

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «31» мая 2018 г.
№N015359

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Триумек®**

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название
Триумек®

Международное непатентованное название
Нет

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

Состав
Одна таблетка содержит
Внутреннее гранулирование
активное вещество: долутегавира натрия 52,6 мг, что соответствует долутегавиру 50 мг;
вспомогательные вещества: д-маннитол (E421), микрокристаллическая целлюлоза, повидон К29/32, натрия крахмала гликолят
Наружное гранулирование
активные вещества: абакавира сульфат 702 мг (эквивалентно 600 мг абакавира), ламивудин 300 мг
вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, натрия крахмала гликолят, магния стеарат
пленочное покрытие таблетки - Опадрай II Пурпурный 85F90057:
спирт поливиниловый ~гидролизованная часть, титана диоксид, макрогол, тальк, железа окись черная, железа окись красная.

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ J05AR13

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Плазменный C_{max} и AUC долутегравира после приема Триумек® с жирной пищей были на 37 % и 48 % выше, соответственно, чем после приема Триумек® натощак. Эти данные не имеют клинического значения, и препарат Триумек® может приниматься независимо от приема пищи.

Абсорбция

Долутегравир, абакавир, ламивудин быстро и хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ламивудина, абакавира и зидовудина после перорального приема у взрослых составляет около 80-85 %, 83% и 60-70 %, соответственно.

Долутегравир, абакавир и ламивудин быстро поглощаются после перорального приема. Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена. Абсолютная биодоступность перорального абакавира и ламивудина у взрослых составляет приблизительно 83 % и 80-85 %, соответственно. Среднее время достижения максимальной концентрации в сыворотке (W) составляет приблизительно 2-3 часа (пост-дозы для таблетированной формы), 1.5 часа и 1.0 час для долутегравира, абакавира и ламивудина, соответственно.

Экспозиция долутегравира у неинфицированных и ВИЧ-инфицированных пациентов одинаковая.

Распределение

Очевидный объем распределения долутегравира (после перорального приема в виде суспензии, V_d/F) оценивается в 12.5 л. Исследование внутривенного введения абакавира и ламивудина показало, что средний очевидный объем распределения составил 0.8 и 1.3 л/кг, соответственно.

Долутегравир в значительной степени (приблизительно на 99,3 %) связывается с белками плазмы крови человека.

Связывание долутегравира с плазменными белками не зависит от концентрации долутегравира.

Соотношения общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составили в пределах 0,441–0,535, что указывает на минимальную связь радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови.

Свободная фракция долутегравира в плазме крови составляет приблизительно 0,2–1,1 % у пациентов не страдающих почечной недостаточностью, 0,4–0,5 % у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести, 0,8–1,0 % у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и 0,5 % у пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Несвязанная фракция долутегравира в плазме повышается при низких

уровнях альбумина сыворотки (<35 г/л), что было отмечено у субъектов с умеренным печеночным нарушением.

Абакавир в терапевтических концентрациях связывается с белками человеческой плазмы только от низкой до умеренной степени (~49 %). Ламивудин показывает линейную фармакокинетику в диапазоне терапевтической дозы и ограниченное связывание с белкам плазмы *in vitro* (<36 %).

Долутегравир, абакавир и ламивудин присутствуют в спинномозговой жидкости (СМЖ).

Абакавир продемонстрировал соотношение уровня в СМЖ к АUC плазмы - 30-44 %. Наблюдаемые величины пиковых концентраций в 9 раз выше больше чем IC₅₀ абакавира 0.08 мкг/мл или 0.26 мкМоль, если абакавир принимается по 600 мг два раза в сутки. Среднее соотношение СМЖ/сывороточной концентрации ламивудина спустя 2-4 часа после перорального приема составляло приблизительно 12 %. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС и связь с клинической эффективностью неизвестна.

Долутегравир обнаруживается в мужских и женских половых путях. АUC в цервиковагинальной жидкости, цервикальной и вагинальных тканях составила 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. АUC в семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки – 17 % от таковой в плазме крови при равновесной концентрации.

Метаболизм

Долутегравир главным образом метаболизируется UGT1A1 (уридиндифосфат-глюкоронозилтрансфераза) с незначительным компонентом изофермента CYP3A. Долутегравир является основным соединением, циркулирующим в плазме крови. Долутегравир незначительно выводится через почки в неизменном виде (<1 % дозы). 53 % общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, объясняется ли это полным либо частичным всасыванием лекарственного препарата или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который дальше может распадаться до образования родственных соединений в просвете кишечника. 31 % общей дозы, принятой внутрь, выводится через почки в форме эфира глюкуронида долутегравира (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензилового углерода (3,0 % общей дозы).

Абакавир первично метаболизируется в печени, где при участии фермента алкогольдегидрогеназы, и посредством глюкуронизации образуются его метаболиты - 5'-карболовая кислота и 5'-глюкуроновая кислота, составляющие 66 % от дозы препарата, которая выводится из организма с мочой, менее 2 % абакавира выделяется с мочой в неизменном виде.

Ламивудин выводится из организма в неизменном виде через почки. Лекарственные взаимодействия ламивудина маловероятны из-за небольшого печеночного метаболизма (5-10 %) и слабого связывания с белками плазмы крови.

Выведение

Конечный период полувыведения долутегравира составляет около 14 часов, а видимый клиренс (CL/F) – составляет приблизительно 1 л/ч у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Средний период полувыведения абакавира составляет приблизительно 1.5 часа. Геометрическая средняя предельная полужизнь внутриклеточной активной молекулы карбовиртрифосфата в устойчивом состоянии составляет 20.6 часов. Значительной кумуляции абакавира не наблюдается при многократном приеме по 300 мг 2 раза в сутки. Метаболизм абакавира протекает в печени, а последующая элиминация метаболитов осуществляется через почки. Абакавир и его метаболиты составляют в моче около 83 % от полученной дозы, остальная ее часть выводится с фекалиями.

Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 часов. Для пациентов, получающих ламивудин по 300 мг раз в сутки, предельная внутриклеточная полужизнь ламивудинатрифосфата составляет 16 - 19 часов. Почечный клиренс преобладает (>70 %) и осуществляется с помощью транспортной системы органических катионов, а средний системный клиренс равен приблизительно 0.32 л/час/кг. Элиминация ламивудина нарушается при почечной недостаточности, поэтому пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин требуется снижение его дозы.

Особые популяции пациентов

Дети

Фармакокинетические параметры сопоставимы с теми, о которых сообщалось у взрослых.

Пациенты пожилого возраста

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

Данные фармакокинетики по долутегравиру, абакавиру и ламивудину у пациентов старше 65 лет ограничены.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетические данные получены отдельно для долутегравира, ламивудина и абакавира.

Почечный клиренс неизмененного лекарственного препарата является второстепенным путем выведения долутегравира. Между пациентами с почечной недостаточностью тяжелой степени ($CrCl < 30$ мл/мин) и пациентами не страдающими почечной недостаточностью не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических различий. Пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы. Долутегравир не исследовался в группе пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различия в фармакокинетики не ожидаются.

Абакавир подвергается первичному метаболизму в печени, и менее 2 % препарата выводится в неизменном виде с мочой. Фармакокинетика абакавира одинакова при конечной стадии почечной недостаточности и при сохраненной функции почек.

При почечной недостаточности наблюдается снижение почечного клиренса ламивудина, следовательно, нарушается его элиминация. Основываясь на данных ламивудина, Триумек® не рекомендуют для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетические данные получены отдельно для долутегравира, ламивудина и абакавира.

Долутегравир метаболизируется и выводится, главным образом, печенью. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести не требуется коррекции дозы. Регулирование дозы считается ненужным для пациентов с нарушениями печени от слабых до умеренных. Влияние печеночной недостаточности тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не исследовалось.

Абакавир первично метаболизируется в печени. При легкой печеночной недостаточности наблюдается возрастание AUC в среднем в 1.89 раза, а периода полувыведения - в 1,58 раза. Скорость образования и выведения его метаболитов снижается. Таким образом, при легкой печеночной недостаточности рекомендуется снижение дозы абакавира.

Фармакокинетика абакавира не изучалась у пациентов со средней или тяжелой степенью печеночной недостаточности, поэтому прием препарата Триумек® у таких пациентов не рекомендуется.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Нет доказательств того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира.

Пол

Нет никаких доказательных данных необходимости регулирования дозы долутегравира, абакавира или ламивудина в зависимости от пола пациентов.

Раса

Нет никаких доказательных данных необходимости регулирования дозы долутегравира, абакавира или ламивудина в зависимости от расовой принадлежности пациентов.

Пациенты с ВИЧ и сопутствующим вирусным гепатитом В и/или С

По имеющимся данным, сопутствующая инфекция вируса гепатита С не оказывает клинически значимый эффект на воздействие долутегравира. Данные о пациентах с сопутствующим гепатитом В ограничены.

Фармакодинамика

Механизм действия

Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), необходимого для цикла репликации ВИЧ. *In vitro* долутегравир медленно отделяется от активного участка комплекса ДНК-интегразы дикого типа ($T_{1/2}$ 71 час).

Абакавир и ламивудин являются аналогами нуклеозидов и ингибиторами фермента обратной транскриптазы, а также мощными избирательными ингибиторами вирусов иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1, ВИЧ-2).

И абакавир, и ламивудин метаболизируются последовательно внутриклеточными киназами до соответствующих 5'-трифосфатов (TP), которые являются активными молекулами с расширенными периодами внутриклеточной полу-жизни, поддерживаемыми дозированием раз в сутки.

Ламивудина трифосфат и абакавира трифосфат (карбовир-TP) являются субстратами и конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Однако, главный

механизм их противовирусной активности заключается во встраивании монофосфатных форм этих веществ в цепочку вирусной ДНК с последующим ее обрывом. Абакавир и ламивудин обнаруживает значительно меньшую аффинность к ДНК-полимеразам клеток человека.

Противовирусная активность в комбинации с другими противовирусными средствами

Не наблюдалось эффекта антагонизма *in vitro* при назначении долутегравира и других антиретровирусных средств (тестируемые средства: ставудин, абакавир, эфавиренц, невирапин, лопинавир, ампренавир, энфувиртид, маравирок, адефовир и ралтегравир). Кроме того, рибавирин не оказывал эффекта на активность долутегравира.

Противовирусная активность абакавира в клеточной культуре не проявляла антагонизм при комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиrom, залцитабином или зидовудином, не-нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином или ингибитор протеазы (ИП) ампренавиром.

Не наблюдалось антагонистического эффекта *in vitro* ламивудина и других антиретровирусных средств (абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

Влияние сыворотки крови человека

В присутствии 100 % сыворотки крови человека активность долутегравира 75-кратно увеличивается, что с учетом связывания с белками плазмы привело к IC₉₀ 0.064 нг/мл.

Данные по связыванию белков плазмы *in vitro* указывают на то, что абакавир от низкой до умеренной степени (~49 %) связывается с белками плазмы человека в терапевтических концентрациях. Ламивудин демонстрирует линейную фармакокинетику в диапазоне терапевтических доз и низкое связывание с плазменными белками (меньше 36 %).

Противовирусная активность в отношении устойчивых штаммов: штаммы, устойчивые к ингибиторам обратной транскриптазы (ИОТ) и ингибиторам протеазы (ИП): долутегравир продемонстрировал одинаковую активность против 2 ненуклеозидных (НН)-ИОТ-устойчивых, 3 нуклеозидных (Н)-ИОТ-устойчивых и 2 ИП-устойчивых мутантных клонов ВИЧ-1 (1 с тройной и 1 с шестикратной резистентностью) по сравнению с диким штаммом.

Резистентность in vivo (долутегравир): пациенты, не принимавшие ингибиторы интегразы

Не отмечалось мутаций с резистентностью к ингибиторам интегразы или устойчивостью к терапии НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали 50 мг долутегравира один раз в сутки (исследования SPRING-1, SPRING-2 и SINGLE, длительность последующего наблюдения 48-96 недель).

Резистентность in vitro и in vivo: (абакавир и ламивудин)

Абакавир-устойчивые изоляты ВИЧ-1 были селекционированы *in vitro* и *in vivo* и связаны со специфическими генотипичными изменениями в области кодона RT (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F).

Во время *in vitro* абакавир-селекции первой произошла мутация M 184V и вызвала приблизительно 2-кратное повышение в IC₅₀, ниже абакавир-клинического порогового значения 4.5-кратной замены. Продолжительный пассаж в увеличивающихся концентрациях препарата привел к селекции двойных RT мутантов 65R/184V и 74V/184V или тройного RT мутанта 74V/115Y/184V. Резистентность к абакавиру развивается относительно медленно, обусловлена множественными мутациями вируса, в результате чего достигается 8-кратное увеличение IC₅₀ по сравнению с диким штаммом ВИЧ. Снижение чувствительности к абакавиру было обнаружено у госпитальных штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, ранее получавших другие ингибиторы нуклеозидов или резистентных к ним.

Резистентность к ламивудину обусловлена специфическими генотипическими изменениями в области M184VI, а чаще M184V кодонов обратной транскриптазы.

Изоляты, устойчивые к абакавиру, могут также показать пониженную чувствительность к ламивудину. Комбинация абакавир/ламивудин продемонстрировала пониженную чувствительность к вирусам с заменами K65R с или без замены M184V/I, и вирусам с L74V плюс замена M184V/I.

Перекрестная устойчивость между долутегравиром или абакавиром или ламивудином и антиретровирусными средствами других классов, например, ИП или ННИОТ маловероятна.

Влияние на показатели ЭКГ

Дозы долутегавира, превышающие клинические дозы в 3 раза не оказали никаких эффектов на интервал QT. Подобные исследования не проводились с абакавиром и ламивудином.

Показания к применению

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

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

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Триумек[®] должен осуществлять врач, имеющий опыт проведения терапии ВИЧ-инфекции.

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

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

Препарат принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды. Препарат Триумек[®] можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Триумек[®] не рекомендуется к применению у пациентов с массой тела менее 40 кг, поскольку препарат представляет собой таблетку фиксированной дозы, которую нельзя уменьшить.

Триумек[®] является фиксированной дозированной комбинацией и не должен назначаться пациентам, которым требуется регулировка дозы.

Пропущенная доза

Если пациент пропустил очередной прием дозы Триумек[®], а время до следующего приема дозы Триумек[®] составляет более 4 часов, то необходимо принять пропущенную дозу Триумек[®]. Если время до следующей дозы составляет менее 4 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, а рекомендуется принять следующую дозу по графику.

Пожилые

Существуют ограниченные доступные данные по использованию долутегравира, абакавира и ламивудина у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Нет никаких доказательных данных о том, что пожилым пациентам требуется корректировка дозы по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами. Особая осторожность рекомендуется в этой возрастной группе из-за связанных с возрастом изменений, таких как снижение почечной функции и изменение гематологических показателей.

Нарушение функции почек

Триумек[®] не рекомендуют для применения у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин.

Нарушение функции печени

Для пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс А по шкале Чайльд-Пью) может потребоваться снижение дозы абакавира. Триумек[®] не рекомендуют для пациентов с умеренным и серьезным нарушением функции печени.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность препарата Триумек[®] у детей младше 12-летнего возраста не установлена. Нет доступных данных.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Клинические данные о безопасности препарата Триумек[®] ограничены. Неблагоприятными реакциями, о которых наиболее часто сообщалось, которые возможно или вероятно были связаны с приемом долутегравира и абакавир/ламивудина были тошнота (12 %), бессонница (7 %), головокружение (6 %) и головная боль (6 %).

Многие из описанных неблагоприятных реакций (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, слабость/усталость, сыпь) часто встречались у пациентов с гиперчувствительностью на абакавир. Поэтому, пациенты с любым из этих признаков должны тщательно оцениваться на наличие этой гиперчувствительности. Если прием комбинации долутегравир/абакавир/ламивудин был отменен по причине развития каких-либо из этих симптомов, возобновление терапии должно проходить под строгим медицинским контролем.

Очень редко сообщалось о случаях мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, при этом не исключалась гиперчувствительность на абакавир. В случае развития любого из перечисленных симптомов следует немедленно прекратить прием лекарственных препаратов, содержащих абакавир.

Самым серьезным неблагоприятным событием, возможно связанным с применением

комбинации долутегравир/абакавир/ламивудин, отмеченным у отдельных пациентов, была реакция гиперчувствительности, которая включала сыпь и тяжелые нарушения функции печени.

Описание отдельных неблагоприятных реакций приведено в этом разделе.

Неблагоприятные реакции, в развитии которых не исключается связь с применением препарата Триумек[®], перечислены ниже согласно классификации «Система-Класс-Орган» и абсолютной частоте.

Частота определена как *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100 - <1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000 - <1/100$), *редко* ($\geq 1/10,000 - <1/1000$), *очень редко* ($<1/10,000$).

Не было никакого различия между комбинацией и отдельными компонентами по тяжести каких-либо наблюдаемых неблагоприятных реакций.

Частота	Неблагоприятная реакция
<i>Расстройства Крови и лимфатической системы:</i>	
<i>Нечасто:</i>	Нейтропения ² , анемия ² , тромбоцитопения ¹
<i>Очень редко:</i>	истинная эритроцитарная аплазия ¹
<i>Расстройства иммунной системы:</i>	
<i>Часто</i>	гиперчувствительность (см. раздел Особые указания) ² синдром реактивации иммунитета ²
<i>Нарушения метаболизма и нарушения питания:</i>	
<i>Часто:</i>	анорексия ¹
<i>Нечасто:</i>	гипертриглицеридемия, гипергликемия
<i>Очень редко:</i>	лактоацидоз
<i>Психиатрические расстройства:</i>	
<i>Очень часто:</i>	бессонница
<i>Часто:</i>	необычные сновидения, ночные кошмары, нарушение сна, депрессия, тревожность
<i>Нечасто:</i>	мысли о суициде или попытки к суициду (особенно у пациентов с предшествовавшей депрессией или психиатрическими расстройствами)
<i>Расстройства нервной системы:</i>	
<i>Очень часто:</i>	головная боль
<i>Часто:</i>	головокружение, сонливость, слабость/усталость ²
<i>Очень редко:</i>	периферическая нейропатия ² , парестезия ²
<i>Нарушения органов дыхания, органов грудной клетки и органов средостения:</i>	
<i>Часто:</i>	кашель ² , носовые симптомы (заложенность носа) ¹
<i>Желудочно-кишечные расстройства:</i>	
<i>Очень часто:</i>	тошнота, диарея
<i>Часто:</i>	рвота, метеоризм, боль в животе, боль в эпигастрии, вздутие, дискомфорт, гастро-эзофагеальный рефлюкс, диспепсические расстройства
<i>Редко:</i>	панкреатит ²

<i>Расстройства гепатобилиарной системы:</i>	
<i>Нечасто:</i>	гепатит ²
<i>Поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки:</i>	
<i>Часто:</i>	сыпь, крапивница, зуд, облысение
<i>Очень редко:</i>	мультиформная эритема ¹ , синдром Стивенса-Джонсона ¹ , токсический эпидермальный некролиз ¹
<i>Заболевания скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i>	
<i>Нечасто:</i>	артралгия ² , болезненность мышц (миалгии)
<i>Редко:</i>	рабдомиолиз ²
<i>Общие нарушения</i>	
<i>Очень часто:</i>	утомляемость, слабость
<i>Часто:</i>	астения, лихорадка ² , недомогание ²
<i>Лабораторные исследования:</i>	
<i>Часто:</i>	подъем креатинфосфокиназы (КФК) ² , подъем АЛТ/АСТ ²
<i>Редко:</i>	повышение амилазы
<i>Исследования</i>	
<i>Нечасто:</i>	Увеличение массы тела
¹ – данная неблагоприятная реакция не была идентифицирована в клинических исследованиях Фазы III препарата Триумек® (долутегравир + абакавир/ламивудин) или долутегравира, но выявлена в данных клинических исследований или пост-маркетинговых наблюдений абакавира или ламивудина при использовании с другими антиретровирусными средствами.	
² - данная неблагоприятная реакция не была идентифицирована как связанная с применением препарата Триумек® (долутегравир + абакавир/ламивудин) в клинических испытаниях – использовалась категория самой высокой частоты, наблюдаемая при использовании отдельных наименований отдельных компонентов (например, для долутегравира, абакавира/или ламивудина).	

Описание отдельных неблагоприятных реакций

Реакции гиперчувствительности

И абакавир, и долутегравир связаны с риском возникновения реакций гиперчувствительности (РГЧ), которые наиболее часто наблюдались у абакавира. Реакции гиперчувствительности, наблюдаемые для каждого из этих лекарственных продуктов (описанные ниже), имеют некоторые общие черты, такие как лихорадка и/или сыпь с другими симптомами, свидетельствующими о полиорганном поражении. Время до начала, как правило, составляло 10-14 дней для абакавир- и долутегравир-связанных реакций, однако реакции на абакавир могут возникнуть **в любой момент терапии**. Если реакция гиперчувствительности не может быть исключена, прием препарата Триумек® или любого другого абакавир-содержащих продуктов должен быть отменен и никогда не должен назначаться в будущем. Терапию препаратом или другим абакавир- или долутегравир-содержащим препаратом не следует возобновлять повторно.

Гиперчувствительность на долутегравир

Симптомы включали сыпь, признаки общего действия на весь организм и иногда

дисфункцию органов, включая тяжелые поражения печени.

Реакции гиперчувствительности на абакавир

Симптомы гиперчувствительности **могут появиться в любое время** на фоне приема абакавира, но чаще это случается в течение первых 6 недель терапии (в среднем – на 11 день терапии). Признаки и симптомы данной реакции гиперчувствительности перечислены ниже. Те признаки, которые встречались как минимум у **10 % пациентов**, выделены жирным шрифтом.

Почти у всех пациентов с реакцией гиперчувствительности развивались лихорадка и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако встречались реакции без сыпи или лихорадки. Другие ключевые симптомы включают желудочно-кишечные, дыхательные или признаки общего действия на весь организм, такие как слабость/усталость и недомогание.

- **сыпь** (обычно макулопапулезная или уртикарная)
- **тошнота, рвота, диарея, боль в животе**, изъязвления слизистой оболочки полости рта
- **одышка, кашель**, першение и боли в горле, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс синдром
- **лихорадка, слабость/усталость, недомогание**, отеки, лимфаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия
- **головная боль**, парестезии
- лимфопения
- **повышение показателей функциональных печеночных проб**, печеночная недостаточность
- повышение уровня креатинина, почечная недостаточность
- **миалгии**, редко миозит, артралгии, повышение уровня креатинфосфокиназы
- повышение креатинина, почечная недостаточность

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к абакавиру, ламивудину или к любому другому компоненту препарата
- одновременное применение с дофетелидом или пилсикаинидом
- детский возраст до 12 лет и масса тела менее 40 кг.

Лекарственные взаимодействия

Триумек® содержит долутегравир, абакавир и ламивудин, поэтому любые взаимодействия, идентифицированные для них индивидуально, относятся и к препарату Триумек®. Не ожидается никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий между долутегравиром, абакавиром и ламивудином.

Влияние других веществ на фармакокинетику долутегравира, абакавира и ламивудина

Долутегравир выводится, главным образом, через метаболизм UGT1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp и BCRP. Поэтому одновременный прием препарата Триумек® и других препаратов, ингибирующих UGT1 A1, UGT1 A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp, может увеличить плазменную концентрацию долутегравира. Лекарства, которые индуцируют эти ферменты или транспортеры, могут уменьшить плазменную концентрацию долутегравира и снизить терапевтический эффект долутегравира (см. Таблицу 1). Поглощение долутегравира уменьшается определенными антацидами (см. Таблицу 1).

Абакавир метаболизируется ферментами UDP-глюкуронилтрансферазы (UGT) и алкогольдегидрогеназой; одновременный прием индукторов или ингибиторов ферментов UGT или с соединениями, элиминирующими через алкогольдегидрогеназу, могут изменить воздействие абакавира.

Ламивудин выводится почками. Активная почечная секреция ламивудина в моче обусловлена транспортером органических катионов (OCT2) и транспортерами лекарственных веществ и токсинов (MATE-1 и MATE-2K). Одновременный прием ламивудина с OCT и ингибиторами MATE может повысить воздействие ламивудина.

Абакавир и ламивудин незначительно метаболизируются ферментами CYP.

In vitro абакавир не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, Mate1, MATE2-K, MRP2 или MRP4 поэтому препараты, которые модулируют эти транспортеры не могут повлиять на концентрацию Абакавира в плазме. Хотя абакавир и ламивудин являются субстратами BCRP и Pgp in vitro, имеются данные, которые показали, что нет клинически значимых изменений фармакокинетики абакавира при совместном применении с лопинавир/ритонавир (ингибиторы Pgp и BCRP) и ингибиторы этих эффлюксных транспортеров вряд ли повлияют на расположение ламивудина из-за его высокой биодоступности. In vitro ламивудин является субстратом MATE1, MATE2-K и OCT2. Триметоприм (ингибитор этих лекарственных транспортеров) увеличивает концентрацию ламивудина в плазме крови; в результате чего корректировка дозы не рекомендуется, поскольку она не будет иметь клинического значения. Ламивудин является субстратом печеночного поглощения транспортера OCT1. Так как печеночная элиминация играет незначительную роль в очищении ламивудина, лекарственное взаимодействие вследствие ингибирования OCT1 вряд ли будет иметь клиническое значение

Эффект долутегравира, абакавира и ламивудина на фармакокинетику других лекарственных средств

In vitro долутегравир демонстрирует отсутствие прямого ингибирования либо слабое ингибирование ($IC_{50} > 50 \mu M$) изоферментов системы цитохрома P₄₅₀ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT)1A1 или UGT2B7, либо переносчиков P-гликопротеин (Pgp), устойчивый белок рака молочной железы (BCRP), насос экспорта соли желчи (OATP1B1), органический анион транспортирующий полипептид 1B1 (OATP1B3), органический катион транспортер 1 (OCT1) или множественная лекарственная устойчивость-ассоциированный белком 2 (MRP2).

In vitro долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. In vivo долутегравир не оказывал влияния на мидазолам, показатель CYP3A4. На

основании этих данных не ожидается, что долутегравир может повлиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или ингибиторы протеазы, абакавир, зидовудин, маравирик, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, статины, азольные фунгициды, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

Долутегравир не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовир, ритонавир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, телапревир, и пероральных контрацептивов, содержащих норэргестромин и этинилэстрадиол.

In vitro долутегравир ингибировал почечный переносчик органических катионов 2 (ОСТ2). На основании этих наблюдений сделано заключение, что долутегравир может повышать концентрации лекарственных средств в плазме крови, выведение которых зависит от ОСТ2 (дофетилид, пилсикаинид, метформин) (см. таблицу 1).

In vitro долутегравир ингибировал почечный захват транспортеров органических анионов (ОАТ1 и ОАТ3). На основании недостатка эффекта *in vivo* фармакокинетики ОАТ субстрата тенофовира, ингибирование ОАТ1 *in vivo* маловероятно. Ингибирование ОАТ3 не изучалось *in vivo*. Долутегравир может увеличить плазменные концентрации лекарственных препаратов, выделение которых зависит от ОАТ3.

Абакавир и ламивудин не ингибируют и не индуцируют ферменты CYP (такие как CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6) и демонстрируют отсутствие или слабое ингибирование OATP1B3, BCRP и Pgp или MATE2-K. Кроме того, ламивудин демонстрирует отсутствие или слабое ингибирование лекарственных транспортеров MATE1 или OAT3 и абакавир демонстрирует минимальное ингибирование OAT1 и OAT2. Поэтому не ожидается, что Абакавир и ламивудин могут повлиять на концентрации лекарственных препаратов в плазме, которые являются субстратами этих ферментов или транспортеров.

Хотя абакавир является ингибитором MATE1 и ламивудин является ингибитором OAT1 и OAT2 *in vitro*, они имеют низкий потенциал для влияния на концентрации субстратов этих транспортеров в плазме в терапевтических воздействиях лекарственных средств (до 600 мг для абакавира или 300 мг для ламивудин),

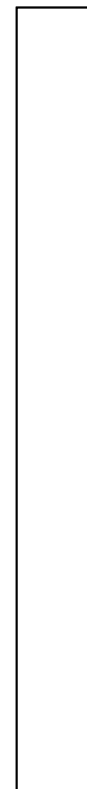
Ингибирование P-gp и BCRP абакавиром нельзя исключать на кишечном уровне. *In vitro* ламивудин ингибировал OAT1 и OAT2.

Взаимодействия между долутегравиром, абакавиром, ламивудином и одновременно назначаемыми лекарственными препаратами перечислены в Таблице 1 (синергизм обозначен как "↑", антагонизм как "↓", никаких изменений как «↔»), область под кривой «концентрация против времени» как "AUC", максимальная наблюдаемая концентрация как "C_{max}"). Таблицу нельзя считать исчерпывающей, но она является репрезентативной по изученным классам.

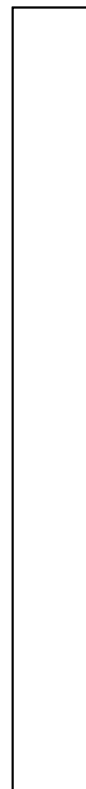
Таблица 1

Лекарственные препараты по терапевтически	Изменение Среднего геометрического	Рекомендации по одновременному назначению
---	------------------------------------	---

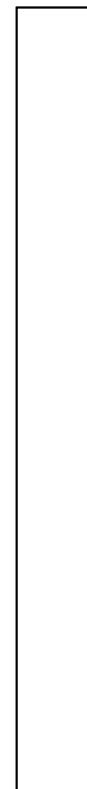
м областям	Взаимодействия (%)	
Антиретровирусные средства		
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Этравирин ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы уменьшал концентрацию долутегравира в плазме крови. Поскольку рекомендованная доза долутегравира у пациентов, принимающих этравирин без усиленных ингибиторов протеазы, составляет 50 мг два раза в сутки, применение препарата Триумек [®] не рекомендуется у пациентов, принимающих этравирин без одновременного применения атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира (более подробную информацию см. ниже в таблице).
Эфавиренц/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Эфавиренц ↔ (исторические группы контроля) (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Эфавиренц снижает концентрацию долутегравира в плазме крови. Одновременное назначение эфавиренца с препаратом Триумек [®] не рекомендуется.
Невирапин/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Мало изучено, в связи с индукцией ожидается снижение экспозиции, аналогичное наблюдаемому при одновременном применении с эфавирензом)	Одновременный прием с невирапином может уменьшить плазменную концентрацию долутегравира из-за индукции фермента, и не было изучено. Влияние невирапина на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно с влиянием эфавиренца или менее выражено. Поскольку доза долутегравира при одновременном применении с невирапином составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение невирапина и препарата Триумек [®] не рекомендуется.
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Рилпивирин ↔	Нет необходимости в регулировке дозы
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _t ↓ 8 % Тенофовир ↔	Никакое регулирование дозы не требуется, когда Триумек [®] объединен с ингибиторами(замедлителями) расшифровки стенограммы перемены нуклеозида.



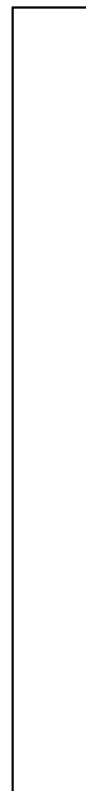
Эмтрицитабин, диданозин, ставудин, зидовудин.	Взаимодействие не изучено	Триумек® не рекомендуют для использования в комбинации с эмтрицитабин-содержащими препаратами, так как оба, и ламивудин (в препарате Триумек®), и эмтрицитабин являются аналогами цитидина (то есть риск внутриклеточных взаимодействий)
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир/Долу тегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 180 % Атазанавир ↔ (исторические группы контроля) (Ингибирование UGT1A1 и ферментов CYP3A)	Нет необходимости в регулировке дозы
Атазанавир + ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _t ↑ 121 % Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Нет необходимости в регулировке дозы
Типранавир+ ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % Типранавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция UGT 1A1 и ферментов CYP3A)	Поскольку рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с типранавиром/ритонавиром составляет 50 мг два раза в сутки, одновременное применение типранавира/ритонавира и препарата Триумек не рекомендуется.
Фозампренавир+ ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % Фосампренавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Фозампренавир/ритонавир снижает концентрации долутегравира, но на основании ограниченных данных, не вызывал пониженной эффективности. Нет необходимости в регулировке дозы.
Нелфинавир/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не изучен)	Нет необходимости в регулировке дозы
Лопинавир+ ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↔ 6 % Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Нет необходимости в регулировке дозы
Дарунавир+ ритонавир/	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22%	Нет необходимости в регулировке дозы



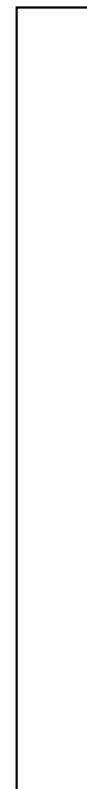
Долутеграви́р	<p>C_{max} ↓ 11 % C_t ↓ 38 %</p> <p>Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)</p>	
<i>Комбинации Ингибиторов протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы</i>		
Лопинавир+ ритонавир+этрави- рин/ Долутеграви́р	<p>Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 10 % C_{max} ↑ 7 % C_t ↑ 28 %</p> <p>Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Этравирин ↔</p>	Нет необходимости в регулировке дозы
Дарунавир+ ритонавир+ этравирин/ Долутеграви́р	<p>Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_t ↓ 37 %</p> <p>Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ Этравирин ↔</p>	Нет необходимости в регулировке дозы
Другие противовирусные средства		
Телапревир	<p>Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 25% C_{max} ↑ 19 % C_t ↑ 37 %</p> <p>Телапревир ↔ (исторические группы контроля) (ингибирование фермента CYP3A)</p>	Нет необходимости в регулировке дозы
Боцепревир	<p>Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 7% C_{max} ↑ 5% C_t ↑ 8 %</p> <p>Боцепревир ↔ (исторические группы контроля)</p>	Нет необходимости в регулировке дозы
Даклатасвир/долу- теграви́р	<p>Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % C_t ↑ 45 %</p> <p>Даклатасвир ↔</p>	Даклатасвир не изменял концентрацию долутеграви́ра в плазме крови в клинически значимой степени. Долутеграви́р не изменял концентрацию даклатасви́ра в плазме крови. Не требуется коррекция дозы.
Другие лекарственные препараты		
Дофетилид/ Долутеграви́р	<p>Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑ (Не изучено, потенциальное увеличение через ингибирование</p>	Сопутствующее назначение с препаратом Триумек® противопоказано из-за потенциальной токсичности ввиду повышения концентрации дофетилида или пилсикаинида.
Пилсикаинид / Долутеграви́р		



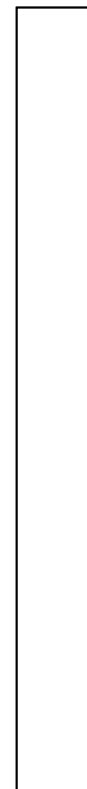
	транспортера OCT2)	
Триметоприм/ Сульфаметокса- зон /Абакавир	Взаимодействие не изучено.	Ингибирование транспортера органических катионов. Нет необходимости в регулировке дозы Триумек® при нормальной функции почек
Триметоприм/ Сульфаметоксаз ол/ Ламивудин (160мг/800мг раз в сутки в течение 5 дней/300 мг разовая доза)	Ламивудин: AUC ↑43 % C _{max} ↑7 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование переносчика органических катионов)	
Рифампицин/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (индукция UGT1 A1 и ферментов CYP3A)	Так как доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при одновременном приеме с рифампицином, назначение рифампицина с Триумек® не рекомендуется.
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30 % (индукция UGT1 A1 и ферментов CYP3A)	Индукция UGT1A1 и ферментов CYP3A. Нет необходимости в регулировке дозы
Фенобарбитал/ Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не изучено, ожидается снижение из-за индукции	Поскольку рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с этими индукторами метаболизма составляет 50 мг два раза в сутки, комбинацию DTG/ABC/3ТС в фиксированной дозе не рекомендуется применять у пациентов, принимающих этих индукторы метаболизма..
Фенитоин/ Долутегравир	UGT1A1 и ферментов CYP3A),	
Оксакарбазепин/ Долутегравир		
Карбамазепин/ Долутегравир		
Ранитидин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно.	Нет необходимости в регулировке дозы
Циметидин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно.	Нет необходимости в регулировке дозы



Кладрибин/ Ламивудин	<i>In vitro</i> ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинации в клинических условиях.	Сопутствующее использование препарата Триумек® с кладрибином не рекомендуется
Метадон / Абакавир (40 - 90 мг <u>1</u> раз в сутки в течение 14 дней /600мг разовая доза, затем 600 мг два раза в сутки в течение 14 дней)	Абакавир: AUC ↔ C _{max} ↓35% Метадон : CL/F ↑ 22 %	Регулирование дозировки метадона, вероятно, не нужно для большинства пациентов; иногда может требоваться повторное титрование метадона.
Смолоподобные соединения (например, изотретионин)	Взаимодействие не изучено.	Возможное взаимодействие по общему пути элиминации через алкогольдегидрогеназу (абакавир-компонент). Недостаточно данных для рекомендации дозирования.
Магний / алюминий – содержащие антациды / Дутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Связывание комплекса с поливалентными ионами)	Магний / алюминий- содержащие антациды следует принимать по времени отдельно от приема Триумек® (спустя минимум 2 часа после него или за 6 часов до него).
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑6 C _t ↑ 17 %	Нет необходимости в регулировке дозы
Метформин/До- лутегравир	Метформин ↑ Долутегравир ↔ При одновременном применении с долутегравиром 50 мг 1 раз в сутки: Метформин AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % При одновременном применении с долутегравиром 50 мг 2 раза в сутки:	Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина во время начала и прекращения одновременного применения долутегравира и метформина для сохранения контроля гликемии. У пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы метформина при одновременном применении с долутегравиром в связи с повышенным риском лактоацидоза у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести, обусловленным повышением концентрации



	Метформин AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	метформина..
Эстрадиола этинил (ЕЕ) и Норгестромин (NGMN)/Долутегравир	Эффект долутегравира: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Эффект долутегравира: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Долутегравир не оказывает никакого Фармакодинамического эффекта на лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулстимулирующий гормон (ФСГ) и прогестерон. Никакого регулирования дозы пероральных противозачаточных средств не нужно при одновременном приеме с препаратом Триумек®.
Разное		
Этанол/ Долутегравир Этанол/Ламивудин Этанол/Абакавир (0.7 г/кг разовая доза /600 мг разовая доза)	Абакавир: AUC ↑ 41% Этанол: AUC ↔	Взаимодействие не изучено. (Ингибирование алкогольдегидрогеназы) Нет необходимости в регулировке дозы
Пищевые добавки Кальция/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Связывание комплекса с поливалентными ионами)	Добавки кальция, железа или мультивитамины должны приниматься по времени отдельно от приема препарата Триумек® (спустя минимум 2 часа после него или за 6 часов до него).
Пищевые добавки железа/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Закрепление комплекса с поливалентными ионами)	Добавки кальция, железа или мультивитамины должны приниматься по времени отдельно от приема Триумек® (спустя минимум 2 часа после него или за 6 часов до него).
Мультивитамины/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32 %	
<i>Средства растительного происхождения</i>		
Зверобой продырявленный /Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не изучено, ожидается уменьшение из-за индукции UGT1A1 и ферментов CYP3A),	Поскольку рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с препаратами зверобоя продырявленного составляет 50 мг два раза в сутки, применение комбинации DTG/ABC/3ТС в фиксированной дозе не рекомендуется.



Особые указания

Передача инфекции

Пациентов необходимо уведомить о том, что доступная в настоящее время антиретровирусная терапия, в том числе препаратом Триумек[®], **не предотвращает риск передачи ВИЧ другим лицам** половым путем или через кровь. Необходимо продолжать предпринимать необходимые меры предосторожности.

Реакции гиперчувствительности (РГЧ)

И абакавир, и долутеграви́р связаны с риском развития реакций гиперчувствительности, которые характеризуются лихорадкой и/или сыпью и другими симптомами, указывающими на мультиорганное поражение. Клинически невозможно определить, была ли РГЧ при приеме препарата Триумек[®] вызвана абакавиром или долутеграви́ром.

Наиболее часто реакции гиперчувствительности наблюдались при приеме абакави́ра, некоторые из которых были угрожающими для жизни и, в редких случаях, фатальными, если не проводилась адекватная терапия.

Риск возникновения РГЧ для абакави́ра высок у пациентов, положительных на наличие HLA-B*5701 аллеля. Однако, сообщалось о РГЧ с меньшей частотой при приеме абакави́ра пациентами, которые не являлись носителями данного аллеля.

Следует строго придерживаться следующих принципов:

- скрининг на наличие аллели HLA В*5701 у пациентов должен приниматься во внимание до начала лечения абакавир-содержащим препаратом. Также проведение скрининга рекомендуется перед возобновлением приема абакави́ра у пациентов с неизвестным статусом HLA В*5701, получавших данный препарат ранее и показавших наличие толерантности к абакави́ру.

- применение препарата Триумек[®] не рекомендуется у пациентов при носительстве аллели HLA В*5701, а также пациентов, у которых подозревается РГЧ на абакавир-содержащий препарат.

- **Прием препарата Триумек[®] следует немедленно прекратить**, даже в случае отсутствия HLA-B*5701 аллели, если подозревается РГЧ. Задержка в приостановке лечения Триумек[®] после возникновения РГЧ может привести к немедленной и угрожающей для жизни реакции. Следует проверить клинический статус, включая печеночные аминотрансферазы и билирубин.

- После остановки лечения Триумек[®] по причинам подозреваемой РГЧ, **никогда не следует повторно назначать Триумек[®] или любой другой препарат, содержащий абакавир или долутеграви́р.**

- Повторное назначение абакавир-содержащих продуктов после подозреваемой РГЧ на абакавир, может привести к быстрому возврату симптомов в течение нескольких часов. Этот рецидив обычно более серьезен по сравнению с первоначальным проявлением, и может вызвать **угрожающую жизни артериальную гипотонию, и может привести к летальному исходу.** Чтобы избежать повторного назначения абакави́ра и долутеграви́ра, пациенты, с подозрением на РГЧ в анамнезе, должны быть проинструктированы о том, что оставшиеся таблетки Триумек[®] должны быть утилизированы в соответствии с требованиями национального законодательства.

Клиническое описание РГЧ

В имеющихся данных, о реакциях гиперчувствительности сообщили <1 % пациентов, лечившихся долутегравиром, и характеризовались они сыпью, симптомами, которые свидетельствуют о полиорганных поражениях, дисфункциями органов, включая серьезные реакции печени.

Симптомы обычно проявлялись в течение первых шести недель (среднее время до начала - 11 дней) от начала лечения абакавиром, **хотя эти реакции могут возникать в любой момент терапии.**

Почти все РГЧ на абакавир включают лихорадку и/или сыпь. Другие симптомы и признаки, наблюдаемые как часть абакавир-HSR, включая дыхательные и желудочно-кишечные симптомы. Важно, что эти симптомы **могут привести к ошибочному диагностированию РГЧ как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерита.** Симптомы, связанные с этим РГЧ, ухудшаются при продолжающейся терапии и **могут представлять угрозу для жизни.** Эти симптомы обычно исчезают при прекращении приема абакавира.

Описаны редкие случаи, когда пациенты, приостановившие прием абакавира по другим, не связанным с РГЧ причинам, также испытывали угрожающие для жизни реакции в течение нескольких часов после повторного назначения терапии абакавира. Повторное назначение абакавира у таких пациентов должно проводиться под строгим медицинским контролем.

Масса тела и параметры метаболизма

При проведении антиретровирусной терапии возможно увеличение массы тела и концентрации липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с лечением заболевания и образом жизни. Так для липидов в некоторых случаях есть доказательства влияния терапии, в то время как для увеличения массы тела нет никаких убедительных доказательств связи с каким-либо конкретным лечением. Для контроля концентрации липидов и глюкозы в крови следует обратиться к руководствам по лечению ВИЧ. Липидные нарушения должны корректироваться как принято в клинической практике.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата Триумек® не установлена у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени. Триумек® не рекомендуют пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени.

Пациенты с существующей ранее дисфункцией печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенный риск нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и должны контролироваться согласно стандартам общепринятой практики. Если у таких пациентов есть установленные данные ухудшения заболевания печени, следует рассмотреть прерывание или прекращение лечения.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С

Пациенты с хроническим гепатитом В или С и получавшие комбинированную антиретровирусную терапию имеют повышенный риск серьезных и потенциально фатальных печеночных неблагоприятных реакций. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С, пожалуйста, обратитесь также к соответствующей информации о продукте для этих лекарственных препаратов.

Триумек® включает ламивудин, эффективный против гепатита В. Абакавир и

долутегравир в этом плане недостаточно активны. Монотерапию Ламивудином вообще не считают достаточным лечением гепатита В, так как высок риск развития резистентности к гепатиту В. Поэтому если Триумек® используется у пациентов, инфицированных одновременно гепатитом В, в целом необходимо дополнительное противовирусное средство. Следует обратиться к протоколам лечения.

Если прием препарата Триумек® прекращается у пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита В, рекомендуется периодический контроль и анализ функции печени и маркеров ответа вируса гепатита В, поскольку отказ от ламивудина может привести к острому обострению гепатита.

Синдром реактивации иммунитета

У инфицированных ВИЧ пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время назначения комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены и вызвать тяжелые клинические состояния или ухудшение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев начала CART. Соответствующие примеры – цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или фокальные микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*. Необходимо оценивать любые воспалительные симптомы и, при необходимости, назначать лечение. Сообщалось также об аутоиммунных нарушениях (таких как Болезнь Грейвса), возникающих при иммунной реактивации; однако, сообщаемое время начала более вариабельно, и эти события могут иметь место спустя многие месяцы после начала лечения.

Подъем биохимических показателей печени согласуется с синдромом восстановления иммунитета, который наблюдался у небольшого числа пациентов, одновременно инфицированных гепатитом В и/или С, в начале терапии долутегравиром. Рекомендуется контроль биохимии печени у ко-инфицированных гепатитом В и/или С пациентов.

Митохондриальная дисфункция

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* способность вызывать митохондриальные нарушения различной степени поражения. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов. Основными сообщаемыми неблагоприятными реакциями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлипаземия). Часто эти реакции носят транзиторный характер. Сообщалось о небольшом числе неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, конвульсии, ненормальное поведение). Являются ли неврологические расстройства преходящими или носят постоянный характер, в настоящее время неизвестно. Все младенцы, подвергнутые внутриутробно воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, даже ВИЧ-отрицательные, должны в последующем наблюдаться клинически и лабораторно и полностью исследоваться на возможную митохондриальную дисфункцию в случае возникновения соответствующих симптомов или признаков. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у

беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Инфаркт миокарда

Обсервационные исследования показали связь между инфарктом миокарда и использованием абакавира. Изучались, главным образом, пациенты, получавшие антиретровирусные препараты. По имеющимся данным было показано ограниченное число инфарктов миокарда и не могли исключить незначительное повышение риска. В целом доступные данные продемонстрировали наличие некоторой несогласованности, которая не может ни подтвердить, ни опровергнуть причинно-следственную связь между лечением абакавиром и риском инфаркта миокарда. До настоящего времени нет никакого установленного биологического механизма, объясняющего потенциальное повышение риска. Назначая Триумек[®], необходимо предпринимать меры по минимизации всех поддающихся изменению факторов риска (например, курение, гипертония и гиперлипидемия).

Остеонекроз

Хотя полагают, что этиология является многофакторной (включая использование кортикостероидов, бисфосфанатов, употребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось у пациентов с прогрессирующей инфекцией ВИЧ и/или долгосрочным воздействием КАРТ. Пациентам следует советовать обращаться за медицинской рекомендацией, если они страдают от боли в суставах, скованность в суставах или трудности в движении.

Опportunистические инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что Триумек[®] или любая другая антиретровирусная терапия не вылечивают ВИЧ-инфекцию, и что они все еще могут заболеть опportunистическими инфекциями и другими осложнениями ВИЧ-инфекции. Поэтому, пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врача, опытного в лечении этих, связанных с ВИЧ заболеваниями.

Лекарственная устойчивость

Так как рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки для пациентов с устойчивостью к ингибиторам интегразы, применение Триумек[®] не рекомендуется пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы.

Фертильность

Нет никаких данных о воздействии долутегравира, абакавира или ламивудина на мужскую или женскую фертильность. По имеющимся данным, не было показано влияния долутегравира, абакавира или ламивудина на мужскую или женскую фертильность.

Беременность

Как правило, решая использовать антиретровирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции беременных женщин и, следовательно, для того, чтобы сократить риск вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо учитывать имеющиеся данные, а также клинический опыт применения у беременных женщин.

Данных по использованию препарата Триумек[®] при беременности нет.

Данных по использованию долутегравира у беременных женщин нет. Влияние долутегравира на беременность у человека неизвестно. Умеренный объем данных по беременным женщинам, принимающим отдельно активные абакавир и ламивудин в

комбинации, не выявили риска развития внутриутробных дефектов.

Абакавир оценивался в программе противовирусной терапии беременных женщин. Данные показали отсутствие повышения риска развития внутриутробных дефектов при применении абакавира.

Ламивудин оценивался в программе противовирусной терапии беременных женщин. Данные показали отсутствие повышения риска развития внутриутробных дефектов при применении ламивудина.

По имеющимся данным было установлено, что долутегравир проникает через плаценту. А также не было выявлено, прямых или косвенных вредных эффектов репродуктивной токсичности. Абакавир и ламивудин могут ингибировать клеточный ответ ДНК, а абакавир, как показано, обладал канцерогенным свойством. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Триумек[®] следует использовать во время беременности, только если ожидаемая выгода оправдывает потенциальный риск для плода.

У пациенток, одновременно инфицированных гепатитом В, получавших ламивудин - содержащие лекарственные препараты, такие как Триумек[®], и впоследствии забеременевшие, должны тщательно наблюдаться на возможность рецидива гепатита при прекращении терапии ламивудином.

Лактация

ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется ни при каких обстоятельствах кормить младенцев грудью во избежание передачи ВИЧ, поскольку ВИЧ проникает в грудное молоко.

Ламивудин выделяется в грудное молоко в концентрациях, подобных найденным в сыворотке.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Пациентов следует информировать о том, что сообщалось о случаях головокружения во время лечения долутегравиrom. Следует учитывать клинический статус пациента и профиль неблагоприятных реакций Триумек[®] при рассмотрении способности пациента водить автомобиль или управлять механизмами.

Передозировка

Симптомы: не установлено, кроме перечисленных в разделе «Побочные действия».

Лечение: специфического лечения нет. Рекомендуется поддерживающая терапия с постоянным мониторингом, если необходимо. Коррекция передозировки проводится по клиническим показаниям и в соответствии с рекомендациями национального токсикологического центра.

Ламивудин выводится диализом, при передозировке можно применить непрерывный гемодиализ, хотя это не было изучено.

Неизвестно, выводится ли абакавир перитонеальным диализом или гемодиализом. Поскольку долутегравир очень высоко связывается с белками плазмы, маловероятно его значительное выведение диализом.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!
Хранить в оригинальной упаковке, для защиты от влаги.
Сохраняйте флакон плотно закрытым.
Не вынимайте влагопоглощающий пакетик.

Срок хранения

3 года
Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лтд. Глаксо Вэллком Оперэйшенс,
Великобритания
(Priory Street, Ware, Hertfordshire SG120DJ, UK)

Упаковщик

Глаксо Вэллком С.А., Испания
(Avenida de Extremadura 3, Aranda de Duero, Burgos 09400, Spain)

Владелец регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, UK)

Триумек является зарегистрированным товарным знаком компании ViiV Healthcare UK Limited

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

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

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

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также
смотрите на сайте www.dari.kz

