у фармакокінетиці між пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю (CL_{Cr} < 30 мл/хв) і здоровими добровольцями відмічено не було. Долутегравір не досліджувався у пацієнтів, які перебували на діалізі, оскільки різниці у впливі не очікувалось.

Абакавір переважно метаболізується у печінці, приблизно 2 % абакавіру виводиться незмінним із сечею. Фармакокінетика абакавіру у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності є подібною до такої у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Дослідження ламівудину демонструють, що концентрації у плазмі крові (AUC) збільшуються у пацієнтів з порушенням функції нирок через знижений кліренс.

На основі даних щодо ламівудину, Тріумек™ не рекомендується для застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв.

Пацієнти літнього віку

За результатами популяційного аналізу пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, не виявлено клінічно значущого впливу віку на фармакокінетику долутегравіру.

Фармакокінетичні дані долутегравіру, абакавіру і ламівудину щодо пацієнтів віком > 65 років обмежені.

Діти

Продемонстровано, що фармакокінетика 50 мг долутегравіру у 10 ВІЛ-1 інфікованих підлітків (віком від 12 до 17 років), попередньо лікованих антиретровірусними препаратами, була зіставною за рівнем експозиції з такою у дорослих, які отримували долутегравір в дозі 50 мг 1 раз на добу.

Дані щодо підлітків, які отримували добову дозу 600 мг абакавіру і 300 мг ламівудину, дотепер обмежені. Фармакокінетичні показники є зіставні з параметрами, що реєструвалися у дорослих пацієнтів.

Поліморфізм ферментів, що метаболізують лікарський засіб

Не існує доказів клінічно значущого впливу поліморфізму ензимів, які метаболізують лікарські засоби, на фармакокінетику долутегравіру. У метааналізі з використанням фармагеномних моделей, відібраних у клінічних дослідженнях за участю здорових добровольців із генотипами UGT1A1 (n = 7), спостерігалось 32 % зниження кліренсу долутегравіру і 46 % збільшення AUC порівняно з відповідними показниками у пацієнтів із генотипами, пов'язаними з нормальним метаболізмом через UGT1A1 (n = 41).

Стать

Популяційний аналіз фармакокінетики з використанням зведених фармакокінетичних даних досліджень фази ІІ і фази ІІІ за участю дорослих пацієнтів не виявив ніякого клінічно значущого впливу статі на застосування долутегравіру. Не існує доказів необхідності коригування дози долутегравіру, абакавіру або ламівудину на основі впливу статі на фармакокінетичні параметри.

Расова приналежність

Популяційний аналіз фармакокінетики з використанням зведених фармакокінетичних даних із досліджень фази ІІ і фази ІІІ за участю дорослих пацієнтів не виявив жодного клінічно значущого впливу расової приналежності на експозицію долутегравіру. Фармакокінетика одноразової дози долутегравіру у японців є зіставною з фармакокінетикою у громадян США. Не існує доказів на користь необхідності корекції дози долутегравіру, абакавіру або ламівудину на основі впливу расової належності на фармакокінетичні параметри.

Коінфекція вірусу гепатиту В або С

Популяційний аналіз фармакокінетики вказує на те, що коінфекція вірусу гепатиту С не має клінічно значущого впливу на експозицію долутегравіру. Фармакокінетичні дані щодо пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В є обмеженими (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування дорослих і дітей віком від 12 років з масою тіла від 40 кг, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Перед початком терапії засобами, що містять абакавір, необхідно провести перевірку всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів на наявність HLA-B*5701 алеля незалежно від расової приналежності (див. розділ «Особливості застосування»). Абакавір не слід призначати пацієнтам, які є носіями HLA-B*5701 алеля.

Протипоказання.

Гіперчутливість до долутегравіру, абакавіру, ламівудину або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Однчасне застосування з лікарськими засобами з вузьким терапевтичним вікном, які є субстратами переносника органічних катіонів (ОСТ2), включаючи фампридин (також відомий як далфампридин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Тріумек™ містить долутегравір, абакавір і ламівудин, тому будь-які взаємодії, характерні для цих компонентів окремо, стосуються також Тріумеку™. Жодних клінічно значущих медикаментозних взаємодій між долутегравіром, абакавіром і ламівудином не очікується.

Вплив інших речовин на фармакокінетику долутегравіру, абакавіру і ламівудину.

Долутегравір виводиться переважно шляхом метаболізму UGT1A1. Долутегравір також є субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp і BCRP. Одночасне застосування Тріумеку™ з іншими засобами, що пригнічують UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, та/або P-gp може збільшити концентрацію долутегравіру в плазмі крові. Лікарські засоби, які активують ці ферменти або переносники, можуть зменшити концентрацію долутегравіру в плазмі крові і знизити терапевтичний ефект долутегравіру (див. таблицю 1).

Всмоктування долутегравіру знижується під дією деяких антацидних агентів (див. таблицю 1).

Абакавір метаболізується ферментами УДФ-глюкуронілтрансферазою (UGT) і алкогольдегідрогеназою; одночасне застосування індукторів або інгібіторів ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази або компонентів, що виводяться через алкогольдегідрогеназу, може змінити експозицію абакавіру.

Ламівудин виводиться нирками. Активна ниркова секреція ламівудину в сечу відбувається через OAT2 і переносники, що елімінують лікарські засоби і токсини (MATE1 і MATE2-K). Одночасне застосування ламівудину з інгібіторами OAT і MATE може збільшити експозицію ламівудину. Долутегравір є інгібітором OAT2 і MATE1, проте, зважаючи на результати перехресного дослідження, концентрації ламівудину були подібні при супутньому застосуванні долутегравіру або без нього, що вказувало на те, що долутегравір не впливає на експозицію ламівудину *in vivo*. Абакавір і ламівудин значуще не метаболізуються ферментами CYP.

У дослідженнях *in vitro* абакавір не є субстратом OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 або MRP4. Тому не очікують, що лікарські засоби, які модулюють вказані вище переносники, можуть впливати на рівень абакавіру у плазмі крові.

Незважаючи на те, що абакавір та ламівудин також є субстратами BCRP та P-gp у дослідженнях *in vitro*, клінічні дослідження вказують на відсутність суттєвих змін фармакокінетики абакавіру при його одночасному застосуванні з лопінавіром/ритонавіром (інгібітори BCRP та P-gp) та мало ймовірно, що інгібітори цих переносників здатні змінювати фармакокінетику ламівудину, враховуючи його високу біодоступність. У дослідженнях *in vitro* ламівудин є субстратом MATE1, MATE2-K і OAT2. При застосуванні триметоприму (інгібітору вказаних вище переносників препаратів) було відмічено збільшення концентрації ламівудину в плазмі крові, однак ця взаємодія не вважається клінічно значущою, тому коригування дози ламівудину не рекомендується. Ламівудин є субстратом переносника печінкового поглинання OAT1. У зв'язку з незначною роллю печінки у виведенні ламівудину, лікарська взаємодія через інгібіцію OAT1 навряд чи є клінічно значущою.

Вплив долутегравіру, абакавіру і ламівудину на фармакокінетику інших речовин.

In vivo долутегравір не впливає на дію мідазоламу, що є тестером CYP3A4. На основі даних *in vitro* та/або *in vivo* не очікують впливу долутегравіру на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами будь-якого головного ферменту або переносника, такого як CYP3A4, CYP2C9 та P-gp (див. «Фармакокінетика»).

In vitro долутегравір пригнічував ниркові переносники OAT2 і MATE1. *In vivo* у пацієнтів спостерігалось 10–14 % зниження кліренсу креатиніну (секреторна фракція залежить від переносника OAT2 і MATE1). *In vivo* долутегравір здатний збільшити концентрації у плазмі лікарських засобів, виведення яких залежить від OAT2 або MATE-1 (наприклад фампридину (також відомого як далфампридин), метформіну) (див. таблицю 1 і розділ «Протипоказання»).

In vitro долутегравір пригнічував накопичення транспортних органічних аніонів у нирках OAT1 і OAT3. Через відсутність впливу на фармакокінетику *in vivo* субстрату транспортних органічних аніонів тенофовіру пригнічення OAT1 *in vivo* мало ймовірно. Пригнічення OAT3 *in vivo* не

вивчалоя. Долутегравір здатний збільшувати концентрацію лікарських засобів у плазмі крові, секреція яких залежить від ОАТЗ.

Абакавір і ламівудин не пригнічують і не індують ферменти СYP (такі як СYP3A4, СYP2C9 або СYP2D6) та демонструють відсутність інгібування або слабку інгібіцію ОАТР1В3, ВСРР, Р-рр або МАТЕ2-К. Дані *in vitro* вказують на те, що пригнічення Р-рр і ВСРР абакавіром не можна виключати на рівні кишечника. Ламівудин демонструє відсутність інгібування або слабку інгібіцію переносників лікарських засобів МАТЕ1 або ОСТ3, та абакавір демонструє мінімальне пригнічення ОСТ1 і ОСТ2. Таким чином, не очікується, що абакавір та ламівудин здатні змінювати концентрацію в плазмі крові лікарських засобів, які є субстратами цих ферментів або переносників. *In vitro* ламівудин пригнічує ОСТ1 і ОСТ2.

Незважаючи на те, що абакавір є інгібітором МАТЕ1, а ламівудин є інгібітором ОСТ1 і ОСТ2 *in vitro*, вони мають низький потенціал впливу на концентрацію субстратів цих переносників у плазмі крові при терапевтичних рівнях експозицій (абакавір – до 600 мг, ламівудин – 300 мг).

Інформація про наявні та очікувані взаємодії з обраними антиретровірусними та неантиретровірусними лікарськими засобами міститься у таблиці 1 (підвищення позначено як «↑», зниження – як «↓», без змін – як «↔»), площа під кривою концентрація-час – як «AUC», пік концентрації – як «C_{max}», концентрація наприкінці інтервалу дозування – як «C_τ»). Таблиця не може вважатися вичерпною, але є репрезентативною щодо класів, які вивчаються.

Таблиця 1

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

| Лікарські засоби, класифіковані за терапевтичними напрямками | Середня геометрична зміни при взаємодії (%) | Рекомендації щодо одночасного застосування |
|---|--|---|
| Антиретровірусні лікарські засоби | | |
| <i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)</i> | | |
| Етравірін без бустованих інгібіторів протеази/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Етравірін ↔ (індукція ферментів UGT1A1 і СYP3A) | Етравірін без бустованих інгібіторів протеази знижує концентрацію долутегравіру у плазмі. Оскільки рекомендованою дозою долутегравіру для пацієнтів, що приймають етравірін без бустованих інгібіторів протеази, є 50 мг двічі на добу, Триумек™ не рекомендовано для застосування пацієнтам, які приймають етравірін без одночасного застосування з атазанавіром/ритонавіром, дарунавіром/ритонавіром або лопінавіром/ритонавіром (див. далі нижче у таблиці). |
| Лопінавір + ритонавір + етравірін/долутегравір | Долутегравір ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Лопінавір ↔ Ритонавір ↔ | Корекція дози не потрібна. |

| | | |
|--|--|--|
| | Етравірін ↔ | |
| Дарунавір + ритонавір + етравірін/долутегравір | Долутегравір ↔ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Дарунавір ↔ Ритонавір ↔ Етравірін ↔ | Корекція дози не потрібна. |
| Ефавіренз/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Ефавіренз ↔ (історичний контроль) (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Оскільки дозування долутегравіру в разі одночасного застосування з ефавірензом становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування з Тріумеком™ не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). |
| Невірапін/долутегравір | Долутегравір ↓ (Не вивчали. Очікується схоже зниження експозиції, як це спостерігалось з ефавірензом, спричинене індукцією) | Одночасне застосування з невірапіном, яке може знизити концентрацію долутегравіру в плазмі завдяки індукції ферментів, не вивчали. Вплив невірапіну на експозицію долутегравіру, вірогідно, є подібним до впливу ефавірензу або менший за нього. Оскільки дозування долутегравіру у разі одночасного застосування з невірапіном становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування невірапіну з Тріумеком™ не рекомендується. |
| Рилпівірін | Долутегравір ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Рилпівірін ↔ | Коригування дози не потрібне. |
| <i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)</i> | | |
| Тенофовір | Долутегравір ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Тенофовір ↔ | Коригування дози не потрібне при сумісному застосуванні Тріумеку™ з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. |

| | | |
|--|---|--|
| Емтрицитабін, диданозин, ставудин, зидовудин | Взаємодія не вивчена. | Тріумек™ не рекомендується для застосування у поєднанні з препаратами, що містять емтрицитабін, оскільки як ламівудин (у Тріумеку™), так і емтрицитабін є аналогами цитидину (тобто існує ризик внутрішньоклітинних взаємодій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)). |
| <i>Інгібітори протеази</i> | | |
| Атазанавір/долутегравір | Долутегравір ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Атазанавір ↔ (історичний контроль) (пригнічення ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Корекція дози не потрібна. |
| Атазанавір + ритонавір/долутегравір | Долутегравір ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % Cτ ↑ 121 % Атазанавір ↔ Ритонавір ↔ | Корекція дози не потрібна. |
| Типранавір + ритонавір/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % Cτ ↓ 76 % Типранавір ↔ Ритонавір ↔ (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Оскільки рекомендоване дозування долутегравіру у разі одночасного застосування з типранавіром/ритонавіром становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування цих засобів із Тріумеком™ не рекомендується. |
| Фосампренавір + ритонавір/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % Cτ ↓ 49 % Фосампренавір ↔ Ритонавір ↔ (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Фосампренавір/ритонавір знижує концентрацію долутегравіру, але, з огляду на обмежені дані, вони не призвели до зниження ефективності у дослідженнях фази III. Коригування дози не обов'язкове. |
| Лопінавір + ритонавір/долутегравір | Долутегравір ↔ AUC ↓ 4 % | Корекція дози не потрібна. |

| | | |
|--|---|---|
| | $C_{max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_{24} \downarrow 6 \%$ Лопінавір \leftrightarrow Ритонавір \leftrightarrow | |
| Дарунавір + ритонавір/ долутегравір | Долутегравір \downarrow AUC $\downarrow 22 \%$ $C_{max} \downarrow 11 \%$ $C_t \downarrow 38 \%$ Дарунавір \leftrightarrow Ритонавір \leftrightarrow (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Корекція дози не потрібна. |
| Інші антивірусні препарати | | |
| Телапревір | Долутегравір \uparrow AUC $\uparrow 25 \%$ $C_{max} \uparrow 19 \%$ $C_t \uparrow 37 \%$ Телапревір \leftrightarrow (історичний контроль) (пригнічення ферменту CYP3A) | Корекція дози не потрібна. |
| Даклатасвір/долутегравір | Долутегравір \leftrightarrow AUC $\uparrow 33 \%$ $C_{max} \uparrow 29 \%$ $C_t \uparrow 45 \%$ Даклатасвір \leftrightarrow | Даклатасвір суттєво не змінює концентрацію долутегравіру в плазмі крові. Долутегравір не змінює концентрацію даклатасвіру в плазмі крові. Немає необхідності в корекції дози. |
| Антиінфекційні засоби | | |
| Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/абакавір | Взаємодію не вивчали | Коригування дози Тріумеку™ не потрібне, крім пацієнтів із нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). |
| Триметоприм/ сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/ламівудин (160 мг/800 мг 1 раз на добу протягом 5 діб/300 мг, одноразова доза) | Ламівудин AUC $\uparrow 43 \%$ $C_{max} \uparrow 7 \%$ Триметоприм AUC \leftrightarrow Сульфаметоксазол AUC \leftrightarrow (пригнічення транспорту органічних катіонів) | |
| Антимікобактеріальні засоби | | |
| Рифампіцин/долутегравір | Долутегравір \downarrow AUC $\downarrow 54 \%$ $C_{max} \downarrow 43 \%$ | Оскільки дозування долутегравіру у разі |

| | | |
|---|---|--|
| | С _т ↓ 72 % (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | одночасного застосування з рифампіцином становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування рифампіцину з Тріумеком™ не рекомендується. |
| Рифабутин | Долутегравір ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % С _т ↓ 30 % (індукція ферментів UGT1A1 і CYP3A) | Корекція дози не потрібна. |
| Протиепілептичні засоби | | |
| Карбамазепін/долутегравір | Долутегравір↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % С _т ↓ 73 % | Оскільки рекомендованою дозою долутегравіру є 50 мг двічі на добу при сумісному застосуванні разом із карбамазепіном, не рекомендується застосування Тріумеку™ пацієнтам, які знаходяться на лікуванні карбамазепіном. |
| Фенобарбітал/долутегравір Фенітоїн/долутегравір Оксарбазепін/долутегравір | Долутегравір↓ (взаємодія не вивчена, зниження очікується внаслідок індукції ферментів UGT1A1 і CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до того, що спостерігали при застосуванні з карбамазепіном) | Оскільки рекомендованою дозою долутегравіру є 50 мг двічі на добу при сумісному застосуванні разом з цими метаболическими індукторами, не рекомендується застосування Тріумеку™ пацієнтам, які знаходяться на лікуванні цими метаболическими індукторами. |
| Блокатори калієвих каналів | | |
| Фампридин (також відомий як далфампридин) | Фампридин ↑ (Взаємодія не вивчена. Потенційне збільшення внаслідок інгібування переносника OCT2) | Протипоказане одночасне застосування Тріумеку™ та фампридину через потенційну небезпеку для життя, спричинену високою концентрацією фампридину (див. розділ «Протипоказання») |
| Антигістамінні засоби (блокатори H₂-гістамінових рецепторів) | | |
| Ранітидин | Взаємодія не вивчена. Клінічно значуща взаємодія є малоймовірною. | Корекція дози не потрібна. |
| Циметидин | Взаємодія не вивчена. | Корекція дози не потрібна. |

| | | |
|--|--|--|
| | Клінічно значуща взаємодія є малоймовірною. | |
| Цитотоксичні засоби | | |
| Кладрибін/ламівудин | Взаємодія не вивчена. <i>In vitro</i> ламівудин пригнічує внутрішньоклітинну фосфориліацію кладрибіну, що призводить до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі комбінації в клінічних умовах. Деякі клінічні результати також свідчать про можливу взаємодію між ламівудином і кладрибіном | Одночасне застосування Тріумеку™ з кладрибіном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). |
| Опіюїдні засоби | | |
| Метадон/абакавір (40–90 мг 1 раз на добу протягом 14 діб/600 мг одноразова доза, потім 600 мг двічі на добу протягом 14 діб) | Абакавір AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Метадон CL/F ↑ 22 % | Корекція дози метадону, вірогідно, не потрібна для більшості пацієнтів; в окремих випадках може бути потрібне повторне титрування метадону. |
| Ретиноїдні засоби | | |
| Ретиноїдні суміші (наприклад ізотретиноїн) | Взаємодія не вивчена. Можлива взаємодія з огляду на спільний шлях виведення через алкогольдегідрогеназу (абакавірвмісний компонент). | Рекомендація корекції дози неможлива через недостатність доказової бази. |
| Інше | | |
| <i>Етанол</i> | | |
| Етанол/долутегравір Етанол/ламівудин | Взаємодія не вивчена (пригнічення алкогольдегідрогенази). | |
| Етанол/абакавір (0,7 г/кг, одноразова доза/ 600 мг, одноразова доза) | Абакавір AUC ↑ 41 % Етанол AUC ↔ | Корекція дози не потрібна. |

| <i>Розчин сорбіту</i> | | |
|---|--|---|
| Розчин сорбіту (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) | Разова доза ламівудину 300 мг Ламівудин: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 % | У разі можливості, слід уникати тривалого застосування ламівудину з лікарськими засобами, що містять сорбіт, або розглянути більш частий моніторинг вірусного навантаження ВГВ, коли одночасного тривалого застосування неможливо уникнути. |
| <i>Антацидні засоби і харчові добавки</i> | | |
| Магній/алюмінієвмісні антацидні засоби/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (зв'язування з полівалентними іонами) | Прийом магній/алюмінієвмісних антацидних засобів має бути розділений у часі із застосуванням Тріумеку™ (мінімум 2 години після або 6 годин до прийому). |
| Добавки кальцію/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (зв'язування з полівалентними іонами) | Прийом добавок кальцію, заліза або мультівітамінів має бути розділений у часі із застосуванням Тріумеку™ (мінімум 2 години після або 6 годин до прийому). |
| Добавки заліза/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (зв'язування з полівалентними іонами) | |
| Мультівітаміни/долутегравір | Долутегравір ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % | |
| <i>Кортикостероїди</i> | | |
| Преднізон | Долутегравір ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 % | Коригування дози не потрібне. |
| <i>Цукрознижувальні засоби</i> | | |
| Метформін/долутегравір | Метформін ↑ Долутегравір ↔ При сумісному застосуванні з 50 мг долутегравіру на добу: метформін | Слід розглянути корекцію дози метформіну на початку та при завершенні сумісного застосування долутегравіру з метформіном для підтримання глікемічного контролю. Для пацієнтів із помірним |

| | | |
|---|---|---|
| | AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % При сумісному застосуванні з 50 мг долутегравіру 2 рази на добу: метформін AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 % | ступенем ниркової недостатності слід розглянути корекцію дози метформіну при його сумісному застосуванні з долутегравіром, оскільки при підвищеній концентрації метформіну існує підвищений ризик лактоацидозу у пацієнтів з помірним ступенем ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»). |
| <i>Лікарські засоби з рослинної сировини</i> | | |
| Звіробій/долутегравір | Долутегравір ↓ (Не вивчали. Зниження очікується внаслідок індукції ферментів UGT1A1 і CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до того, що спостерігали при застосуванні з карбамазепіном) | Оскільки рекомендованою дозою долутегравіру є 50 мг двічі на добу при сумісному застосуванні зі звіробієм, лікування Тріумеком™ не рекомендується. |
| <i>Пероральні контрацептиви</i> | | |
| Етинілестрадіол (ЕЕ) і норелгестромін (NGMN)/долутегравір | Вплив долутегравіру: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Вплив долутегравіру: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % | Долутегравір не впливав на фармакодинаміку лютеїнізуючого гормону (LH), фолікулостимулюючого гормону (FSH) і прогестерону. При одночасному застосуванні з пероральними протизаплідними засобами коригування дози Тріумеку™ не потрібне. |

Діти.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Передача ВІЛ.

Попри те, що ефективне застосування антиретровірусної терапії значно зменшило ризик передачі вірусів статевим шляхом, остаточно ризики не можна виключити. Заходів щодо запобігання передачі вірусу потрібно вживати з урахуванням національного регуляторного законодавства.

Реакції гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування абакавіру і долутегравіру пов'язано з ризиком розвитку реакцій гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»), які характеризуються загальними симптомами, такими як пропасниця та/або висипання, та симптомами, що свідчать про поліорганне ураження. Клінічним шляхом не можна визначити, чи спричиняють абакавір і долутегравір у складі Тріумеку™ реакції гіперчутливості. Реакції гіперчутливості частіше спостерігалися внаслідок застосування абакавіру, деякі з них були загрозливими для життя та іноді мали летальний наслідок, якщо

пацієнтам не надавалася належна допомога. Ризик розвитку реакцій гіперчутливості високий у пацієнтів, які мали позитивні результати дослідження на наявність алеля HLA-B*5701. Проте у пацієнтів, які не були носіями цього алеля, реакції гіперчутливості на абакавір спостерігалися, але з низькою частотою.

Таким чином, необхідно дотримуватися таких правил:

- Статус HLA-B*5701 необхідно завжди документувати до початку терапії.

- Терапію Тріумеком™ не слід призначати пацієнтам із позитивним статусом HLA-B*5701 або негативним статусом HLA-B*5701 із підозрою на реакції гіперчутливості на абакавір у попередній терапевтичній схемі із застосуванням абакавіру.

- **Лікування Тріумеком™ необхідно припинити негайно**, навіть за умови відсутності алеля HLA-B*5701, у разі підозри на реакцію гіперчутливості. Затримка з негайним припиненням терапії Тріумеком™ після початку реакції гіперчутливості може призвести до прогресування реакції та загрози життю пацієнта. Рекомендується моніторинг клінічного статусу, включаючи амінотрансферази печінки і білірубін.

- Після припинення лікування Тріумеком™ з причин підозрюваної реакції гіперчутливості, **лікування Тріумеком™ або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір або долутегравір, ніколи не можна поновлювати.**

- Повторна терапія засобами, що містять абакавір, після підозрюваної реакції гіперчутливості може призвести до поновлення симптомів протягом декількох годин. Такі рецидиви зазвичай більш тяжкі, ніж при попередньому лікуванні, і можуть включати напади загрозової для життя артеріальної гіпотензії та летальні випадки.

- Щоб уникнути повторного лікування абакавіром і долутегравіром, пацієнти, у яких підозрювалися реакції гіперчутливості, повинні отримати інструкції щодо утилізації залишків таблеток Тріумеку™.

- Пацієнтів потрібно проінформувати про необхідність ознайомлення з інструкцією та «Попереджувальною картою», яку слід дістати з упаковки препарату і постійно тримати при собі.

Клінічна картина реакцій гіперчутливості.

Про реакції гіперчутливості повідомлялося у < 1 % пацієнтів, які отримували лікування долутегравіром у клінічних дослідженнях, і ці реакції характеризувалися висипаннями, системними відхиленнями та іноді дисфункцією органів, включаючи тяжкі гепатобіліарні реакції.

Реакції гіперчутливості внаслідок застосування абакавіру отримали відповідну оцінку у клінічних дослідженнях і в ході післяреєстраційного спостереження. Симптоми, які зазвичай з'являються в перші шість тижнів (медіана часу до виникнення 11 діб) від початку лікування абакавіром, **також можуть виникати в будь-який час в ході лікування.**

Майже всі реакції гіперчутливості, що виникають внаслідок застосування абакавіру, включають гарячку та/або висипання. Інші ознаки та симптоми, які спостерігалися як складова реакції гіперчутливості внаслідок застосування абакавіру, детально описані у розділі «Побічні реакції», включаючи респіраторні і шлунково-кишкові симптоми. Важливо розуміти, що такі симптоми **можуть призвести до помилкової інтерпретації реакцій гіперчутливості як прояву респіраторного захворювання (пневмонія, бронхіт, фарингіт) або гастроентериту.** Симптоми, пов'язані із реакціями гіперчутливості, можуть погіршуватися із продовженням лікування і **можуть бути загрозовими для життя пацієнта.** Ці симптоми, як правило, зникають після припинення застосування абакавіру.

У рідкісних випадках пацієнти, які припинили приймати абакавір через інші причини, ніж симптоми гіперчутливості, також відчували загрозові для життя реакції протягом декількох годин після продовження лікування абакавіром (див. розділ «Побічні реакції»). Відновлення прийому абакавіру у таких пацієнтів має відбуватися за умови можливості надання невідкладної медичної допомоги.

Лактоацидоз.

При застосуванні аналогів нуклеозидів спостерігався лактоацидоз, що був зазвичай асоційований з гепатомегалією і стеатозом печінки. Ранні симптоми (симптоматична гіперлактатемія) включають доброякісні симптоми з боку травної системи (нудота, блювання і біль у животі), загальну слабкість, втрату апетиту, зменшення маси тіла, респіраторні симптоми (прискорене та/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи моторну слабкість).

Лактоацидоз характеризується високою смертністю і може бути пов'язаний із панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз, як правило, виникає після декількох місяців лікування.

Лікування аналогами нуклеозидів необхідно припинити в умовах симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресивної гепатомегалії або рівнів амінотрансферази, що швидко підвищуються.

Необхідно з обережністю призначати аналоги нуклеозидів будь-якому пацієнтові (зокрема жінкам із надлишковою масою тіла) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику розвитку захворювання печінки та стеатозу печінки (включаючи деякі медичні засоби та алкоголь). Пацієнти, коінфіковані вірусом гепатиту С, які отримали лікування альфа-інтерфероном і рибавірином, можуть мати певний ризик.

Пацієнти групи підвищеного ризику потребують ретельного моніторингу.

Маса тіла та параметри метаболізму.

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії. Факторами впливу на вказані рівні можуть бути також контроль хвороби та зміна стилю життя. Стосовно збільшення рівня ліпідів у деяких випадках є підтвердження щодо впливу лікування, тоді як збільшення маси тіла не має такого підтвердження. Моніторинг рівнів ліпідів сироватки крові та глюкози крові проводиться відповідно до затверджених протоколів лікування ВІЛ. Лікування порушень ліпідів слід проводити за клінічними показниками.

Захворювання печінки.

Безпека та ефективність застосування Тріумек[™] пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки не оцінювалися. Тріумек[™] не рекомендується застосовувати пацієнтам із помірним або тяжким ступенем печінкової недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки, що спостерігалися ще до початку лікування, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищену частоту виникнення порушень печінки під час застосування комбінованої антиретровірусної терапії і підлягають моніторингу згідно зі стандартною практикою. У разі прогресування захворювань печінки слід розглянути питання про часткове або повне припинення лікування.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію, мають ризик тяжких і потенційно летальних небажаних реакцій з боку печінки. У разі призначення супутньої антивірусної терапії проти гепатиту В або С слід врахувати відповідну інструкцію для медичного застосування цих лікарських засобів.

Тріумек[™] включає ламівудин, який є компонентом лікування гепатиту В. Абакавір і долутегравір не чинять такої дії. Монотерапія ламівудином зазвичай не вважається достатнім засобом лікування гепатиту В, оскільки ризик розвитку резистентності до гепатиту В є високим. При застосовуванні Тріумек[™] пацієнтам, коінфікованим гепатитом В, слід призначити додаткову антивірусну терапію. Слід користуватися відповідними інструкціями з медичного застосування.

У разі припинення застосування Тріумек[™] пацієнтам, коінфікованим вірусом гепатиту В, рекомендується здійснювати періодичний контроль як печінкових проб, так і маркерів реплікації вірусу гепатиту В, оскільки відмова від застосування ламівудину може призвести до загострення гепатиту.

Синдром відновлення імунної відповіді.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на час запровадження комбінованої антиретровірусної терапії (САРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні збудники, яка може викликати серйозні клінічні прояви або погіршення симптомів. Зазвичай такі реакції спостерігалися протягом перших декількох тижнів або місяців з початку призначення комбінованої антиретровірусної терапії. Прикладами можуть слугувати цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані та/або локальні мікобактеріальні інфекції та пневмонія, спричинена *Pneumocystis jiroveci* (часто відомий під назвою РСР). Будь-які симптоми запалення необхідно оцінити і провести лікування, коли це необхідно. Аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит) також спостерігалися в умовах відновлення імунної відповіді; проте очікуваний час до початку захворювання мав більшу варіабельність, і тому ці явища можуть виникати через багато місяців після початку лікування. Підвищення рівнів печінкових проб узгоджується із синдромом відновлення імунної відповіді, що спостерігався у деяких пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В та/або С до початку лікування долутегравіром. У пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В та/або С, рекомендується здійснювати контроль рівнів печінкових проб (див. «Пацієнти з хронічним гепатитом В або С» та розділ «Побічні реакції»).

Порушення функцій мітохондрій

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричиняти порушення функцій мітохондрій різного ступеня, які особливо виражені при сумісному застосуванні зі ставудином, диданозином та зидовудином. Були повідомлення про випадки мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробний та/або постнатальний період, головним чином це стосувалося режимів лікування, що включали зидовудин. Головні побічні реакції, про які були повідомлення – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були транзиторними. Були рідкісні повідомлення про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, порушення поведінки). Чи є такі неврологічні порушення транзиторними або постійними, дотепер невідомо. Такі порушення потрібно враховувати відносно кожної дитини, яка зазнала впливу нуклеозидних та нуклеотидних аналогів у внутрішньоутробний період та має тяжкі клінічні порушення невідомої етіології, особливо неврологічні. Ці дані не впливають на сучасні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

Інфаркт міокарда.

Спостережні епідеміологічні дослідження показали зв'язок між інфарктом міокарда у хворих і лікуванням абакавіром. В основному це були пацієнти з антиретровірусною терапією в анамнезі. Дані клінічних досліджень визначили обмежену кількість інфарктів міокарда, виключити незначне підвищення ризику не можна. Загалом наявні дані від спостережених когорт та із рандомізованих досліджень дещо суперечливі і не можуть ні підтвердити, ні спростувати причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням абакавіру і ризиком розвитку інфаркту міокарда. Дотепер не існує єдиного встановленого біологічного механізму для пояснення потенційного збільшення ризику. При призначенні Тріумеку™ потрібно вжити запобіжних заходів, щоб мінімізувати всі фактори ризику (такі як паління, артеріальна гіпертензія і гіперліпідемія).

Остеонекроз.

Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, бісфосфонатів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, збільшений індекс маси тіла), були повідомлення про випадки остеонекрозу у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та/або у разі тривалого застосування комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтів слід попередити, що у разі появи у них болю у суглобах, ригідності суглобів або труднощів при русі їм слід звернутися за консультацією до лікаря.

Інфекції, спричинені умовно-патогенними організмами.

Пацієнти повинні усвідомлювати, що Тріумек™ або інші антиретровірусні препарати не виліковують ВІЛ-інфекцію і у них можуть розвиватися інфекції, спричинені умовно-патогенними організмами, та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому пацієнти повинні залишатися під ретельним клінічним наглядом лікарів, які мають досвід лікування цих захворювань, що асоційовані з ВІЛ.

Резистентність до препарату.

Оскільки рекомендована для пацієнтів із резистентністю до інгібіторів інтегрази доза долутегравіру становить 50 мг двічі на добу, застосування препарату Тріумек™ не рекомендовано пацієнтам із резистентністю до інгібітору інтегрази.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Оскільки рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг двічі на добу, одночасне застосування Тріумеку™ з етравірином (без бустованих інгібіторів протеази), ефавірензом, невірапіном, рифампіцином, типранавіром/ритонавіром, карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом та звіробоем не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тріумек™ не слід призначати разом із полівалентними катіоновмісними антацидними засобами. Тріумек™ рекомендується до застосування за 2 години до або через 6 годин після застосування цих засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тріумек™ рекомендується до застосування за 2 години до або через 6 годин після застосування препаратів кальцію або залізовмісних харчових добавок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Долутегравір підвищує концентрацію метформіну. Лікаря слід розглянути корекцію дози метформіну на початку та при завершенні сумісного з долутегравіром лікування для підтримання глікемічного контролю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метформін виводиться нирками, тому важливо контролювати функцію нирок при сумісному лікуванні з долутегравіром. Комбінація цих лікарських засобів може підвищити ризик лактоацидозу у пацієнтів з помірним ступенем ниркової недостатності (стадія 3а, кліренс креатиніну [CrCl] 45–59 мл/хв), рекомендується також особлива увага. Лікаря слід особливо розглянути питання зниження дози метформіну.

Комбінація ламівудину з кладрибіном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тріумек™ не рекомендується застосовувати з будь-якими лікарськими засобами, що містять долутегравір, абакавір, ламівудин або емтрицитабін.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінки репродуктивного віку перед застосуванням препарату Тріумек™ мають пройти тест на вагітність. Жінок репродуктивного віку, які приймають препарат Тріумек™, слід попередити про необхідність використання ефективних засобів контрацепції.

Вагітність.

У дослідженні народжуваності у Ботсвані було зареєстровано 5 випадків дефекту нервової трубки на 1683 (0,3 %) породіллі, які з моменту запліднення дотримувались схеми лікування, що містила долутегравір (компонент Тріумеку™), у порівнянні з 15 випадками на 14 792 (0,1 %) породіллі, які з моменту запліднення дотримувались схеми лікування, що не містить долутегравіру (різниця поширеності 0,20 %; 95 % ДІ 0,01–0,59). У цьому ж дослідженні один з новонароджених на 3840 (0,03 %) породіль, що приймали долутегравір під час вагітності, мав

дефект нервової трубки, у порівнянні з трьома випадками на 5952 породіллі, які дотримувались схеми лікування, що не містить долутегравіру.

Частота виникнення дефектів нервової трубки в загальній сукупності населення коливається в межах 0,5–1 випадок на 1000 новонароджених (0,05–0,1 %). Оскільки дефекти нервової трубки виникають протягом перших 4 тижнів розвитку плода (у цей період нервові трубки формуються), такий потенційний ризик стосується жінок, які приймали долутегравір на момент зачаття та на ранніх термінах вагітності. Через потенційний ризик виникнення дефектів нервової трубки, пов'язаний з долутегравіром, у разі планування вагітності або підтвердження першого триместру вагітності під час лікування ТріумекTM слід оцінити переваги та ризики прийому ТріумекTM та розглянути перехід на інші антиретровірусні схеми лікування.

Більше 1000 результатів впливу долутегравіру на вагітних в другому та третьому триместрах свідчать про відсутність підвищеного ризику несприятливих наслідків пологів. ТріумекTM можна застосовувати в другому та третьому триместрах вагітності лише у разі, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

У дослідженнях репродуктивної токсичності долутегравіру на тваринах не було виявлено несприятливого впливу на розвиток плода, у тому числі виникнення дефектів нервової трубки. Долутегравір проникав через плаценту у тварин.

Згідно з інформацією про помірну кількість вагітних жінок, що самостійно приймали комбінацію абакавіру та ламівудину, мальформаційна токсичність не виявлена (більше ніж 400 результатів після застосування у першому триместрі). У разі застосування ламівудину велика кількість даних (більше ніж 3000 результатів після застосування у першому триместрі) не вказує на мальформаційну токсичність. Помірний обсяг даних (більше ніж 600 результатів після застосування у першому триместрі) також не свідчить про мальформаційну токсичність абакавіру.

Абакавір і ламівудин здатні пригнічувати клітинну реплікацію ДНК, а абакавір проявив канцерогенність у дослідженнях на тваринах. Клінічна значущість отриманих результатів невідома.

У пацієнок, коінфікованих гепатитом В, які отримували лікування ламівудинісним препаратом, таким як ТріумекTM, і згодом завагітніли, слід врахувати можливість рецидиву гепатиту в разі припинення прийому ламівудину.

Дисфункція мітохондрій.

Аналоги нуклеозидів і нуклеотидів продемонстрували *in vitro* та *in vivo* різні рівні ураження мітохондрій. Повідомлялося про дисфункцію мітохондрій у ВІЛ-негативних немовлят, які отримували аналоги нуклеозидів *in utero* та/або після народження (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю.

Невідомо, чи виводиться долутегравір з грудним молоком людини. Наявні дані токсикологічних досліджень на тваринах вказують на екскрецію долутегравіру у молоко. При застосуванні долутегравіру тваринам, які лактують, у дозі 50 мг/кг/добу протягом 10 діб після пологів долутегравір визначали у молоці в концентраціях, що були вищими концентрацій долутегравіру у крові.

Абакавір та його метаболіти екскретуються у молоко щурів, які лактують. Абакавір також екскретується у грудне молоко людини.

На основі досліджень більш ніж 200 пар матерів та немовлят, що проходять лікування з приводу ВІЛ, концентрації абакавіру в сироватці крові немовлят, яких годують груддю жінки, що лікуються від ВІЛ-інфекції, є дуже низькими (< 4 % від рівнів концентрацій у сироватці крові

матерів, які годують груддю) та прогресивно знижуються до рівнів, що не визначаються, коли немовля досягає 24 тижнів від народження. Немає даних щодо безпеки застосування абакавіру та ламівудину дітям віком до 3 місяців.

ВІЛ-інфікованим жінкам не рекомендується годувати груддю немовлят за жодних обставин, щоб уникнути передачі ВІЛ.

Репродуктивна функція.

Немає даних про вплив долутегравіру, абакавіру або ламівудину на репродуктивну функцію чоловіків або жінок. Дослідження на тваринах не продемонстрували впливу долутегравіру, абакавіру або ламівудину на репродуктивну функцію самців та самок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів слід проінформувати про випадки запаморочення в ході застосування долутегравіру. Слід враховувати клінічний статус пацієнта та профіль побічних ефектів Тріумеку™ при оцінці спроможності пацієнта керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапію повинен призначати спеціаліст, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Дозування.

Дорослі та діти з масою тіла від 40 кг.

Рекомендована доза Тріумеку™ для дорослих і дітей становить одну таблетку 1 раз на добу.

Тріумек™ не слід призначати дорослим і дітям із масою тіла менше 40 кг, тому що таблетка містить фіксовану терапевтичну дозу, яку не можна зменшити.

Тріумек™ є лікарським засобом у вигляді таблеток з фіксованою дозою, який не рекомендується призначати пацієнтам, що потребують коригування дози. У разі необхідності припинення прийому або коригування дози однієї з діючих речовин цього лікарського засобу спеціаліст може застосувати окремі препарати долутегравіру, абакавіру або ламівудину. У такому випадку лікар повинен керуватися інструкцією для медичного застосування кожного з цих лікарських засобів.

Пропущені дози.

Пропущену дозу Тріумеку™ можна прийняти за 4 години до встановленого часу застосування наступної дози. Якщо до застосування наступної дози менше 4 годин, пропущену дозу приймати не слід, потрібно продовжити звичайний режим застосування.

Пацієнти літнього віку.

Дані щодо застосування долутегравіру, абакавіру і ламівудину пацієнтам віком від 65 років є обмеженими. Відсутні дані стосовно того, що пацієнти літнього віку потребують дозування, відмінного від дозування, що призначається дорослим пацієнтам молодшого віку (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Цій віковій групі рекомендується спеціальний догляд з огляду на вікові зміни, такі як зниження ниркової функції та зміна гематологічних параметрів.

Порушення функції нирок.

Тріумек™ не рекомендований для застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки.

Абакавір метаболізується головним чином у печінці. Немає клінічних даних щодо пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю, тому застосування Тріумеку™ не рекомендується, крім випадків особливої необхідності. Детальний нагляд потрібен за пацієнтами з легким ступенем печінкової недостатності (індекс Чайлда – П'ю – 5–6), включаючи моніторинг рівнів абакавіру у плазмі крові пацієнтів у разі необхідності (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування.

Пероральне застосування.

Тріумек™ можна приймати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування Тріумеку™ дітям віком до 12 років на сьогодні не встановлені.

Передозування.

Не встановлено жодних особливих симптомів або ознак гострого передозування долутегравіру, абакавіру або ламівудину, окрім тих, які містяться у переліку побічних реакцій.

Подальше лікування має бути клінічно обґрунтованим або рекомендованим національним центром з отруєнь, де це можливо. Спеціального антидоту для лікування передозування Тріумеку™ не існує. У разі передозування пацієнти мають отримати відповідне лікування, якщо це необхідно, з належним контролем. Оскільки ламівудин може виводитися шляхом діалізу, для лікування передозування можна використовувати тривалий гемодіаліз, хоча останнє не досліджено. Невідомо, чи може абакавір виводитися шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу. Оскільки долутегравір має високий ступінь зв'язування з протеїнами плазми, малоімовірно, що він буде суттєво видалятися під час діалізу.

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки.

Клінічні дані з безпеки Тріумеку™ є наразі обмеженими. Побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше та які можливо або імовірно були пов'язані з долутегравіром і абакавіром/ламівудиною (з клінічних досліджень Пв–Пв фаз були зібрані дані про 679 пацієнтів, які приймали комбінації долутегравіру, абакавіру та ламівудину та не отримували антиретровірусні препарати до того), були нудота (12 %), безсоння (7 %), запаморочення (6 %) і головний біль (6 %).

Багато побічних реакцій (нудота, блювання, діарея, пропасниця, загальмованість, висипання), наведених у таблиці 2, виникають часто у пацієнтів із гіперчутливістю до абакавіру. Тому пацієнти з будь-якими з цих симптомів мають бути ретельно обстежені щодо гіперчутливості до абакавіру (див. розділ «Особливості застосування»). Відомі дуже рідкісні випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу, коли реакції гіперчутливості до абакавіру не вдавалося виключити. В таких випадках застосування лікарських засобів, які містять абакавір, має бути назавжди припинено.

Найважчою побічною реакцією, що, вірогідно, могла бути пов'язана із застосуванням долутегравіру та абакавіру/ламівудину та спостерігалася в окремих пацієнтів, була реакція гіперчутливості, яка включала висипання і тяжкі ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Опис окремих побічних реакцій» у цьому розділі).

Побічні реакції, що вважаються як мінімум пов'язаними з лікуванням компонентами Тріумеку™ з даних клінічних досліджень і післяреєстраційного застосування, зазначені у таблиці 2 та класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення визначається як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Побічні реакції, що спостерігалися у разі застосування комбінації долутегравір + абакавір/ламівудин, при аналізі зведених даних із клінічних досліджень фаз Пв–Пв у цілому відповідають профілям побічних реакцій для окремих компонентів: долутегравіру, абакавіру і ламівудину.

Різниця у тяжкості будь-яких побічних реакцій при застосуванні комбінації і окремих компонентів не було.

Таблиця 2

Резюме побічних реакцій, пов'язаних із комбінацією долутегравір + абакавір/ламівудин в аналізі зведених даних, отриманих під час клінічних випробувань фаз ІІb–ІІІb або післяреєстраційного застосування, та побічних реакцій на долутегравір, абакавір і ламівудин з клінічних досліджень та під час післяреєстраційного застосування при їх застосуванні з іншими антиретровірусними засобами

| Частота | Побічна реакція |
|---|---|
| <i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i> | |
| Нечасто | Нейтропенія ¹ , анемія ¹ , тромбоцитопенія ¹ |
| Дуже рідко | Справжня еритроцитарна аплазія ¹ |
| <i>З боку імунної системи</i> | |
| Часто | Гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування») |
| Нечасто | Синдром відновлення імунної відповіді (див. розділ «Особливості застосування») |
| <i>З боку метаболізму та харчування</i> | |
| Часто | Анорексія ¹ |
| Нечасто | Гіпертригліцеридемія, гіперглікемія |
| Дуже рідко | Лактоацидоз ¹ |
| <i>З боку психіки</i> | |
| Дуже часто | Безсоння |
| Часто | Незвичайні сновидіння, депресія, тривога ¹ , нічні марення, порушення сну |
| Нечасто | Суїцидальні думки або спроби (особливо у пацієнтів з депресією або психічними захворюваннями в анамнезі) |
| <i>З боку нервової системи</i> | |
| Дуже часто | Головний біль |
| Часто | Запаморочення, сонливість, загальмованість ¹ |
| Дуже рідко | Периферична невропатія ¹ , парестезія ¹ |
| <i>З боку органів дихання, грудної клітки і середостіння</i> | |
| Часто | Кашель ¹ , назальні симптоми ¹ |
| <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i> | |
| Дуже часто | Нудота, діарея |
| Часто | Бльовання, метеоризм, біль у животі, біль у верхній частині живота, здуття живота, відчуття дискомфорту у животі, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, диспепсія |
| Рідко | Панкреатит ¹ |
| <i>З боку гепатобіліарної системи</i> | |
| Нечасто | Гепатит |
| Рідко | Гостра печінкова недостатність |
| <i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i> | |
| Часто | Висипання, свербіж, алопеція ¹ |
| Дуже рідко | Мультиформна еритема ¹ , синдром Стівенса – Джонсона ¹ , токсичний епідермальний некроліз ¹ |
| <i>З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини</i> | |
| Часто | Артралгія ¹ , ураження м'язів ¹ (включаючи міалгію ¹) |
| Рідко | Рабдоміоліз ¹ |
| <i>Загальні розлади</i> | |
| Дуже часто | Загальна слабкість |
| Часто | Астенія, пропасниця ¹ , нездужання ¹ |

| <i>Лабораторні дані</i> | |
|---|--|
| Часто | Підвищення рівнів КФК, підвищення рівнів АЛТ/АСТ |
| Рідко | Підвищення рівнів амілази ¹ |
| ¹ Ця побічна реакція не була ідентифікована в клінічних дослідженнях фази III для Тріумеку™ (долутегравір + абакавір/ламівудин) чи долутегравіру, але була отримана в клінічних дослідженнях або післяреєстраційному періоді для долутегравіру, абакавіру або ламівудину при застосуванні з іншими антиретровірусними засобами або в післяреєстраційний період після застосування Тріумеку™. | |

Опис окремих побічних реакцій.

Реакції гіперчутливості.

Абакавір і долутегравір пов'язані з ризиком розвитку реакцій гіперчутливості, які найчастіше спостерігалися при застосуванні абакавіру. Реакції гіперчутливості для кожного з цих препаратів (описані нижче) мають деякі спільні риси, такі як гарячка та/або висипання з іншими симптомами, що свідчать про залучення багатьох органів. Час до початку реакцій, пов'язаних з абакавіром і долутегравіром, зазвичай становив 10–14 діб, хоча реакції внаслідок застосування абакавіру можуть розвинутиися в будь-який момент в ході лікування. Лікування Тріумеком™ слід негайно припинити, якщо реакції гіперчутливості не можна виключити на основі клінічних даних. Терапію Тріумеком™ або іншими препаратами, що містять абакавір і долутегравір, не можна поновлювати пізніше. Докладну інформацію з ведення пацієнтів у разі виникнення підозри на реакцію гіперчутливості до Тріумеку™ див. у розділі «Особливості застосування».

Гіперчутливість до долутегравіру

Симптоми включали висипання, системні зміни та іноді дисфункцію органів, зокрема тяжкі реакції з боку печінки.

Гіперчутливість до абакавіру

Ознаки і симптоми цієї реакції гіперчутливості перераховані нижче. Вони були ідентифіковані в клінічних дослідженнях або протягом післяреєстраційного застосування. Якщо про ознаки і симптоми гіперчутливості повідомлялося принаймні не менше ніж у 10 % пацієнтів, ці прояви виділено жирним шрифтом.

Майже всі пацієнти, у яких розвиваються реакції гіперчутливості, мали пропасницю та/або висипання (зазвичай макулопапульозне або у вигляді кропив'янки) як частину цього синдрому, проте реакції виникали і без висипання або пропасниці. Інші ключові ознаки включають шлунково-кишкові, респіраторні або системні симптоми, такі як загальмованість та нездужання (таблиця 3).

Таблиця 3

| | |
|--|--|
| <i>З боку шкіри</i> | Висипання (зазвичай макулопапульозне або у вигляді кропив'янки) |
| <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i> | Нудота, блювання, діарея, біль у животі , виразки слизової оболонки ротової порожнини |
| <i>З боку дихальної системи</i> | Диспное, кашель , біль у горлі, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, дихальна недостатність |
| <i>Інші</i> | Пропасниця, загальмованість, нездужання , набряк, лімфаденопатія, гіпотензія, кон'юнктивіт, анафілактична реакція |
| <i>З боку психіки/нервової системи</i> | Головний біль , парестезія |
| <i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i> | Лімфопенія |
| <i>З боку гепатобіліарної системи</i> | Підвищення рівнів печінкових проб , гепатит, печінкова недостатність |

| | |
|---|--|
| <i>З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини</i> | Міалгія , рідко міоліз, артралгія, підвищені рівні креатинфосфокінази |
| <i>З боку нирок і сечовивідних шляхів</i> | Підвищений рівень креатиніну, ниркова недостатність |

Симптоми, пов'язані з реакціями гіперчутливості, можуть погіршитися з продовженням лікування, бути загрозливими для життя пацієнта і в рідкісних випадках – летальними.

Відновлення прийому абакавіру після реакцій гіперчутливості може призвести до швидкого повернення симптомів впродовж декількох годин. Такі рецидиви реакцій гіперчутливості зазвичай більш тяжкі, ніж на початку лікування, і можуть включати напади загрозливої для життя артеріальної гіпотензії та летальні випадки. Подібні реакції також виникають нечасто після повторного застосування абакавіру у пацієнтів, які мали тільки один із ключових симптомів гіперчутливості (див. вище) до припинення застосування абакавіру; і дуже рідко спостерігалися у пацієнтів, які знову почали лікування, без попередніх симптомів гіперчутливості (тобто пацієнти попередньо демонстрували належну переносимість до абакавіру).

Лактоацидоз

Повідомлялося про випадки лактоацидозу, іноді летальні, як правило пов'язані з тяжкою гепатомегалією і стеатозом печінки, при застосуванні аналогів нуклеозидів (див. розділ «Особливості застосування»).

Параметри метаболізму.

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Остеонекроз

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, зокрема у пацієнтів із загальноприйнятими факторами ризику, ВІЛ-захворюванням на пізній стадії або довготривалим застосуванням комбінованої антиретровірусної терапії. Частота цього явища невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Синдром відновлення імунної відповіді

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на час запровадження комбінованої антиретровірусної терапії (CART) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит) також спостерігалися в умовах відновлення імунної відповіді; проте час до початку захворювання був варіабельним і ці явища можуть виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Зміни в лабораторних показниках

Збільшення кількості креатиніну в сироватці крові виявляли протягом першого тижня застосування долутегравіру, і цей показник залишався стабільним протягом 96 тижнів. У дослідженні SINGLE середнє відхилення від початкового рівня на 12,6 мкмоль/л спостерігалось через 96 тижнів після лікування. Ці зміни не вважаються клінічно значущими, оскільки вони не відображають зміни у швидкості клубочкової фільтрації.

Також повідомлялося про асимптоматичне підвищення рівнів креатинінфосфокінази (КФК), переважно пов'язане з фізичними навантаженнями при застосуванні долутегравіру.

Коінфекція вірусом гепатиту В або С

У дослідження фази III включали пацієнтів із гепатитом В та/або С, які отримували долутегравір, за умови, що початкові значення печінкових проб не перевищували верхню межу норми у 5 разів. Загалом профіль безпеки у пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В та/або С, був подібним до такого у пацієнтів без коінфекції вірусом гепатиту В або С, попри те що рівні АСТ і АЛТ були вищі у підгрупі з коінфекцією вірусом гепатиту В та/або С для всіх груп лікування.

Діти

Дані клінічних досліджень про застосування Тріумеку™ дітям відсутні. За участю дітей віком від 12 до 17 років досліджували окремі компоненти цього лікарського засобу.

Через обмежену кількість наявних даних щодо застосування тільки долутегравіру у комбінації з іншими антиретровірусними засобами для лікування пацієнтів дитячого віку від 12 до 17 років не було виявлено додаткових типів побічних реакцій, окрім тих, які спостерігали у дорослих пацієнтів.

Монопрепарати абакавіру і ламівудину досліджували окремо і в нуклеозидній комбінації, у поєднанні з антиретровірусною терапією для лікування двох груп ВІЛ-інфікованих дітей, які не отримували раніше антиретровірусну терапію і які отримували це лікування (дані на основі застосування абакавіру і ламівудину немовлятам віком до 3 місяців є обмеженими). Не повідомлялося про додаткові типи побічних реакцій, за винятком тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Тримати флакон щільно закритим. Не виймати поглинач вологи з флакона. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та поглинач вологи з силікагелю у непрозорих білих флаконах з поліетилену високої щільності із поліпропіленовими кришечками, що мають захист від відкриття дітьми, із поліетиленовою захисною плівкою. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Веллком С.А., Іспанія/Glaxo Wellcome S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глаксо Веллком С.А., Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос, Іспанія/
Glaxo Wellcome S.A., Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.

Дата останнього перегляду.