



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТРИУМЕК

Торговое название препарата: Триумек

Действующие вещества (МНН): долутеграви́р/абакави́р/ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит:

активные вещества: 52,6 мг долутеграви́ра натрия (эквивалентно 50 мг долутеграви́ра), 702,0 мг абакави́ра сульфата (эквивалентно 600 мг абакави́ра), 300 мг ламивудина;

вспомогательные вещества (ядро таблетки): Д-Маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К29/32, натрия крахмал гликолят, стеарат магния;

вспомогательные вещества (пленочная оболочка таблетки): Опадрай II Пурпурный 85F90057 (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол/ПЭГ, тальк, оксид железа черный, оксид железа красный).

Описание: таблетки, покрытые пленочной оболочкой лилового цвета, овальные, двояковыпуклые с гравировкой «572 TrI» на одной стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные препараты для системного применения; противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, комбинированные препараты.

Код АТХ: J05AR13.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Долутеграви́р ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который является существенным для цикла репликации ВИЧ. При проведении биохимического анализа переноса цепи с использованием очищенной интегразы ВИЧ-1 и предварительно обработанного субстрата ДНК были получены значения IC_{50} , составляющие 2,7 нМ и 12,6 нМ. *In vitro* долутеграви́р медленно диссоциирует от активного центра комплекса ДНК-интегразы дикого типа ($t_{1/2}$ составляет 71 час).

Абакави́р и ламивудин относятся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2. И абакави́р и ламивудин метаболизируются последовательно внутриклеточными киназами с образованием соответствующих трифосфатов (ТФ), которые являются активными метаболитами с удлиненным внутриклеточным периодом полувыведения, обеспечивающим применение один раз в сутки (см. раздел *Фармакокинетика, Выведение*). Ламивудин-ТФ и карбовир-ТФ (активная трифосфатная форма абакави́ра) выступают в качестве субстрата и являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ. Однако их основное противовирусное действие обусловлено встраиванием монофосфатной формы в цепочку вирусной ДНК, что приводит к обрыву цепи. Трифосфаты ламивудина и абакави́ра обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам клеток хозяина.

Фармакодинамические эффекты

В рандомизированном исследовании с целью определения оптимальной дозы у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, которые получали монотерапию долутеграви́ром

(ING111521), отмечалось быстрое и дозозависимое противовирусное действие со средним снижением РНК ВИЧ-1 на 11 день по сравнению с исходным уровнем, составляющим 1,5, 2,0 и 2,5 log₁₀ для 2 мг, 10 мг и 50 мг долутегравира при приеме один раз в сутки соответственно. Данный противовирусный ответ поддерживался в течение 3-4 дней с момента приема последней дозы в группе пациентов, принимавших долутегравира в дозе 50 мг.

Противовирусная активность на культуре клеток

В мононуклеарах периферической крови (МКПК), инфицированных штаммом BaL ВИЧ-1 или штаммом NL432 ВИЧ-1, IC₅₀ (концентрация, ингибирующая репликацию на 50 %) долутегравира составила 0,51 нМ и 0,53 нМ соответственно. При использовании клеток MT-4, инфицированных штаммом ПИВ ВИЧ-1, были получены значения IC₅₀ 0,71 и 2,1 нМ. В анализе МКПК на панели из 24 клинических изолятов ВИЧ-1 [группы М (филогенетических ветвей А, В, С, D, E, F и G) и группы О], а также 3 клинических изолятов ВИЧ-2, среднее геометрическое значение IC₅₀ составило 0,20 нМ, а значения IC₅₀ варьировали от 0,02 до 2,14 нМ для ВИЧ-1, в то время как для изолятов ВИЧ-2 среднее геометрическое значение IC₅₀ составило 0,18 нМ, а значения IC₅₀ варьировали от 0,09 до 0,61 нМ.

Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами

Не отмечалось антагонистических эффектов при применении долутегравира и других лекарственных препаратов с типичной противовирусной активностью в отношении ВИЧ (оценки *in vitro* проводили в сочетании со ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом, маравироком, адефовиром и ралтегравиром, выбранными в шахматном порядке). Кроме того, противовирусные препараты без типичной активности в отношении ВИЧ (рибавирин) не оказывали видимого эффекта на активность долутегравира.

Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток при сочетании последнего с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, зальцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином, или ингибитором протеазы (ИП) ампренавиром. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследуемые препараты: абакавир, диданозин, невирапин, зальцитабин и зидовудин).

Влияние сыворотки крови и белков сыворотки крови человека

IC₉₀, с поправкой на связывание с белками плазмы (РА-IC₉₀), в МКПК для долутегравира составила 64 нг/мл. Устойчивая концентрация долутегравира после приема однократной дозы 50 мг у пациентов, ранее не принимавших ингибиторы интегразы, составила 1,20 мкг/мл, в 19 раз превышая установленную РА-IC₉₀.

В исследованиях *In vitro* изучение связывания с белками плазмы продемонстрировало, что в терапевтических концентрациях абакавир слабо или умеренно (~ 49%) связывается с белками плазмы крови человека. Ламивудин демонстрирует линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне доз и слабо связывается с белками плазмы крови (менее 36%).

Резистентность in vitro (долутегравир)

Изоляты дикого типа ВИЧ-1. При использовании штамма ПИВ во время пассажа продолжительностью 112 дней не были выявлены вирусы с высокой резистентностью к долутегравиру, максимальное 4,1-кратное изменение наблюдалось у полученных при пассажах групп резистентных вирусов с заменами S153Y и S153F в консервативных позициях гена интегразы. Пассаж штамма NL432 дикого типа ВИЧ-1 в присутствии долутегравира приводил к замене E92Q (пересеваемая группа вируса с КИ=3,1 (кратность изменения)) и G193E (пересеваемая группа вируса с КИ=3,2) на 56-й день. Дополнительный пассаж субтипов В, С, и А/Г дикого типа вируса в присутствии долутегравира приводил к замене R263K, G118R и S153T.

Резистентность in vivo (долутегравир): пациенты, ранее не получавшие ингибиторы интегразы (ИНИ)

Не отмечалось мутаций, связанных с резистентностью к ИНИ или связанной с лечением устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) основной терапии у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутегравир в дозе 50 мг 1 раз в сутки (исследования SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO и ARIA). В исследовании SAILING у пациентов, ранее получавших лечение, но не получавших ИНИ (n=354 в группе долутегравира), связанная с лечением устойчивость к ИНИ наблюдалась на 48-й неделе у 4 из 17 пациентов с вирусологической неэффективностью в группе долутегравира. Из этих 4 пациентов, у 2 наблюдалась единственная замена R263K в гене интегразы с максимальным КИ 1,93, у 1 пациента наблюдалась полиморфная замена V151V/I интегразы с максимальным КИ 0,92, и у 1 пациента уже изначально наблюдались мутации интегразы и, как предполагается, он ранее принимал ИНИ или был инфицирован устойчивым к ИНИ вирусом (см. раздел *Клинические исследования*).

Резистентность in vitro и in vivo (абакавир и ламивудин)

Резистентные к абакавиру изоляты ВИЧ-1 были получены в условиях *in vitro* и *in vivo*, и они характеризуются определенными генотипическими изменениям в кодонах обратной транскриптазы (ОТ) (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Во время *in vitro* селекции с абакавиром мутация M184V возникала первой и приводила примерно к двукратному увеличению IC₅₀, что ниже клинического порогового значения кратного изменения 4,5. Продолжающийся пассаж в повышающихся концентрациях лекарственного препарата привел к отбору двойной мутации OT 65R / 184V и 74V / 184V или тройной мутации OT 74V / 115Y / 184V. Две мутации привели к 7- и 8-кратному изменению чувствительности к абакавиру, и комбинации трех мутаций требовались более чем для 8-кратного изменения чувствительности.

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину связана с заменой аминокислоты M184I или M184V, расположенной близко к активному центру вирусной ОТ. Этот вариант мутации встречается как *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включающую ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину, и существенно уменьшается способность вируса к репликации *in vitro*. Мутация M184V связана с примерно 2-кратным увеличением резистентности к абакавиру, но не приводит к клинической резистентности к абакавиру.

Изоляты, резистентные к абакавиру, могут также демонстрировать пониженную чувствительность к ламивудину. Была продемонстрирована пониженная чувствительность комбинации абакавир/ламивудин к вирусам с заменами K65R с заменой M184V/I или без нее и к вирусам с заменой L74V плюс M184V/I.

Влияние на показатели электрокардиограммы (ЭКГ)

В рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом клиническом исследовании 42 здоровых добровольца получали однократную дозу плацебо, долутегравир в форме суспензии в дозе 250 мг (экспозиция примерно в 3 раза превышает экспозицию при приеме в дозе 50 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии) и моксифлоксацин (400 мг, активный контроль) в случайном порядке. Долутегравир не вызывал удлинения интервала QTc в течение 24 часов после приема препарата. После коррекции по исходным показателям ЭКГ и приему плацебо максимальное среднее изменение QTc с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF), составило 1,99 мс (верхняя граница 1-стороннего 95% доверительного интервала (ДИ) – 4,53 мс).

Аналогичные исследования с абакавиром или ламивудином не проводили.

Влияние на функцию почек

Влияние долутегравира на клиренс сывороточного креатинина крови (КК), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе с йогексолом и эффективный почечный

плазмоток (ЭПТ) в пробе с парааминогиппуратом оценивали в открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в 3 параллельных группах с участием 37 здоровых добровольцев, которые принимали долутеграви́р в дозе 50 мг 1 раз в сутки ($n=12$), 50 мг 2 раза в сутки ($n=13$) или плацебо 1 раз в сутки ($n=12$) в течение 14 дней. Отмечалось умеренное снижение КК в течение первой недели терапии долутеграви́ром, что соответствует снижению, которое наблюдалось в клинических исследованиях. При приеме в обеих дозах долутеграви́р не оказывал значительного влияния на СКФ или ЭПТ. Эти данные подтверждают исследования *in vitro*, которые позволяют предположить, что небольшие повышения уровня креатинина, наблюдаемые в клинических исследованиях, вызваны непатологическим ингибированием переносчика органических катионов 2(ОСТ2) в проксимальных почечных канальцах, что обуславливает канальцевую секрецию креатинина.

Фармакокинетика

Была продемонстрирована биоэквивалентность препарата ТРИУМЕК в таблетках препаратам ТИВИКАЙ в таблетках и КИВЕКСА в таблетках, применяемых в отдельности. Это было продемонстрировано в ходе перекрестного двустороннего исследования биоэквивалентности препарата ТРИУМЕК при однократном применении (натошак) по сравнению с долутеграви́ром в таблетках 1 × 50 мг плюс абакави́р 1 × 600 мг/ламивудин 1 × 300 мг в таблетках (натошак) у здоровых добровольцев ($n = 62$). В отдельной когорте в этом исследовании не наблюдалось клинически значимого влияния пищи с высоким содержанием жиров на экспозицию долутеграви́ра, абакави́ра или ламивудина. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат ТРИУМЕК можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Фармакокинетические свойства долутеграви́ра, ламивудина и абакави́ра описаны ниже.

Всасывание

Долутеграви́р, абакави́р и ламивудин быстро всасываются после приема внутрь. Абсолютная биодоступность долутеграви́ра не установлена. Абсолютная биодоступность абакави́ра и ламивудина у взрослых при приеме внутрь составляет 83 % и 80–85 % соответственно. Среднее время до достижения максимальной сывороточной концентрации (t_{max}) составляет около 2–3 часов (после приема препарата в форме таблетки) для долутеграви́ра, 1,5 часа для абакави́ра и 1,0 час для ламивудина.

После приема внутрь многократных доз долутеграви́ра 50 мг один раз в сутки средние геометрические значения фармакокинетических параметров в равновесном состоянии составляют: $AUC_{24} = 53,6$ мкг×ч/мл, $C_{max} = 3,67$ мкг/мл и $C_{24} = 1,11$ мкг/мл. После однократного приема внутрь 600 мг абакави́ра средняя C_{max} составляет 4,26 мкг/мл, а средняя AUC_{∞} — 11,95 мкг×ч/мл. После приема внутрь многократных доз ламивудина 300 мг один раз в сутки в течение семи дней в равновесном состоянии средняя C_{max} составляет 2,04 мкг/мл, а средняя AUC_{24} — 8,87 мкг×ч/мл.

Распределение

Кажущийся объем распределения долутеграви́ра (после приема внутрь в форме суспензии, V_d/F) составляет 12,5 л. В исследованиях с внутривенным введением абакави́ра и ламивудина было продемонстрировано, что средний кажущийся объем распределения составляет 0,8 и 1,3 л/кг соответственно.

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутеграви́р в значительной степени (приблизительно 99,3%) связывается с белками плазмы крови человека. Связывание долутеграви́ра с белками плазмы крови не зависит от концентрации долутеграви́ра. Соотношения общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составили в среднем 0,441-0,535, что указывает на минимальную связь радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови. Фракция несвязанного долутеграви́ра в плазме крови составляет примерно 0,2-1,1% у здоровых добровольцев, 0,4-0,5% у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени тяжести, 0,8-1,0% у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, и 0,5% у пациентов,

инфицированных ВИЧ-1. В исследованиях *in vitro* было установлено, что при введении в терапевтических концентрациях абакавир слабо или умеренно (приблизительно 49 %) связывается с белками плазмы крови человека. Ламивудин демонстрирует линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне доз и незначительно связывается с белками плазмы крови *in vitro* (менее 36%).

Долутегравир, абакавир и ламивудин присутствуют в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). У 12 ранее не получавших терапию пациентов, получающих стабильную терапию долутегравиром в комбинации с абакавиром/ламивудином в течение 16 недель, концентрация долутегравира в ЦСЖ в среднем составляла 15,4 нг/мл на 2-й неделе и 12,6 нг/мл на 16-й неделе, в диапазоне от 3,7 до 23,2 нг/мл (сопоставима с концентрацией несвязанного препарата в плазме крови). Отношение концентрации долутегравира в ЦСЖ и плазме крови составляет от 0,11 до 2,04%. Концентрации долутегравира в ЦСЖ превысили IC_{50} , что подтверждает медианное снижение концентрации в ЦСЖ по сравнению с исходным уровнем у пациентов с РНК ВИЧ-1 2,2 log после 2-недельной терапии и 3,4 log после 16-недельной терапии (см. раздел *Фармакодинамика*). В исследованиях абакавира соотношение AUC в ЦСЖ и плазме крови составляет от 30 до 44 %. Максимальная концентрация абакавира при применении препарата в дозе 600 мг два раза в сутки в 9 раз превышает IC_{50} абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль. Среднее отношение концентрации ламивудина в ЦСЖ к сывороточной концентрации через 2–4 часа после приема препарата внутрь составляет примерно 12 %. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, также, как и какая-либо связь с клинической эффективностью неизвестны.

Долутегравир обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервикальной жидкости, тканях шейки матки и влагалища составила 6-10% от соответствующего показателя в плазме крови в равновесном состоянии. AUC в сперме составила 7%, а в тканях прямой кишки – 17% от соответствующего показателя в плазме крови в равновесном состоянии.

Метаболизм

Долутегравир главным образом метаболизируется уридин-дифосфат-глюкурозилтрансферазой (УДФ-ГТ1А1) с незначительным участием изофермента СУР3А (9,7% общей принятой дозы в исследовании баланса масс у человека). Долутегравир является основным компонентом, циркулирующим в плазме крови; через почки в неизменном виде выводится в небольшом количестве (<1% дозы). 53% общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, объясняется это полным или частично неполным всасыванием действующего вещества или выведением с желчью глюкуронированного конъюгата, который далее может распадаться с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 31% общей дозы, принятой внутрь, выводится с мочой в форме эфира глюкуронида долутегравира (18,9% общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6% общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензильного углерода (3,0% общей дозы).

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, и менее 2 % принятой дозы выводится почками в неизменном виде. У человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'-карбоновой кислоты и путем глюкуронирования с образованием 5'-глюкуронида, составляющего около 66 % от принятой дозы препарата. Указанные метаболиты выводятся с мочой.

Ламивудин практически не подвергается метаболизму. Ламивудин преимущественно выводится путем выделения почками неизменного ламивудина. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином низкая, так как в печени метаболизируется небольшая часть (менее 10%) препарата.

Выведение

Конечный период полувыведения долутегравира составляет приблизительно 14 часов, а кажущийся клиренс (CL/F) – 0,56 л/ч.

Средний период полувыведения абакавира составляет приблизительно 1,5 часа. Среднее геометрическое значение конечной фазы периода полувыведения внутриклеточного активного метаболита карбовиртрифосфата (ТФ) в равновесном состоянии составляет 20,6 часов. После приема внутрь многократных доз абакавира 300 мг два раза в сутки не наблюдается значительного накопления абакавира. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующим выведением метаболитов преимущественно с мочой. В моче обнаруживается приблизительно 83% введенной дозы абакавира в виде метаболитов и в неизменном виде. Остальная часть выводится с калом.

Наблюдавшийся период полувыведения ламивудина составляет от 5 до 7 часов. У пациентов, принимающих ламивудин в дозе 300 мг один раз в сутки, конечная фаза периода полувыведения внутриклеточного ламивудина-ТФ составляет 16–19 часов. Средний системный клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую часть которого составляет почечный клиренс (более 70%), осуществляемый посредством активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов.

Особые группы пациентов

Дети

В педиатрическом исследовании с участием 23 ранее получавших антиретровирусную терапию ВИЧ-1 инфицированных детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет фармакокинетика долутегравира была оценена у 10 детей. Данные по фармакокинетике долутегравира продемонстрировали, что применение долутегравира в дозе 50 мг один раз в сутки приводит к экспозиции долутегравира, сопоставимой с экспозицией, наблюдавшейся у взрослых пациентов, принимавших долутеграбир в дозе 50 мг один раз в сутки (см. *Таблицу 1*).

Таблица 1 Фармакокинетические параметры у детей (n=10)

Возраст/ масса тела	Доза долутегравира	Оценка фармакокинетических параметров долутегравира среднее геометрическое (КВ %)		
		AUC ₍₀₋₂₄₎ мкг х ч/мл	C _{max} мкг/мл	C ₂₄ мкг/мл
от 12 до <18 лет ≥ 40 кг ^a	50 мг 1 раз в сутки ^a	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

^a Один пациент с массой тела 37 кг получал препарат в дозе 35 мг один раз в сутки. Доступны ограниченные данные по подросткам, принимающим абакавир и ламивудин в суточной дозе 600 мг и 300 мг соответственно. Фармакокинетические параметры сопоставимы с параметрами, отмеченными у взрослых лиц.

Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира.

Данные по фармакокинетике долутегравира, абакавира и ламивудина у пациентов старше 65 лет ограничены.

Пациенты с нарушением функции печени

Были получены данные по фармакокинетике долутегравира, абакавира и ламивудина при применении препаратов по отдельности. На основании данных, полученных для абакавира, препарат ТРИУМЕК не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени умеренной и тяжелой степени.

Абакавир преимущественно метаболизируется в печени. Фармакокинетика абакавира была изучена у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Результаты исследования показали, что АУС абакавира в среднем увеличилась в 1,89 раза, а период полувыведения — в 1,58 раза. При заболеваниях печени

AUC отдельных метаболитов не изменялась. Однако скорость образования и выведения этих метаболитов была снижена. Снижение дозы абакавира может потребоваться у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени. Для лечения таких пациентов следует применять препарат, содержащий только абакавир (ЗИАГЕН). Исследований фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени не проводили. Ожидается, что у таких пациентов плазменные концентрации абакавира будут переменными и, в большинстве случаев, повышенными. В связи с этим, применение препарата ТРИУМЕК не рекомендовано у пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени.

Данные о применении ламивудина у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени и долутегравира у пациентов с умеренным нарушением функции печени свидетельствуют о том, что нарушение функции печени значительно не влияет на фармакокинетику ламивудина и долутегравира. Долутегравир метаболизируется и выводится главным образом печенью. В сравнительном исследовании у 8 пациентов с нарушением функции печени умеренной степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев из группы контроля, экспозиция долутегравира после приема однократной дозы 50 мг долутегравира была одинаковой в двух группах. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучено.

Пациенты с нарушением функции почек

Были получены данные по фармакокинетики долутегравира, абакавира и ламивудина при применении препаратов по отдельности. Препарат ТРИУМЕК не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин так как, несмотря на то, что коррекции дозы долутегравира или абакавира у пациентов с нарушением функции почек не требуется, снижение дозы ламивудина необходимо у таких пациентов. Пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин следует назначать ламивудин в виде монопрепарата (ЭПИВИР).

Исследования показали, что у пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) возрастает за счет снижения клиренса.

Абакавир главным образом метаболизируется в печени, и примерно 2% от дозы абакавира выводится с мочой в неизменном виде. Фармакокинетика абакавира сходна у пациентов с терминальной стадией болезни почек и нормальной функцией почек.

Почечный клиренс неизменного действующего вещества является второстепенным путем выведения долутегравира. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых различий по фармакокинетики между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Долутегравир не исследовали в группе пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различий по экспозиции не ожидается.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Нет доказательств того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у пациентов с генотипами УДФ-ГТ1А1 (n=7), у которых отмечался слабый метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был снижен на 32%, а AUC была на 46% выше по сравнению с участниками исследования с генотипами, которые ассоциировались с нормальным метаболизмом посредством УДФ-ГТ1А1 (n=41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями в фармакокинетики долутегравира.

Пол

На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев (мужчины n=17, женщины n=24), обнаружено, что экспозиция долутегравира несколько

выше у женщин (примерно на 20%), чем у мужчин. Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегравира.

Отсутствуют доказательства необходимости коррекции дозы долутегравира, абакавира или ламивудина с учетом влияния пола на фармакокинетические параметры.

Расовая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расовой принадлежности на экспозицию долутегравира. Доказано, что фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь у пациентов японского происхождения аналогична фармакокинетике у западных народностей (жители США).

Отсутствуют доказательства необходимости коррекции дозы долутегравира, абакавира или ламивудина с учетом влияния расовой принадлежности на фармакокинетические параметры.

Сопутствующая инфекция гепатита В или С

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что сопутствующая инфекция вируса гепатита С не оказывает клинически значимого эффекта на экспозицию долутегравира. Фармакокинетические данные о пациентах с сопутствующей инфекцией гепатита В ограничены (см. раздел *Особые указания* по применению препарата ТРИУМЕК у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В).

Клинические исследования

Пациенты без опыта терапии

Эффективность препарата ТРИУМЕК у ВИЧ-инфицированных ранее не получавших антиретровирусную терапию пациентов основана на анализе данных трех исследований: SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) и FLAMINGO (ING114915).

В исследовании SINGLE 833 пациента были рандомизированы и принимали как минимум одну дозу долутегравира 50 мг один раз в сутки и абакавир-ламивудин (DTG + ABC/3TC) в фиксированной дозе, либо эфавиренз – тенофовир - эмтрицитабин (EFV/TDF/FTC) в фиксированной дозе. В начале исследования медиана возраста пациентов составила 35 лет, 16% пациентов были женского пола, 32% относились к не европеоидной расе, у 7% была сопутствующая инфекция вируса гепатита С и у 4% была комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ) класса С; эти характеристики были сходными в группах лечения. Исходы через 48 недель (включая исходы по ключевым исходным ковариатам) представлены в *Таблице 2*.

Таблица 2 Вирусологические результаты рандомизированного лечения в исследовании SINGLE на 48 неделе (алгоритм моментального отражения)

	48 недель	
	DTG 50 мг + ABC/3TC один раз в сутки N = 414	EFV/TDF/FTC один раз в сутки N = 419
< 50 РНК ВИЧ-1 копий/мл	88%	81%
Различие между вариантами лечения*	7,4% (95% ДИ: 2,5%, 12,3%)	
Отсутствие вирусологического ответа [†]	5%	6%
Отсутствие вирусологических данных во временном интервале 48 недель	7%	13%

	48 недель	
	DTG 50 мг + ABC/3ТС один раз в сутки N = 414	EFV/TDF/FTC один раз в сутки N = 419
Причины		
Прекращение исследования/применения исследуемого препарата по причине нежелательного явления или смерти [†]	2%	10%
Прекращение исследования/применения исследуемого препарата по другим причинам [§]	5%	3%
Отсутствие данных во временном интервале, но исследование продолжается	0	<1%
РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл по исходным ковариатам		
Исходная вирусная нагрузка в плазме крови (копий/мл)	n/N (%)	n/N (%)
≤100 000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
>100 000	111/134 (83%)	100/131 (76 %)
Исходное количество CD4+ (клетки/мм³)		
<200	45/57 (79%)	48/62 (77%)
от 200 до <350	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	176/194 (91%)	164/198 (83%)
Пол		
Мужской	307/347 (88 %)	291/356 (82%)
Женский	57/67 (85 %)	47/63 (75%)
Расовая принадлежность		
Европеоидная раса	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Афроамериканская/африканское происхождение/другое	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Возраст (годы)		
<50	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	45/53 (85%)	36/44 (82%)

	48 недель	
	DTG 50 мг + ABC/ЗТС один раз в сутки N = 414	EFV/TDF/FTC один раз в сутки N = 419
* Скорректировано по исходным факторам стратификации.		
† Включает пациентов, прекративших терапию до 48 недели в связи с отсутствием или утратой эффективности и пациентов с количеством ≥ 50 копий во временном интервале 48 недель.		
‡ Включает пациентов, прекративших терапию в связи с нежелательным явлением или смертельным исходом в любой временной точке временного окна анализа от 1 дня до 48 недели, если это привело к отсутствию вирусологических данных по лечению в пределах временного окна анализа.		
§ Включает такие причины, как отзыв согласия, потеря для последующего наблюдения, переезд, отклонение от протокола.		
Примечания: ABC/ЗТС = абакавир 600 мг, ламивудин 300 мг в виде комбинации с фиксированными дозами (КФД) Кивекса/Эпзиком		
EFV/TDF/FTC = эфавиренз 600 мг, тенофовир 300 мг, эмтрицитабин 200 мг в виде КФД Атрипла		
N = число пациентов в каждой группе лечения		

В исследовании SINGLE при первичном анализе на 48-й неделе доля пациентов с супрессией вируса (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) была больше в группе долутегравира + ABC/ЗТС (88%), чем в группе EFV/TDF/FTC (81%), $p=0,003$, такая же разница между вариантами терапии была отмечена у пациентов, определенных по исходной концентрации РНК ВИЧ ($<$ или $>$ 100 000 копий/мл). Медиана времени до супрессии вируса составила 28 дней в группе пациентов, принимавших долутегравири (DTG) + ABC/ЗТС, и 84 дня в группе EFV/TDF/FTC исследования SINGLE через 48 недель ($p < 0,0001$). В исследовании SINGLE скорректированное среднее изменение количества CD4+ Т-клеток от исходного значения на 48-й неделе составило 267 клеток/мм³ в группе долутегравира + ABC/ЗТС и 208 клеток/мм³ в группе EFV/TDF/FTC [скорректированная разница между группами (с 95% ДИ), 58,9 клеток (от 33,4 клеток до 84,4 клеток), $p < 0,001$]. Анализ времени до супрессии вируса и анализ изменения от исходного значения были предварительно определены и скорректированы на множественность сравнений.

На 96-й неделе у 80% участников исследования в группе DTG + ABC/ЗТС наблюдалась супрессия вируса (< 50 копий/мл) по сравнению с 72% участников в группе EFV/TDF/FTC [разница и 95% ДИ; 8,0% (от +2,3% до 13,8%)]; разница по конечной точке оставалась статистически значимой, [$p=0,006$]. Статистически более высокие значения ответов в группе DTG + ABC/ЗТС были обусловлены более высокой частотой случаев прекращения участия в исследовании в связи с нежелательными явлениями в группе EFV/TDF/FTC независимо от группы по вирусной нагрузке.

На 144 неделе в открытой фазе исследования супрессия вируса сохранялась, в группе долутегравира + ABC/ЗТС (71%) эффективность была выше, чем в группе EFV/TDF/FTC (63%), различие между препаратами составляло 8,3 (2,0; 14,6).

В исследовании SPRING-2, 822 взрослых пациента были рандомизированы и принимали как минимум одну дозу долутегравира 50 мг один раз в сутки или ралтегравира (RAL) 400 мг два раза в сутки, в обоих случаях в сочетании с базовой терапией фиксированными комбинациями двух НИОТ (ABC/ЗТС или TDF/FTC). 169 пациентов из 411 пациентов в группе долутегравира и 164 пациента из 411 в группе ралтегравира получали терапию абакавиром/ламивудином в фоновом режиме. В начале исследования медиана возраста пациентов составила 36 лет, 14% пациентов были женского пола, 15% относились к не

европеоидной расе, у 12% была сопутствующая инфекция вируса гепатита В и/или вируса гепатита С и у 2% была комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ) класса С; эти характеристики были сходными в группах лечения. Общая супрессия вируса (уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл), наблюдаемая на 48 неделе в группе долутегравира с любым фоновым режимом терапии (88%), была не менее эффективна, чем в группе ралтегравира (85%). Скорректированная разница составила 2,5% (95% ДИ: -2,2%; 7,1%). На 96 неделе показатель супрессии вируса в группе долутегравира (81%) не уступал таковому в группе ралтегравира (76%). Скорректированная разница составила 4,5% (95% ДИ: -1,1%; 10,0%). Частота ответа на лечение на 48 неделе (и 96 неделе) составляла 86% (и 74%) для долутегравира + АВС/ЗТС и 87% (и 76%) для ралтегравира + АВС/ЗТС, соответственно. В обоих исследованиях супрессии вируса (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл), SINGLE и SPRING-2, различия между видами лечения были сопоставимы по исходным характеристикам (пол, расовая принадлежность и возраст).

На протяжении 96 недель в исследованиях SINGLE и SPRING-2 в группах лечения, включающего долутегравира, не было выявлено мутаций к ИНИ или связанной с лечением резистентности на фоне базовой терапии. В исследовании SPRING-2, у четырех пациентов в группе ралтегравира была выявлена резистентность к НИОТ в связи с главными мутациями, и у одного пациента резистентность к ралтегравиру; в исследовании SINGLE у шести пациентов в группе EFV/TDF/FTC выявлена связанная с НИОТ резистентность, а у одного пациента резистентность к НИОТ в связи с главной мутацией.

В открытом исследовании с активным контрольным препаратом FLAMINGO, 485 инфицированных ВИЧ-1 взрослых пациента без опыта терапии были рандомизированы и принимали как минимум одну дозу долутегравира 50 мг один раз в сутки или дарунавира/ритонавира (DRV/r) 800 мг/100 мг один раз в сутки, в обоих случаях в сочетании с базовой терапией фиксированными комбинациями двух НИОТ (АВС/ЗТС или TDF/FTC). В начале исследования медиана возраста пациентов составила 34 года, 15% пациентов были женского пола, 28% относились к не европеоидной расе, у 10% была сопутствующая инфекция вируса гепатита В и/или вируса гепатита С и у 3% была комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ) класса С; эти характеристики были сходными в группах лечения. На 48-й неделе супрессия вируса (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе долутегравира (90%) была более выраженной, чем в группе DRV/r (83%). Скорректированная разница составила 7,1% (95% ДИ: +0,9%; +13,2%), [p=0,025]. На 96 неделе супрессия вируса в группе долутегравира (80%) была более эффективной, чем в группе DRV/r (68%). Медиана времени до супрессии вируса составила 28 дней в группе долутегравира и 85 дней в группе DRV/r (p <0,001). Частота ответа на лечение на 48 неделе составляла 90% для долутегравира + АВС/ЗТС и 85% для DRV/r/АВС/ЗТС, и на 96 неделе 82% для долутегравира + АВС/ЗТС и 75% для DRV/r/АВС/ЗТС. У пациентов, принимавших участие в исследовании, не выявлено ни одного случая развития резистентности.

Устойчивый вирусологический ответ был продемонстрирован в исследовании SPRING-1 (ING112276), на 96 неделе у 88% пациентов, принимавших долутегравира в дозе 50 мг (n=51) один раз в сутки, уровень РНК ВИЧ-1 составил <50 копий/мл в сравнении с 72% пациентов в группе эфавиренза (n=50). На протяжении 96 недель не было выявлено мутаций к ИНИ или связанной с лечением резистентности на фоне базовой терапии при приеме долутегравира в дозе 50 мг один раз в сутки.

Пациенты женского пола, не получавшие антиретровирусные препараты

В исследовании Aгiа (ING117172), рандомизированном, открытом, активно контролируемом, многоцентровом исследовании не меньшей эффективности в параллельных группах, 499 ВИЧ-1-инфицированных взрослых женщин, ранее не получавших АРВТ, были рандомизированы в соотношении 1:1 на получение комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой (КПФД) DTG/АВС/ЗТС 50 мг/600 мг/300 мг либо атазанавира 300 мг плюс ритонавир 100 мг плюс тенофовира

дизопроксила фумарат/эмтрицитабин 300 мг/200 мг (КПФД ATV+RTV+TDF/FTC), все препараты применяли один раз в сутки. Демографические характеристики были одинаковыми в группах терапии, исходно средний возраст пациенток составлял 37 лет, 45% были представительницами европеоидной расы, 42% афроамериканского/африканского происхождения, у 93% результат теста на вирус гепатита С (ВГС) был отрицательным, у 84% была КЗЦ класса А.

На 48 неделе общая супрессия вируса (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе КПФД DTG/ABC/3ТС (82%) была статистически более эффективной, чем в группе КПФД АТС+RTV+TDF/FTC (71%). Скорректированное различие по доле и 95% ДИ составляли 10,5 (3,1-17,8%) [$p=0,005$].

Пациенты с опытом терапии

Эффективность препарата ТРИУМЕК также подтверждена результатами международного рандомизированного двойного слепого исследования с активным контрольным препаратом SAILING (ING111762).

В исследовании SAILING 719 ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов, с опытом терапии, были рандомизированы по группам и принимали либо долутеграви́р 50 мг один раз в сутки либо ралтеграви́р 400 мг два раза в сутки, а выбранный исследователем базовый режим (БР) состоял из 2 препаратов (включая, по меньшей мере, один полностью активный препарат). В начале исследования медиана возраста пациентов составила 43 года, 32% пациентов были женского пола, 50% относились к не европеоидной расе, у 16% была сопутствующая инфекция вируса гепатита В и/или вируса гепатита С и у 46% была комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ) класса С. У всех пациентов наблюдалась резистентность, по меньшей мере, к двум классам АРТ, а у 49% пациентов наблюдалась резистентность, по меньшей мере, к трем классам АРТ на исходном уровне. На 48 неделе супрессия вируса (уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе долутеграви́ра (71%) была статистически более эффективной, чем в группе ралтеграви́ра (64%) ($p=0,030$). Различия между видами лечения по супрессии вируса (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) были сопоставимы по исходным характеристикам пола, расовой принадлежности и подтипа ВИЧ.

В исследовании STRIVING (201147), 48-недельном, рандомизированном, открытом, активно контролируемом, многоцентровом исследовании не меньшей эффективности, 555 ВИЧ-1-инфицированных пациентов с супрессией вируса (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) были рандомизированы (1:1) на продолжение их текущей АРВТ (2 НИОТ плюс ИП, ННИОТ либо ИнИ) или на переход на терапию КПФД ABC/DTG/3ТС один раз в сутки (ранний переход).

Большинство пациентов в популяции, получивших терапию в соответствии с назначенным лечением (ИТ-Е) было европеоидной расы (65%), мужского пола (86%), медиана возраста составляла 45 лет (диапазон 22-80). Исходно у 31% пациентов число CD4+ составляло <500 клеток/мм³. В целом, у большинства пациентов при скрининге результаты анализов на ВГВ и ВГС были отрицательными (93%), наблюдалась КЗЦ класса А (73%) и была выявлена гомосексуальная активность в качестве фактора риска ВИЧ (72%).

Общая супрессия вируса (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) на 24 неделе в группе КПФД ABC/DTG/3ТС (85%) была статистически не менее эффективной, чем в группах текущей АРВТ (88%). Скорректированное различие по доле и 95% ДИ [ABC/DTG/3ТС в сравнении с текущей АРВТ] составило 3,4%; 95% ДИ: [-9,1, 2,4]. Через 24 недели все оставшиеся пациенты были переведены на КПФД ABC/DTG/3ТС (поздний переход). На 48 неделе в группах раннего и позднего перехода поддерживались одинаковые уровни супрессии вируса.

В исследованиях CAL30001 и ESS30008 были ABC/3ТС и ABC + 3ТС эффективно применяли в составе комбинированной терапии с целью сохранения супрессии вируса у имеющих опыт приема антиретровирусных препаратов пациентов с низкими показателями частоты мутаций резистентности вируса на фоне терапии.

Дети

В многоцентровом открытом исследовании фазы I/II продолжительностью 48 недель (P1093/ING112578) оценивали фармакокинетические параметры, безопасность, переносимость и эффективность долутегравира в комбинированных режимах терапии у ВИЧ-1-инфицированных новорожденных, детей и подростков.

Через 24 недели у 16 из 23 (69%) подростков (от 12 до <18 лет), принимавших долутегравира один раз в сутки (35 мг n=4, 50 мг n=19) в сочетании с оптимизированным базовым режимом (ОБР), была достигнута вирусная нагрузка менее 50 копий/мл.

Доклинические данные по безопасности

Отсутствуют данные по эффектам комбинации долутегравира, абакавира и ламивудина у животных, за исключением отрицательного результата микроядерного теста *in vivo* на крысах, в котором были исследованы эффекты комбинации абакавира и ламивудина.

Канцерогенность/мутагенность

В исследованиях *in vitro* с использованием бактерий и культивированных клеток млекопитающих, а также в микроядерном тесте на грызунах *in vivo* долутегравира не оказывал мутагенного или кластогенного воздействия. В долгосрочных исследованиях на мышах и крысах долутегравира не оказывал канцерогенного действия.

Ни ламивудин, ни абакавир не оказывали мутагенного воздействия при проведении тестов на бактериях, но, как и многие аналоги нуклеозидов, подавляли репликацию клеточной ДНК при проведении тестов на клетках млекопитающих *in vitro*, в частности, в тесте с клетками мышинной лимфомы. Это согласуется с известной активностью других аналогов нуклеозидов. Результаты микроядерного теста у крыс *in vivo* для абакавира и ламивудина были отрицательными.

В исследованиях канцерогенности абакавира при пероральном введении мышам и крысам было показано повышение частоты развития злокачественных и не злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли развивались в препуциальной железе у самцов и клиторальной железе у самок обоих видов, а также в щитовидной железе самцов крыс и в печени, мочевом пузыре, лимфатических узлах и подкожном слое у самок крыс.

Большая часть этих опухолей развивалась при введении самых высоких доз абакавира: 330 мг/кг/сутки у мышей и 600 мг/кг/сутки у крыс. Эти дозы в 21-28 раз превышали ожидаемую системную экспозицию у человека при приеме абакавира в комбинации с долутегравиром и ламивудином. Исключением была опухоль препуциальной железы, которая возникала у мышей при введении препарата в дозе 110 мг/кг. Системная экспозиция этой дозы приблизительно в 5 раз превышает ожидаемую системную экспозицию у человека. Таковые железы у человека отсутствуют. Хотя клиническая значимость этих результатов неизвестна, эти данные позволяют предположить, что возможная клиническая польза препарата превышает потенциальный риск канцерогенного действия у человека.

В исследованиях *in vivo* ламивудин не демонстрировал какой-либо генотоксической активности. В долгосрочных исследованиях канцерогенности при введении крысам и мышам ламивудин не продемонстрировал канцерогенного потенциала при системных экспозициях приблизительно в 12-72 раза превышающих терапевтические уровни в плазме крови.

Репродуктивная токсичность*Фертильность*

Исследования фертильности у крыс показали, что долутегравира, абакавира и ламивудина не оказывают влияния на фертильность самцов или самок.

При введении долутегравира в дозах до 1000 мг/кг/сутки крысам, предельной исследованной дозы (в 44 раза превышает экспозицию в клинической практике при приеме человеком в дозе 50 мг в комбинации с абакавиром и ламивудином, по AUC), не было выявлено влияния на фертильность самцов или самок крыс.

Беременность

В исследованиях репродуктивной токсичности у животных было показано, что долутеграви́р, абакави́р и ламивуди́н проникаю́т через плаценту.

При пероральном введении долутеграви́ра беременным крысам в дозах до 1000 мг/кг/сутки с 6 по 17 день беременности не было выявлено токсического воздействия на организм самки, токсического воздействия на внутриутробное развитие или тератогенности (в 50 раз превышает экспозицию в клинической практике при приеме человеком в дозе 50 мг в комбинации с абакави́ром и ламивуди́ном, по AUC).

При пероральном введении долутеграви́ра беременным кроликам в дозах до 1000 мг/кг/сутки с 6 по 18 день беременности не было выявлено токсического воздействия на внутриутробное развитие или тератогенности (в 0,74 раза превышает экспозицию в клинической практике при приеме человеком в дозе 50 мг в комбинации с абакави́ром и ламивуди́ном, по AUC).

У кроликов при введении препарата в дозе 1000 мг/кг/сутки (в 0,74 раза превышает экспозицию в клинической практике при приеме человеком в дозе 50 мг в комбинации с абакави́ром и ламивуди́ном, по AUC) отмечалось токсическое воздействие на организм самки (снижение количества потребляемой пищи, скудный стул/мочеиспускание или их отсутствие, отсутствие увеличения массы тела).

Абакави́р демонстрировал токсическое действие на развитие эмбриона и плода только у крыс при введении в дозах 500 мг/кг/сутки и выше, токсичных для материнского организма. Системная экспозиция при введении этой дозы в 28 раз превышает экспозицию по AUC в клинической практике, в комбинации с долутеграви́ром и ламивуди́ном при введении дозы 600 мг. Токсические действия включали отек плода, увеличение случаев нарушений и пороков развития, резорбции плода, снижение массы тела плода и мертворождения. Доза, при которой не наблюдалось влияния на пренатальное или постнатальное развитие, составила 160 мг/кг/сутки. Эта доза приблизительно в 9 раз превышает системную экспозицию у человека. У кроликов подобных эффектов не наблюдалось.

Ламивуди́н не оказывал тератогенного действия в исследованиях на животных, но было отмечено повышение частоты ранней гибели эмбрионов у кроликов при воздействии доз, сравнимых с применяемыми у человека. У крыс подобного эффекта не наблюдалось при уровнях системной экспозиции приблизительно в 32 раза превышающей экспозицию в клинической практике (по C_{max}).

Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных

Влияние длительной ежедневной терапии высокими дозами долутеграви́ра оценивали в исследованиях токсичности с многократным пероральным введением препарата крысам (до 26 недель) и обезьянам (до 38 недель). Основным эффектом долутеграви́ра была непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта или раздражение ЖКТ у крыс и обезьян в дозах, системная экспозиция которых приблизительно в 38 и 1,5 раза превышает клиническую экспозицию при приеме человеком в дозе 50 мг, по AUC, соответственно. Поскольку считается, что непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта связана с местным воздействием действующего вещества, измерения в мг/кг или в мг/м², являются подходящими показателями для определения безопасности в отношении данной токсичности. Непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта у обезьян возникала при введении доз, в 30 раз превышающих дозу для человека, исходя из расчета в мг/кг (на основании массы тела человека 50 кг), и в 11 раз превышающих дозу для человека, исходя из расчета в мг/м² для общей суточной клинической дозы 50 мг.

После введения абакави́ра в течение двух лет мышам и крысам была отмечена дегенерация миокарда легкой степени тяжести. Системная экспозиция в 7–21 раз превышала ожидаемую системную экспозицию у человека при приеме дозы 600 мг в

комбинации с долутегравиром и ламивудином. Клиническая значимость этих данных не определена.

Показания к применению

Препарат ТРИУМЕК показан для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) у взрослых и подростков старше 12 лет, без опыта приема антиретровирусных препаратов, или у ВИЧ-инфицированных без документально подтвержденной или клинически ожидаемой резистентности к любому из трех антиретровирусных действующих веществ, входящих в состав препарата ТРИУМЕК.

Способ применения и дозы

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

Препарат ТРИУМЕК не следует применять у взрослых или подростков с массой тела менее 40 кг, поскольку это таблетка с фиксированной дозой, которая не может быть уменьшена.

Препарат ТРИУМЕК можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Препарат ТРИУМЕК представляет собой таблетку с фиксированными дозами, и его не следует назначать пациентам, которым требуется коррекция дозы, в частности пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. В случае необходимости прекращения терапии одним из действующих веществ препарата или коррекции дозы следует применять отдельные препараты долутегавира (ТИВИКАЙ), абакавира (ЗИАГЕН) или ламивудина (ЭПИВИР). В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с индивидуальными инструкциями по применению указанных лекарственных препаратов.

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

Взрослые и подростки

Рекомендованная доза препарата ТРИУМЕК для взрослых и подростков с массой тела не менее 40 кг составляет 1 таблетку один раз в сутки.

Дети

В настоящее время препарат ТРИУМЕК не рекомендован для лечения детей в возрасте младше 12 лет, в связи с невозможностью коррекции дозы. Клинические данные для данной комбинации в настоящее время отсутствуют. Врачи должны ознакомиться с индивидуальными инструкциями по применению препаратов ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН и ЭПИВИР.

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении препаратов ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН и ЭПИВИР у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Однако отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел *Фармакокинетика – Особые группы пациентов*). Пациентам данной возрастной группы требуется уделять особое внимание по причине возрастных изменений, таких как снижение функции печени, почек и сердца, одновременный прием лекарственных препаратов или сопутствующие заболевания.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы долутегавира или абакавира пациентам с нарушением функции почек не требуется, однако требуется уменьшение дозы ламивудина (ЭПИВИР) вследствие снижения клиренса креатинина. Поэтому препарат ТРИУМЕК не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин (см. раздел *Фармакокинетика – Особые группы пациентов*).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) может потребоваться уменьшение дозы абакавира (Зиаген). В связи с невозможностью уменьшения дозы при использовании препарата ТРИУМЕК, следует применять отдельные препараты ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН и ЭПИВИР, если это признано необходимым. Применение препарата ТРИУМЕК не рекомендуется у пациентов с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел *Фармакокинетика — Особые группы пациентов*).

Рекомендации по применению и обращению

Специальные требования к применению или обращению с данным препаратом отсутствуют.

Побочные действия

Поскольку в состав препарата ТРИУМЕК входят долутеграви́р, абакави́р и ламивудин, то возможно проявление нежелательных явлений, характерных для всех активных компонентов. Для многих нижеперечисленных нежелательных явлений остается неясным, связано ли их развитие с действием активных веществ данного препарата, одновременным приемом других лекарственных препаратов, используемых для лечения ВИЧ инфекции, или они являются проявлением основного заболевания.

Многие нежелательные явления, перечисленные далее, встречаются часто (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, заторможенность, сыпь) у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому необходимо тщательно обследовать пациентов с данными симптомами на предмет наличия такой реакции гиперчувствительности. Если прием препарата ТРИУМЕК был прекращен в связи с возникновением одного из вышеперечисленных симптомов, и, затем было принято решение о возобновлении приема абакавира, его следует начинать только под непосредственным медицинским наблюдением (см. раздел *Особые указания - Особые указания по лечению после перерыва в терапии препаратом ТРИУМЕК*).

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении долутеграви́ра, абакави́ра или ламивудина, перечислены в таблицах по классам систем органов MedDRA и частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$),

очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные случаи.

Данные, полученные в клинических исследованиях

Клинические данные по безопасности препарата ТРИУМЕК ограничены. Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении комбинации долутеграви́р плюс абакави́р/ламивудин в анализе объединенных данных клинических исследований фазы IIb и IIIb, как правило, согласовывались с профилями нежелательных реакций для отдельных компонентов – долутеграви́ра, абакави́ра и ламивудина. Тем не менее следующие частые нежелательные реакции, связанные с терапией, наблюдались при применении комбинации, но не были внесены в индивидуальные инструкции по применению отдельных компонентов:

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость

Нарушения со стороны психики: ночные кошмары и расстройство сна Нарушения со

стороны обмена веществ и питания: гипертриглицеридемия и гипергликемия

Кроме того, утомляемость и бессонница наблюдались при применении долутеграви́ра плюс абакави́р/ламивудин с наиболее высокой частотой встречаемости по сравнению с

применением отдельных компонентов. Для утомляемости и бессонницы при применении комбинации была использована категория частоты встречаемости «очень часто» (ранее использовалась частота «часто» для каждого отдельного компонента или долутегравира, соответственно).

Не было различий в отношении выраженности наблюдавшихся побочных реакций при применении комбинации и отдельных компонентов.

Таблица 3 Побочные реакции, связанные с применением отдельных компонентов препарата ТРИУМЕК по результатам анализа данных клинических исследований

Класс систем органов	Долутегравир	Абакавир	Ламивудин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			<i>Нечасто:</i> нейтропения, анемия, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Нечасто:</i> гиперчувствительность (см. раздел <i>Особые указания</i>), синдром восстановления иммунитета (см. раздел <i>Особые указания</i>)	<i>Часто:</i> гиперчувствительность (см. раздел <i>Особые указания</i>)	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		<i>Часто:</i> анорексия	
Нарушения со стороны психики	<i>Часто:</i> бессонница, необычные сновидения, депрессия <i>Нечасто:</i> суицидальные мысли или попытки суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе)		
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Очень часто:</i> головная боль <i>Часто:</i> головокружение	<i>Часто:</i> головная боль	<i>Часто:</i> головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Очень часто:</i> тошнота, диарея <i>Часто:</i> рвота, метеоризм, боль в области живота, боль в верхних отделах живота, дискомфорт в области живота	<i>Часто:</i> тошнота, рвота, диарея	<i>Часто:</i> тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, диарея
Нарушения со стороны печени	<i>Нечасто:</i> гепатит		<i>Нечасто:</i> транзиторное

и желчевыводящих путей			повышение уровней печеночных ферментов (АСТ, АЛТ)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Часто:</i> сыпь, зуд		<i>Часто:</i> сыпь
Общие расстройства и нарушения в месте введения	<i>Часто:</i> утомляемость	<i>Часто:</i> лихорадка, заторможенность, утомляемость	<i>Часто:</i> утомляемость, недомогание, лихорадка

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели лечения долутегравиром отмечалось повышение сывороточной концентрации креатинина, которое сохранялось в течение 96 недель. В исследовании ING114467 через 96 недель терапии было отмечено среднее изменение от исходного значения 12,6 мкмоль/л. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменение скорости клубочковой фильтрации (см. раздел *Фармакодинамика - Влияние на функцию почек*).

В программе по изучению препарата в группах долутегавира и ралтегавира (но не эфавиренза) отмечалось незначительное повышение уровня общего билирубина (без клинической желтухи). Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они, вероятно, отражают конкуренцию долутегавира и неконъюгированного билирубина за общий путь клиренса (через УДФ-ГТ1А1) (см. раздел *Фармакокинетика – Метаболизм*).

Также во время терапии долутегравиром регистрировались бессимптомные повышения уровня креатининфосфокиназы (КФК), главным образом, на фоне физической нагрузки.

Дети

Данные клинических исследований по эффектам препарата ТРИУМЕК у детей отсутствуют. Было изучено применение отдельных компонентов препарата у подростков в возрасте 12-18 лет.

На основании ограниченных данных по применению долутегавира, применявшемуся в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения подростков (в возрасте от 12 до <18 лет), не было выявлено дополнительных типов нежелательных реакций, отличных от отмеченных у взрослых пациентов.

Препараты абакавира (АВС) и ламивудина (ЗТС) были изучены по отдельности в качестве основной терапии двумя аналогами нуклеозидов при комбинированной антиретровирусной терапии для лечения ранее не получавших АРВТ и получавших АРВТ ВИЧ-инфицированных детей (доступные данные по применению АВС и ЗТС у детей в возрасте до трех месяцев ограничены). Не было выявлено дополнительных типов нежелательных реакций, отличных от наблюдавшихся у взрослых пациентов.

Данные, полученные при пострегистрационном применении

Помимо побочных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, побочные реакции, перечисленные в Таблице 4, были выявлены при пострегистрационном применении долутегавира, абакавира и ламивудина. Эти реакции были включены в инструкцию, как возможно имеющие причинно-следственную связь с применением долутегавира, абакавира и/или ламивудина.

Таблица 4 Побочные реакции по результатам пострегистрационного применения

Класс систем органов	Долутегавир	Абакавир	Ламивудин
Нарушения со стороны крови и			<i>Очень редко:</i> истинная

лимфатической системы			эритроцитарная аплазия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		<i>Часто:</i> гиперлактатемия <i>Редко:</i> лактатацидоз ¹	<i>Часто:</i> гиперлактатемия <i>Редко:</i> лактатацидоз ¹
Нарушения со стороны нервной системы			<i>Очень редко:</i> парестезии, сообщалось о периферической нейропатии, хотя причинно-следственная связь с лечением не установлена
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		<i>Редко:</i> панкреатит, но причинно-следственная связь с абакавиром не установлена	<i>Редко:</i> повышение уровня сывороточной амилазы, панкреатит, хотя причинно-следственная связь с ламивудином не установлена
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		<i>Часто:</i> сыпь (без системных проявлений) <i>Очень редко:</i> мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	<i>Часто:</i> алопеция
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	<i>Нечасто:</i> артралгия <i>Нечасто:</i> миалгия		<i>Часто:</i> артралгия, мышечные расстройства <i>Редко:</i> рабдомиолиз

¹ Лактатацидоз – см. раздел *Особые указания*

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность (см. также раздел *Особые указания*)

Применение абакавира и долутегравира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), которые наблюдались более часто при применении абакавира. Реакция гиперчувствительности, отмеченная при применении каждого из этих лекарственных препаратов (описана ниже), характеризуется некоторыми общими признаками, такими как лихорадка и/или сыпь с другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. Время возникновения связанных с применением абакавира и долутегравира реакций обычно составляло 10-14 дней, хотя реакции на абакавир могут развиваться в любой момент во время терапии.

Гиперчувствительность к долутегравиру

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

Гиперчувствительность к абакавиру

Признаки и симптомы данной реакции гиперчувствительности (РГЧ) перечислены ниже. Они были выявлены в клинических исследованиях или в пострегистрационном периоде наблюдения. Признаки и симптомы, отмеченные **не менее чем у 10% пациентов** с реакцией гиперчувствительности, выделены жирным шрифтом.

Почти у всех пациентов, у которых возникают реакции гиперчувствительности, наблюдаются лихорадка и/или сыпь (обычно макуло-папулезная или уртикарная) как проявления синдрома, однако отмечены случаи, не сопровождающиеся сыпью или лихорадкой. Другие ключевые симптомы реакции гиперчувствительности включают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы или конституциональные симптомы, такие как заторможенность или недомогание.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Сыпь (обычно макуло-папулезная или уртикарная).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота, рвота, диарея, боль в области живота, изъязвление слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Одышка, кашель, боль в горле, респираторный дистресс-синдром у взрослых, дыхательная недостаточность.

Прочие

Лихорадка, заторможенность, недомогание, отек, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилактические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы/психики

Головная боль, парестезии.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Лимфопения.

Нарушения со стороны печени /поджелудочной железы

Повышение показателей функциональных проб печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Миалгия, в редких случаях миолиз, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.

Возобновление терапии абакавиром после РГЧ к абакавиру приводит к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Такой рецидив РГЧ обычно протекает более тяжело, чем первая реакция, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход. Подобные реакции также иногда возникали после возобновления терапии абакавиром у пациентов, у которых наблюдался

только один из ключевых симптомов гиперчувствительности (см. выше) до прекращения лечением абакавиром; и в очень редких случаях они также наблюдались у пациентов, которые возобновили терапию при отсутствии симптомов РГЧ в анамнезе (то есть у пациентов, которые ранее считались хорошо переносящими лечение абакавиром). Для получения более подробной информации по клиническому ведению пациента в случае развития реакции гиперчувствительности к абакавиру смотрите раздел *Особые указания*.

Противопоказания

Препарат ТРИУМЕК противопоказан пациентам с известной повышенной чувствительностью к долутегравиру, абакавиру или ламивудину, или какому-либо из вспомогательных веществ в анамнезе.

Препарат ТРИУМЕК противопоказан в комбинации с дофетилидом или пилсикаинидом.

Лекарственные взаимодействия

Поскольку препарат ТРИУМЕК содержит долутеграви́р, абакави́р и ламивуди́н, любые взаимодействия, которые были выявлены для данных препаратов по отдельности, могут возникать при применении препарата ТРИУМЕК. Вследствие различных путей метаболизма и выведения клинически значимых взаимодействий между долутеграви́ром, абакави́ром и ламивуди́ном не ожидается. В перекрестном исследовании сравнения после приема препарата ТРИУМЕК экспозиции абакави́ра и ламивуди́на были сходными с таковыми при приеме только препарата КИВЕКСА.

Влияние долутеграви́ра, абакави́ра и ламивуди́на на фармакокинетику других препаратов

In vitro долутеграви́р демонстрировал отсутствие прямого ингибирования либо слабое ингибирование ($IC_{50} > 50$ мкМ) изоферментов системы цитохрома P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT)1A1 или UGT2B7, или транспортеров Р-гликопротеина (Pgp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белка-переносчика солей желчных кислот (BSEP), белка-переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, белка-переносчика органических катионов 1 (OCT)1, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2) или MRP4. *In vitro* долутеграви́р не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долутеграви́р не оказывал влияния на мидазолам, проба на CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияния долутеграви́ра на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных ферментов или транспортеров.

В исследованиях взаимодействия с лекарственными препаратами долутеграви́р не оказал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовира, ритонави́ра, метадона, эфавиренза, лопинави́ра, атазанави́ра, дарунави́ра, этравирина, фосампренави́ра, рилпивирина, боцепреви́ра, телапреви́ра, даклатасви́ра и оральных контрацептивов, содержащих норэргестромат и этинилэстрадиол.

In vitro долутеграви́р ингибировал почечный транспортер органических катионов 2 (OCT2) ($IC_{50}=1,93$ мкМ), белки экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (MATE) 1 ($IC_{50} = 6,34$ мкМ) и MATE2-K ($IC_{50} = 24,8$ мкМ). С учетом экспозиции долутеграви́ра *in vivo*, маловероятно, что он будет влиять на транспорт субстратов MATE2-K *in vivo*. *In vivo* долутеграви́р может повышать плазменные концентрации лекарственных средств, выведение которых зависит от OCT2 или MATE1 (дофетилид, пилсикаинид или метформин) (см. *Таблицу 5*).

In vitro долутеграви́р ингибировал захват транспортерами органических анионов (OAT) 1 ($IC_{50}=2,12$ мкМ) и OAT3 ($IC_{50}=1,97$ мкМ) в почках. Однако долутеграви́р не оказывал значимого влияния на фармакокинетику *in vivo* субстратов OAT тенофовира и парааминогиппурата, и, таким образом, обладал слабой способностью вызывать взаимодействия лекарственных препаратов за счет ингибирования переносчиков OAT.

Абакавир и ламивудин не ингибируют и не индуцируют ферменты системы CYP (такие как CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и демонстрируют отсутствие ингибирования или слабое ингибирование OATP1B1, OATP1B3, BCRP и Pgp и/или белка экстружии токсинов 2-K (MATE2-K). Кроме того, ламивудин демонстрирует отсутствие ингибирования или слабое ингибирование транспортеров лекарственных препаратов MATE1 или OCT3, и абакавир минимально ингибирует OCT1 и OCT2. Таким образом, не ожидается, что абакавир и ламивудин будут влиять на концентрации в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами этих ферментов или переносчиков.

Несмотря на то, что абакавир является ингибитором белка MATE1, а ламивудин ингибитором белков OCT1 и OCT2 *in vitro*, они обладают слабой способностью влиять на концентрации субстратов этих переносчиков в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препаратов (до 600 мг для абакавира и до 300 мг для ламивудина).

Влияние других препаратов на фармакокинетику долутегравира, абакавира и ламивудина
Долутегравир выводится, главным образом, путем метаболизма UGT1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать терапевтический эффект долутегравира. Одновременное применение препарата Триумек и других лекарственных препаратов, которые ингибируют UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови (см. *Таблицу 5*).

In vitro долутегравир не является субстратом человеческого транспортного полипептида органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3 или OCT1, поэтому не ожидается, что препараты, модулирующие исключительно активность этих переносчиков, будут влиять на концентрацию долутегравира в плазме крови.

Эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин и типранавир в сочетании с ритонавиром значительно снижали концентрации долутегравира в плазме крови и, поэтому необходима коррекция дозы препарата ТРИУМЕК до 50 мг два раза в сутки. Эффект этравирин ослаблялся одновременным применением ингибиторов CYP3A4 лопинавира / ритонавира, дарунавира / ритонавира, и ожидается, что он ослабляется применением атазанавири / ритонавира. Таким образом, при одновременном применении с этравирин и либо лопинавиром / ритонавиром, дарунавиром / ритонавиром, либо атазанавиром / ритонавиром коррекции дозы долутегравира не требуется. Другой индуктор, фосампренавир, в сочетании с ритонавиром, снижал концентрации долутегравира в плазме крови, но коррекции дозы долутегравира не требуется. Исследование взаимодействия с ингибитором UGT1A1, атазанавиром, не показало клинически значимого повышения концентраций долутегравира в плазме крови. Тенофовир, лопинавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир, рилпивирин, боцепревир, теллапревир, преднизон, рифабутин, даклатасвир и омепразол не влияли либо минимально влияли на фармакокинетику долутегравира, поэтому при одновременном применении с данными лекарственными препаратами коррекции дозы долутегравира не требуется.

Вероятность метаболических взаимодействий с абакавиром и ламивудином мала. Абакавир и ламивудин не подвергаются значимому метаболизму изоферментами CYP. У человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы и путем глюкуронирования с образованием 5'-карбоновой кислоты и 5'-глюкуронида, составляющих около 66 % от принятой дозы препарата. Указанные метаболиты выводятся с мочой. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином низкая в связи со слабым метаболизмом и связыванием с белками плазмы и практически полным почечным клиренсом. *In vitro* абакавир не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, белка, ассоциированного с множественной лекарственной резистентностью 2 (MRP2) или MRP4, поэтому не ожидается, что лекарственные средства,

которые влияют на активность данных переносчиков, будут влиять на концентрации абакавира в плазме крови.

Несмотря на то, что *in vitro* абакавир и ламивудин являются субстратами BCRP и Pgp, клинические исследования показали отсутствие клинически значимых изменений в фармакокинетике абакавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром (ингибиторы BCRP и Pgp) и, маловероятно, что ингибиторы этих эффлюксных переносчиков повлияют на диспозицию ламивудина за счет его высокой биодоступности.

In vitro ламивудин является субстратом белков MATE1, MATE2-K и OCT2. Было показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных средств) повышает концентрации ламивудина в плазме крови, однако это взаимодействие не считают клинически значимым, поскольку коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего поглощение в печени. Поскольку выведение печенью играет минимальную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1, имеют клиническое значение.

Препарат ТРИУМЕК представляет собой таблетку с фиксированными дозами, его не следует назначать пациентам, которым требуется коррекция дозы в связи с взаимодействующими препаратами сопутствующей терапии. В случае необходимости коррекции дозы следует применять отдельные препараты долутегравира (ТИВИКАЙ), абакавира (ЗИАГЕН) или ламивудина (ЭПИВИР). В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с индивидуальными инструкциями по применению указанных лекарственных препаратов.

Ряд взаимодействий с другими лекарственными препаратами представлен в *Таблицах 5, 6 и 7*. Рекомендации основаны либо на исследованиях взаимодействия с другими лекарственными препаратами, либо на прогнозируемых взаимодействиях вследствие ожидаемой амплитуды взаимодействий и вероятности развития серьезных нежелательных явлений, либо утраты эффективности.

Таблица 5 Изученные взаимодействия долутегравира с другими лекарственными препаратами

Класс одновременно применяемого лекарственного препарата: наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию долутегравира или одновременно применяемого лекарственного препарата	Клинические комментарии
Антиретровирусные лекарственные препараты для лечения ВИЧ-1		
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: этравирин (ETR) без усиленных ингибиторов протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % ETR ↔	Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы снижал концентрацию долутегравира в плазме крови. Поскольку рекомендованная доза долутегравира у пациентов, принимающих этравирин без усиленных ингибиторов протеазы, составляет 50 мг два раза в сутки, применение препарата ТРИУМЕК не рекомендуется у пациентов, принимающих этравирин без одновременного применения атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира.

Ингибитор протеазы: лопинавир/ ритонавир + этравирин (LPV/RTV + ETR)	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Лопинавир/ритонавир и этравирин не влияли на концентрацию долутеграви́ра в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир/ ритонавир + этравирин (DRV /RTV + ETR)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Дарунавир/ритонавир и этравирин не влияли на концентрацию долутеграви́ра в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: эфавиренз (EFV)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % EFV ↔	Эфавиренз снижал концентрации долутеграви́ра в плазме крови. Поскольку доза долутеграви́ра при одновременном применении с эфавирензом составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение эфавиренза и препарата ТРИУМЕК не рекомендуется.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: невирапин	Долутеграви́р ↓	Одновременное применение с невирапином не было изучено и может привести к снижению концентрации долутеграви́ра в плазме крови из-за индукции фермента. Влияние невирапина на экспозицию долутеграви́ра, вероятно, сходно с влиянием эфавиренза или менее выражено. Поскольку доза долутеграви́ра при одновременном применении с невирапином составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение невирапина и препарата ТРИУМЕК не рекомендуется.
Ингибитор протеазы (ИП): атазанавир (ATV)	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % ATV ↔	Атазанавир повышал концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Не требуется коррекция дозы.
Ингибитор протеазы: атазанавир / ритонавир (ATV + RTV)	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % ATV ↔ RTV ↔	Атазанавир / ритонавир повышал концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Не требуется коррекция дозы.
Ингибитор протеазы: типранавир / ритонавир (TPV + RTV)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % TPV ↔ RTV ↔	Типранавир / ритонавир снижает концентрации долутеграви́ра. Поскольку доза долутеграви́ра при одновременном применении с типранавиром/ритонавиром составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение типранавира/ритонави́ра и препарата ТРИУМЕК не рекомендуется.

Ингибитор протеазы: фосампренавир / ритонавир (FPV + RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % FPV ↔ RTV ↔	Фосампренавир / ритонавир снижает концентрации долутегравира, но, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности в исследованиях Фазы III. Не требуется коррекция дозы у пациентов, ранее не получавших ИНИ.
Ингибитор протеазы: нелфинавир	Долутегравир ↔	Данное взаимодействие не было изучено. Несмотря на то, что он является ингибитором CYP3A4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов, повышения не ожидается. Не требуется коррекция дозы.
Ингибитор протеазы: лопинавир / ритонавир (LPV+RTV)	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ C _τ ↓ 6 % LPV ↔ RTV ↔	Лопинавир / ритонавир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир / ритонавир (DRV + RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % DRV ↔ RTV ↔	Дарунавир / ритонавир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы.
Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: тенофовир (TDF)	Долутегравир ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Тенофовир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 9 % C _τ ↑ 19 %	Тенофовир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы.
Другие препараты		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑	Одновременное применение с долутегравиrom может повысить концентрацию дофетилида или пилсикаинида в плазме крови путем ингибирования переносчика OAT2; одновременное применение не было изучено. Одновременное применение дофетилида или пилсикаинида с долутегравиrom противопоказано в связи с возможной угрожающей жизни токсичностью, обусловленной высокой концентрацией дофетилида или пилсикаинида.
Карбамазепин	Долутегравир ↓	Карбамазепин снижал концентрации

	AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	долутегравира в плазме крови. Поскольку рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с карбамазепином составляет 50 мг два раза в сутки, применение препарата ТРИУМЕК не рекомендуется у пациентов, принимающих карбамазепин.
Фенитоин Фенобарбитал Препараты зверобоя продырявленного 0	Долутеграбир ↓	Одновременное применение с данными индукторами метаболизма, возможно, снижает концентрацию долутегравира в плазме крови и не было изучено. Следует избегать одновременного применения с данными индукторами метаболизма. Одновременное применение с данными индукторами метаболизма может снижать концентрацию долутегравира в плазме крови, вследствие индукции фермента, и не было изучено. Влияние данных индукторов метаболизма на экспозицию долутегравира, по-видимому, сходно с влиянием карбамазепина. Поскольку рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с данными индукторами метаболизма составляет 50 мг два раза в сутки, применение препарата ТРИУМЕК не рекомендовано у пациентов, принимающих данные индукторы метаболизма.
Окскарбазепин	Долутеграбир ↓	Это взаимодействие не было изучено. Несмотря на то, что препарат является индуктором CYP3A4, на основании данных, полученных для других индукторов, не ожидается клинически значимого снижения экспозиции долутегравира. Не требуется коррекция дозы.
Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, Mg, Al)	Долутеграбир ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 %	Одновременное применение антацидов, содержащих поливалентные катионы, снижало концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендуется применять долутеграбир за 2 часа до или через 6 часов после приема антацидных препаратов, содержащих поливалентные катионы.
Пищевые добавки кальция	Долутеграбир ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 %	Препарат ТРИУМЕК рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема пищевых добавок, содержащих кальций, или альтернативно, принимать во время приема пищи.
Пищевые добавки железа	Долутеграбир ↓ AUC ↓ 54 %	Препарат ТРИУМЕК рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов

	C_{\max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 %	после приема пищевых добавок, содержащих железо, или альтернативно, принимать во время приема пищи.
Метформин	Метформин ↑ При одновременном применении с долутегравиром 50 мг 1 раз/сутки: Метформин AUC ↑ 79 % C_{\max} ↑ 66 % При одновременном применении с долутегравиром 50 мг 2 раза/сутки: Метформин AUC ↑ 145 % C_{\max} ↑ 111 %	Одновременное применение долутегравира и метформина увеличивало концентрации метформина в плазме крови. Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина во время начала и прекращения одновременного применения долутегравира и метформина для сохранения контроля гликемии.
Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C_{\max} ↓ 43 % C_t ↓ 72 %	Рифампицин снижал концентрацию долутегравира в плазме крови. Поскольку доза долутегравира при одновременном применении с рифампицином составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение рифампицина и препарата ТРИУМЕК не рекомендуется.
Пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол (EE) и норэргестромин (NGMN))	Эффект долутегравира: EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{\max} ↓ 1 % C_t ↑ 2 % Эффект долутегравира: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{\max} ↓ 11 % C_t ↓ 7 %	Долутегравир не изменял концентрации этинилэстрадиола и норэргестромина в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с долутегравиром.
Метадон	Эффект долутегравира: Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C_{\max} ↔ 0 % C_t ↓ 1 %	Долутегравир не изменял концентрации метадона в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы метадона при одновременном применении с долутегравиром.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C_{\max} ↑ 29 % C_t ↑ 45 %	Даклатасвир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Долутегравир не изменял концентрацию даклатасвира в плазме крови. Не

	Даклатасвир ↔	требуется коррекция дозы.
--	---------------	---------------------------

Сокращения:

↑ = увеличение;

↓ = уменьшение;

↔ = отсутствие значимых изменений;

AUC = площадь под кривой зависимости "концентрация-время";

C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация,C_t = концентрация в конце интервала между приемами лекарственного препарата

Таблица 6 Изученные взаимодействия абакавира с другими лекарственными препаратами

Класс одновременно применяемого лекарственного препарата: наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию абакавира или одновременно применяемого лекарственного препарата	Клинические комментарии
Метадон (40-90 мг один раз в сутки в течение 14 дней/ 600 мг однократно, затем 600 мг два раза в сутки в течение 14 дней)	Абакавир AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Метадон CL/F ↑ 22 %	Изменения в фармакокинетике абакавира не считаются клинически значимыми. У большинства пациентов изменения в фармакокинетике метадона не считаются клинически значимыми, однако в редких случаях может возникнуть необходимость в повторной титрации дозы метадона.
Этанол	Абакавир AUC ↑ 41 % Этанол AUC ↔	Учитывая профиль безопасности абакавира, эти результаты не считаются клинически значимыми.

Сокращения:

↑ = увеличение;

↓ = уменьшение;

↔ = отсутствие значимых изменений;

AUC = площадь под кривой зависимости "концентрация-время";

C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация,

CL/F = кажущийся клиренс

Таблица 7 Изученные взаимодействия ламивудина с другими лекарственными препаратами

Класс одновременно применяемого лекарственного препарата: наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию ламивудина или одновременно применяемого лекарственного препарата	Клинические комментарии
Триметоприм/ сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) (160 мг/800 мг один раз в сутки на протяжении	Ламивудин AUC ↑ 40 % Триметоприм AUC ↔	При отсутствии нарушения функции почек у пациента коррекция дозы ламивудина не требуется (см. раздел <i>Способ применения и дозы</i>). Ламивудин не влияет на фармакокинетику

5 дней/ однократная доза 300 мг)	Сульфаметоксазол AUC ↔	триметоприма или сульфаметоксазола. Одновременное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, применяемого для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jiroveci</i> , и токсоплазмоза не изучено. Препарат ТРИУМЕК не рекомендован пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин.
Эмтрицитабин		Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина при одновременном применении этих двух лекарственных препаратов. Кроме того, механизм развития резистентности вируса и к ламивудину, и к эмтрицитабину связан с мутацией в одном и том же кодоне гена обратной транскриптазы (M184V), и поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограничена. Не рекомендуется одновременное применение ламивудина с эмтрицитабином или комбинациями с фиксированными дозами, содержащими эмтрицитабин.
Другие препараты		
Раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)	Однократная доза ламивудина в форме сиропа для приема внутрь 300 мг Ламивудин AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	По возможности следует избегать длительного совместного приема сорбитолсодержащих лекарственных препаратов и ламивудина. Если длительного одновременного применения избежать невозможно, следует рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1.

Сокращения:

↑ = увеличение;

↔ = отсутствие значимых изменений;

AUC = площадь под кривой зависимости "концентрация-время".

Несовместимость

Не выявлено.

Особые указания

В данный раздел включены особые указания, относящиеся к препаратам ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН и ЭПИВИР. Дополнительные особые указания в отношении препарата ТРИУМЕК отсутствуют.

Реакции гиперчувствительности (см. также раздел Побочные действия)

Применение абакавира и долутегравира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ) (см. раздел *Клиническое описание РГЧ* далее и раздел *Побочные действия*), характеризующихся некоторыми общими признаками, такими как лихорадка и/или сыпь с другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. Клинически невозможно определить, абакавир или долутегравир вызвал РГЧ при применении препарата ТРИУМЕК. При применении абакавира реакции гиперчувствительности наблюдались чаще, некоторые из них носили угрожающий жизни характер, и, в редких случаях, приводили к летальному исходу. Риск возникновения РГЧ к абакавиру выше у пациентов с положительным результатом анализа на наличие аллеля *HLA-B*5701*. Тем не менее, РГЧ к абакавиру были отмечены с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

Необходимо соблюдать следующие правила:

Следует рассмотреть возможность проведения анализа на наличие аллеля *HLA-B*5701* перед началом лечения абакавиром, а также перед возобновлением лечения абакавиром у пациентов с неизвестным *HLA-B*5701* статусом, которые ранее хорошо переносили лечение абакавиром.

Препарат ТРИУМЕК не рекомендуется применять для лечения пациентов-носителей аллеля *HLA-B*5701* или пациентов, у которых подозревалась РГЧ к абакавиру при применении другого лекарственного препарата, содержащего абакавир (например, ЗИАГЕН, КИВЕКСА, ТРИЗИВИР), независимо от *HLA-B*5701* статуса.

Каждый пациент должен ознакомиться с информацией для пациента, вложенной в упаковку препарата ТРИУМЕК. Пациентам следует напомнить, что они должны всегда иметь при себе Предупредительную Карточку, вложенную в упаковку препарата.

Для каждого пациента, получающего лечение препаратом ТРИУМЕК, клинический диагноз подозреваемой реакции гиперчувствительности должен оставаться основой принятия клинического решения.

В случае подозрения на возникновение РГЧ необходимо незамедлительно прекратить лечение препаратом ТРИУМЕК, даже при отсутствии аллеля *HLA-B*5701*. Отсрочка прекращения лечения препаратом ТРИУМЕК после возникновения реакции гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни реакции. Необходим мониторинг клинического статуса, включая определение активности печеночных аминотрансфераз и концентрации билирубина.

Пациентов, перенесших реакцию гиперчувствительности, следует проинструктировать о необходимости утилизировать оставшиеся таблетки препарата ТРИУМЕК во избежание возобновления лечения абакавиром.

После прекращения лечения препаратом ТРИУМЕК по причине подозрения на развитие РГЧ никогда не следует возобновлять лечение препаратом ТРИУМЕК или любым другим лекарственным препаратом, содержащим абакавир или долутегравир.

Возобновление терапии препаратами, содержащими абакавир, после подозреваемой РГЧ к абакавиру может привести к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход.

В случае исключения реакции гиперчувствительности пациенты могут возобновить лечение препаратом ТРИУМЕК. В редких случаях у пациентов, прекративших лечение абакавиром по другим причинам, отличным от симптомов РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром (см. раздел *Побочные действия, Описание отдельных нежелательных реакций*). Пациенты должны быть проинформированы, что РГЧ могут возникнуть после возобновления лечения препаратом ТРИУМЕК или любым другим лекарственным препаратом, содержащим абакавир (например, ЗИАГЕН, КИВЕКСА, ТРИЗИВИР), и что возобновление лечения препаратом ТРИУМЕК или любым другим лекарственным

препаратом, содержащим абакавир (например, ЗИАГЕН, КИВЕКСА, ТРИЗИВИР) можно осуществлять только при условии быстрого доступа к медицинской помощи.

Клиническое описание РГЧ к долутегравиру

Реакции гиперчувствительности были отмечены при применении ингибиторов интегразы, включая долутегравир, и характеризовались сыпью, системными нарушениями и, иногда, нарушением функции органов, в том числе, тяжелым поражением печени.

Клиническое описание РГЧ к абакавиру

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

Почти все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь в качестве составляющих синдрома.

Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру и включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, **могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерита (см. раздел Побочные действия, Описание отдельных нежелательных реакций).** В случае продолжения лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Обычно подобные симптомы исчезают после прекращения приема абакавира.

Лактатацидоз/тяжелая гепатомегалия со стеатозом

Были получены сообщения о развитии лактатацидоза и тяжелой гепатомегалии со стеатозом, в том числе, с летальным исходом, при проведении антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов или их комбинации, включая абакавир и ламивудин. Большинство этих случаев было описано у женщин.

Клинические признаки, которые могут указывать на развитие лактатацидоза, включают общую слабость, анорексию и стремительную необъяснимую потерю массы тела, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы (одышка и тахипноэ).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата ТРИУМЕК, в особенности у пациентов с известными факторами риска развития заболевания печени. Применение препарата ТРИУМЕК следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактатацидоза с гепатитом или без (которые могут включать гепатомегалию и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения активности трансаминаз).

Сывороточные липиды и глюкоза крови

Концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Контроль заболевания и изменения образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета

В начале антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные и остаточные оппортунистические инфекции, что может приводить к серьезным клиническим состояниям или ухудшению симптомов. Как правило, такие реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами таких реакций являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (часто упоминается как пневмоцистная пневмония (ПП)). Следует проводить оценку любых симптомов воспаления и, при необходимости, проводить

лечение. Аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также были описаны на фоне восстановления иммунитета, однако время начала заболевания варьирует в более широких пределах, и заболевание может возникать спустя много месяцев после начала лечения и иногда иметь атипичное течение.

В начале терапии долутегравиром у некоторых пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С наблюдалось повышение показателей функциональных проб печени, отражающее синдром восстановления иммунитета. Рекомендуется контролировать показатели функциональных проб печени у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С (см. раздел *Пациенты с сопутствующей инфекцией гепатита В (ВГВ)* далее в этом разделе и раздел *Побочные действия*).

Пациенты с сопутствующей инфекцией гепатита В (ВГВ)

В начале лечения препаратом ТРИУМЕК у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В особое внимание следует уделять эффективной терапии вируса гепатита В.

Клинические исследования и опыт пострегистрационного применения ламивудина свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ВГВ) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. В случае прекращения применения препарата ТРИУМЕК у пациентов с сопутствующим ВГВ рекомендуется проводить периодический контроль функций печени и маркеров репликации ВГВ.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат ТРИУМЕК или другую антиретровирусную терапию, могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны оставаться под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Передача инфекции

Пациентов следует уведомить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе, препаратом ТРИУМЕК, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или через кровь. Поэтому необходимо продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Инфаркт миокарда

В нескольких наблюдательных эпидемиологических исследованиях сообщалось о взаимосвязи между риском развития инфаркта миокарда и терапией абакавиром. Мета-анализ данных рандомизированных контролируемых исследований не показал повышения риска развития инфаркта миокарда при применении абакавира. До настоящего момента не установлен биологический механизм, объясняющий потенциальное повышение риска. В целом, доступные данные, полученные в наблюдательных и контролируемых клинических исследованиях, показали противоречивость данных и, следовательно, не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда.

Пациентам с существующим риском ишемической болезни сердца следует назначать антиретровирусную терапию, в том числе препараты, содержащие абакавир, с осторожностью; также необходимо принять все меры для минимизации всех факторов риска, поддающихся коррекции (таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение).

Лекарственные взаимодействия

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных препаратов (рецептурных и безрецептурных), которые могут изменять экспозицию долутегравира, абакавира, ламивудина, или лекарственных препаратов, экспозиция которых может изменяться под действием препарата ТРИУМЕК (см. разделы *Противопоказания* и *Лекарственные взаимодействия*).

Долутеграви́р не следует применять вместе с антацидами, содержащими поливалентные катионы. Рекомендуется принимать препарат ТРИУМЕК за 2 часа до или через 6 часов после применения данных препаратов (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Препарат ТРИУМЕК рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема пищевых добавок кальция или железа, или альтернативно принимать во время приема пищи (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Долутеграви́р повышает концентрации метформина. Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина во время начала и прекращения одновременного применения долутеграви́ра и метформина для сохранения контроля гликемии (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

ТРИУМЕК не следует принимать одновременно с другими лекарственными препаратами, содержащими те же действующие вещества (долутеграви́р, абакави́р и/или ламивудин).

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

Применение в период беременности и лактации

Фертильность

Данные по влиянию долутеграви́ра, абакави́ра или ламивудина на фертильность мужчин или женщин отсутствуют. В исследованиях на животных было показано отсутствие влияния долутеграви́ра, абакави́ра или ламивудина на способность к зачатию самцов или самок (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*).

Беременность

Безопасность применения препарата ТРИУМЕК при беременности у человека не установлена. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных было показано, что долутеграви́р проникает через плаценту. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных нарушения развития были связаны с приемом ламивудина и абакави́ра (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*). Поэтому назначение препарата ТРИУМЕК при беременности следует рассматривать только если польза для матери превышает возможный риск для плода.

У новорожденных и детей грудного возраста, подвергшихся воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) внутриутробно или в окolorодовом периоде, описаны случаи легкого транзиторного повышения сывороточной концентрации молочной кислоты, вероятно обусловленного нарушением функции митохондрий. Клиническое значение транзиторного повышения сывороточной концентрации молочной кислоты неизвестно. Кроме того, были зарегистрированы очень редкие случаи задержки развития, судорожных припадков и других неврологических заболеваний. Однако причинно-следственная связь между данными явлениями и применением НИОТ во время беременности и в окolorодовом периоде не установлена. Данные результаты не влияют на действующие рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Лактация

По мнению экспертов в области здравоохранения ВИЧ-инфицированным женщинам следует, по возможности, отказаться от кормления грудью во избежание передачи ВИЧ ребенку. В случае если искусственное вскармливание невозможно, следует соблюдать местные официальные руководства по грудному вскармливанию и лечению при рассмотрении вопроса о кормлении грудью во время антиретровирусной терапии.

На основании данных, полученных у животных, ожидается, что долутеграви́р будет выделяться в грудное молоко у человека, хотя в исследованиях с участием человека это не было подтверждено.

В исследовании после многократного приема внутрь ламивудина в дозе 150 мг два раза в сутки (в комбинации с 300 мг зидовудина 2 раза в сутки) или 300 мг ламивудина два раза в сутки, ламивудин выделялся с человеческим грудным молоком (от 0,5 до 8,2 мкг/мл) в концентрациях, аналогичных сывороточным концентрациям. В других исследованиях после многократного приема внутрь ламивудина в дозе 150 мг два раза в сутки (в комбинации с 300 мг зидовудина либо в форме препаратов КОМБИВИР и ТРИЗИВИР) соотношение концентраций препарата в грудном молоке и плазме крови матери варьировало от 0,6 до 3,3. В исследовании после многократного приема внутрь абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки (в форме препарата ТРИЗИВИР) соотношение концентраций препарата в грудном молоке и плазме крови матери составило 0,9. Не было проведено исследований фармакокинетики абакавира после приема внутрь один раз в сутки. Медианные концентрации ламивудина в сыворотке крови новорожденных варьировали между 18 и 28 нг/мл, а в одном из исследований не поддавались определению (предел количественного определения — 7 нг/мл). У большинства новорожденных (8 из 9) концентрации абакавира не поддавались определению (предел количественного определения — 16 нг/мл). Внутриклеточные концентрации карбовира и ламивудина трифосфата (активные метаболиты абакавира и ламивудина) у детей, находящихся на грудном вскармливании, не были определены, поэтому клиническая значимость измеренных сывороточных концентраций исходных веществ неизвестна.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами
Исследований влияния долутегравира, абакавира или ламивудина на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. Исходя из фармакологических свойств данных лекарственных препаратов, негативное влияние на такие виды деятельности нельзя спрогнозировать. При оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами, следует учитывать его общее состояние, а также профиль нежелательных явлений препарата ТРИУМЕК.

Передозировка

Симптомы и признаки

В настоящее время данные о передозировке долутегравира ограничены. Ограниченный опыт применения более высоких однократных доз (до 250 мг у здоровых добровольцев) не выявил специфических симптомов или признаков, кроме симптомов, перечисленных в качестве нежелательных реакций.

Не было выявлено специфических симптомов или признаков острой передозировки абакавира или ламивудина, кроме симптомов, перечисленных в качестве нежелательных реакций.

Лечение

Дальнейшее ведение следует осуществлять в соответствии с клиническими показаниями или рекомендациями Национального токсикологического центра, при его наличии.

В случае передозировки, по необходимости, следует проводить поддерживающее лечение пациента с надлежащим мониторингом. Поскольку ламивудин может выводиться при диализе, для лечения передозировки может быть использован непрерывный гемодиализ, хотя исследований применения этого метода не проводилось. В настоящее время неизвестно, может ли абакавир быть выведен из организма при проведении перитонеального диализа или гемодиализа. По причине высокого связывания долутегравира с белками плазмы крови, маловероятно, что диализ может обеспечить выведение значительного количества.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/600 мг/300 мг, № 30

По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и пакетик с силикагелем (влагопоглотитель) в круглом непрозрачном белом флаконе из полиэтилена высокой плотности, снабженном полиэтиленовой термозапечатаваемой пленкой и навинчивающейся крышкой с защитой от вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

Не все формы выпуска могут быть представлены в каждой стране.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Хранить флакон плотно закрытым. Не вынимать влагопоглотитель.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

36 месяцев. Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

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

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

Производитель*Производитель*

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

Глаксо Оперейшнс ЮК Лтд*
Ул. Приори, Уэйр,
Хартфордшир SG12 0DJ,
Великобритания

Упаковщик

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

Глаксо Вэлком С.А.*
Авенида дэ Экстремадура 3,
09400 Аранда дэ Дуэро, Бургос,
Испания

* Член группы компаний ГСК.

ТРИУМЕК, ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН, ЭПИВИР, КИВЕКСА, ЭПЗИКОМ, ТРИЗИВИР, КОМБИВИР торговые марки группы компаний ViiV Healthcare.

©2017 группа компаний ViiV Healthcare. Все права защищены.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ООО «NOVOTEK»

Республика Узбекистан, 100084, г. Ташкент, ул. Ниязбек йули, 2.

Тел.: +99871 1206035; Мобильный телефон: +99899 8955556, +99890 3280128

Факс: +99871 1207306; E-mail: ved@novotek.uz, oax70065@gsk.com

ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНАЯ КАРТОЧКА

**ВАЖНО – ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНАЯ КАРТОЧКА
ТРИУМЕК (долутегравир/абакавир/ламивудин) таблетки
Всегда носите с собой эту карточку**

Так как препарат ТРИУМЕК содержит абакавир, у некоторых пациентов, принимающих препарат ТРИУМЕК, может развиваться реакция гиперчувствительности (серьезная аллергическая реакция), которая **может принимать угрожающий жизни характер**, если лечение препаратом ТРИУМЕК будет продолжено. **НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЕСЬ К СВОЕМУ ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ** за консультацией относительно необходимости прекращения приема препарата ТРИУМЕК, если:

у Вас появилась кожная сыпь ИЛИ

у Вас появился один или более симптомов, по меньшей мере, из ДВУХ следующих групп:

- лихорадка (повышение температуры тела);
- одышка, боль в горле или кашель;
- тошнота или рвота, или диарея или боль в животе;
- тяжелая усталость или болевые ощущения, или общее недомогание.

Если Вы прекратили принимать препарат ТРИУМЕК в связи с развитием такой реакции, **ВЫ НИКОГДА НЕ ДОЛЖНЫ ПРИНИМАТЬ** препарат ТРИУМЕК или любой другой лекарственный препарат, содержащий абакавир (ЗИАГЕН, КИВЕКСА или ТРИЗИВИР), так как **в течение нескольких часов** у Вас может развиваться угрожающее жизни падение артериального давления или наступить смерть.