

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg долутегравир (dolutegravir) (като натриева сол), 600 mg абакавир (abacavir) (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин (lamivudine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Лилави, двойноизпъкнали, филмирани, елипсовидни таблетки с приблизителни размери 22 x 11 mm, с вдлъбнато релефно означение "572 Tr1" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Triumeq е показан за лечение на инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) възрастни, юноши и деца с телесно тегло най-малко 25 kg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Преди започване на лечение с лекарствени продукти, съдържащи абакавир, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B\*5701 алел на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход (вж. точка 4.4). Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че са носители на HLA-B\*5701 алел.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

#### Дозировка

*Възрастни, юноши и деца (с телесно тегло най-малко 25 kg)*

Препоръчителната доза Triumeq при възрастни, юноши и деца е една таблетка веднъж дневно.

Triumeq филмирани таблетки не трябва да се прилага при възрастни, юноши или деца с телесно тегло под 25 kg, тъй като таблетката е с фиксирани дози, които не може да се намалят. При деца с телесно тегло най-малко 14 kg до по-малко от 25 kg трябва да се прилага Triumeq диспергиращи се таблетки.

Налични са отделни лекарства, съдържащи долутегравир, абакавир или ламивудин, в случаите, когато се налага прекъсване на лечението или коригиране на дозата на едно от активните вещества. В тези случаи лекарят трябва да се консултира с продуктовата информация на тези лекарствени продукти.

Отделна доза долутегравир (филмирани таблетки или диспергиращи се таблетки) е приложима в случаите, когато е показано коригиране на дозата поради лекарствени взаимодействия (напр. с рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион, етравирин (без „усилени“ протеазни инхибитори), ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир (вж. точка 4.4 и 4.5).

### *Диспергиращи се таблетки*

Triumeq се предлага под формата на диспергиращи се таблетки за пациенти с телесно тегло най-малко 14 kg до под 25 kg. Бионаличността на долутегравир от филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки не е сравнима; затова те не трябва да се използват като директни заместители (вж. точка 5.2).

### *Пропуснати дози*

Ако пациентът пропусне доза Triumeq, той трябва да я приеме възможно най-скоро, освен ако следващата доза не трябва да се приеме в рамките на 4 часа. Ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на 4 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи обичайната схема на приложение.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Има ограничени налични данни за приложението на долутегравир, абакавир и ламивудин при пациенти на възраст на и над 65 години. Няма данни, че при пациенти в старческа възраст се налага приложение на различна доза в сравнение с по-младите възрастни пациенти (вж. точка 5.2). Препоръчва се особено внимание при тази възрастова група поради промени, свързани с възрастта, като намаляване на бъбречната функция и промяна на хематологичните показатели.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва приложение на Triumeq при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min (вж. точка 5.2). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Все пак експозицията на ламивудин е значително повишена при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min (вж. точка 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Няма клинични данни при пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен, затова не се препоръчва приложение на Triumeq, освен при доказана необходимост. При пациенти с чернодробно увреждане в лека степен (Child-Pugh score 5-6) е необходимо внимателно проследяване, включително проследяване на плазмените нива на абакавир, ако е възможно (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Triumeq при деца с телесно тегло по-малко от 14 kg все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

#### Перорално приложение

Triumeq може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на транспортера на органични катиони (ОСТ) 2, включително, но не само, фампридин (известен също като далфампридин; вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8)

Абакавир и долутегравир се свързват с риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8) и имат някои общи признаци, като треска и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Невъзможно е да се установи клинично дали дадена реакция на свръхчувствителност с Triumeq е причинена от абакавир или от долутегравир. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност по-често при абакавир, като някои от тях са били животозастрашаващи и в редки случаи с летален изход, при неправилното им овладяване. Рискът за поява на реакции на свръхчувствителност към абакавир е голям при пациенти, които са положителни за HLA-B\*5701 алел. С по-ниска честота са съобщавани реакции на свръхчувствителност към абакавир при пациенти, които не са носители на този алел.

По тази причина, винаги трябва да се спазва следното:

- Преди започване на терапия HLA-B\*5701 статусът винаги трябва да се документира.
- Никога не трябва да се започва лечение с Triumeq при пациенти с положителен HLA-B\*5701 статус, както и при пациенти с отрицателен HLA-B\*5701 статус, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност при предшестващо лечение с абакавир.
- Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, **Triumeq трябва да се спре без отлагане**, дори при отсъствие на HLA-B\*5701 алел. Забавянето на спирането на лечението с Triumeq, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща реакция. Трябва да се проследява клиничното състояние, включително нивата на чернодробните аминотрансфери и билирубина.
- След спиране на лечението с Triumeq поради подозирана реакция на свръхчувствителност, **никога не трябва да се започва отново лечение с Triumeq или с друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир или долутегравир.**
- Повторно започване на лечението с лекарства, съдържащи абакавир след подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир може да доведе до бързо възвръщане на симптомите в рамките на часове. Това повторение обикновено е по-тежко от първоначалната проява и може да включва животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане и смърт.
- С оглед да се избегне повторното започване на лечение с абакавир и долутегравир, пациентите, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност трябва да бъдат инструктирани да изхвърлят останалите им количества от Triumeq таблетки.

##### Клинично описание на реакциите на свръхчувствителност

При <1% от пациентите, лекувани с долутегравир в клинични проучвания, са съобщени реакции на свръхчувствителност. Тези реакции се характеризират с обрив, конституционални находки и, понякога, органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции.

Реакциите на свръхчувствителност към абакавир са добре охарактеризирани по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговото проследяване. Симптомите обикновено се появяват през първите шест седмици (медиана на времето на поява 11 дни) след започване на лечението с абакавир, **въпреки че тези реакции могат да настъпят по всяко време след започване на терапията.**

Почти всички реакции на свръхчувствителност към абакавир включват треска и/или обрив. Други признаци и симптоми, които са наблюдавани като част от реакцията на свръхчувствителност към абакавир са описани подробно в точка 4.8 (Описание на избрани нежелани реакции), включително дихателни и стомашно-чревни симптоми. Важно е, че тези симптоми **могат да доведат до объркване на диагнозата на реакциите на свръхчувствителност с респираторно заболяване (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит**. Симптомите, свързани с тази реакция на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията и **могат да бъдат животозастрашаващи**. Тези симптоми обикновено отшумяват след прекъсване на лечението с абакавир.

Пациенти, които са спрели лечението с абакавир поради причини, различни от симптоми на реакция на свръхчувствителност, рядко са имали животозастрашаващи реакции в рамките на часове след повторно започване на терапията с абакавир (вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции). Повторното започване на лечението с абакавир при тези пациенти трябва да се осъществи в условия, където е налична медицинска помощ.

### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите и теглото в някои случаи има доказателства за ефект, свързан с лечението. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените ръководства за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

### Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Trimeq не са установени при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания. Trimeq не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациентите със съществуваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и те трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

### Пациенти с хроничен хепатит В или С

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално летални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, трябва да се има предвид и съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Trimeq съдържа ламивудин, който е активен срещу хепатит В. Абакавир и долутегравир нямат такава активност. Обикновено монотерапия с ламивудин не се смята за достатъчно лечение при хепатит В, тъй като рискът от развитие на резистентност при хепатит В е голям. Ако Trimeq се използва при пациенти, които са коинфектирани с хепатит В, обикновено е необходимо допълнително антивирусно средство. Трябва да се направи справка със съответните ръководства за лечение.

Ако приемът на Trimeq се прекъсне при пациенти, коинфектирани с хепатит В вирус, се препоръчва периодично проследяване на функционалните чернодробни тестове и на маркерите за HBV репликация, тъй като спирането на приема на ламивудин може да доведе до силна екзацербация на хепатита.

### Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност в момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или резидуални опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични заболявания или влошаване на симптомите. Типично е такива реакции да се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана РСР). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); съобщаваното време до началото им обаче варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

При някои пациенти, с коинфекция с хепатит В и/или С, при започване на терапия с долутегравир е наблюдавано повишаване на биохимичните чернодробни показатели във връзка със синдрома на имунно възстановяване. Препоръчва се проследяване на чернодробните биохимични показатели при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С (вж. „Пациенти с хроничен хепатит В или С” по-горе в тази точка и точка 4.8).

### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са имали експозиция на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези реакции често са били преходни. Има редки съобщения за някои неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било с експозиция на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

### Сърдечносъдови събития

Въпреки че наличните данни от клинични и обсервационни проучвания с абакавир показват несъответствия между резултатите, няколко проучвания предполагат повишен риск от сърдечносъдови събития (особено инфаркт на миокарда) при пациенти, лекувани с абакавир. Затова, когато се предписва Trineq, трябва да се предприемат мерки за свеждане до минимум на всички модифицируеми рискови фактори (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия). Освен това за лечението на пациенти, които са с висок сърдечносъдов риск, трябва да се обмислят терапевтични възможности, алтернативни на схемата, включваща абакавир.

### Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ, въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, бисфосфонати, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

## Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че приемът на Trіumeq или други антиретровирусни продукти не води до излекуване на HIV инфекцията и че те могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова, пациентите трябва да останат под редовно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на асоциираните с HIV инфекцията заболявания.

## Приложение при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min, приемащи Trіumeq, може да има 1,6 до 3,3 пъти по-висока експозиция на ламивудин (AUC) в сравнение с пациенти с креатининов клирънс  $\geq 50$  ml/min. Няма данни относно безопасността от рандомизирани, контролирани изпитвания, сравняващи Trіumeq с отделните му съставки при пациенти с креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min, които получават ламивудин с адаптирана доза. В оригиналното изпитване за разрешаване за употреба на ламивудин в комбинация със зидовудин по-високата експозиция на ламивудин е била свързана с по-висока честота на хематологична токсичност (неутропения и анемия), въпреки че прекратяване поради неутропения или анемия се е наложило при <1% от участниците за всяка от тях. Може да възникнат други свързани с ламивудин нежелани събития (като стомашно-чревни и чернодробни нарушения).

Пациенти с постоянен креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min, които получават Trіumeq, трябва да бъдат проследявани за свързани с ламивудина нежелани събития, особено хематологична токсичност. Ако се развие нова или се влоши съществуваща неутропения или анемия, корекция на дозата на ламивудин е показана според продуктовата информация на лекарствения продукт, като тази корекция на дозата не може да се постигне с Trіumeq. Приемът на Trіumeq трябва да се прекрати и отделните съставки трябва да се използват за изграждане на схемата на лечение.

## Лекарствена резистентност

Употребата на Trіumeq не се препоръчва при пациенти с резистентност към интегразни инхибитори, тъй като препоръчителната доза на долутегравир е 50 mg два пъти дневно за възрастни пациенти с резистентност към интегразни инхибитори и няма достатъчно данни, за да се препоръча доза на долутегравир при юноши, деца и кърмачета с резистентност към интегразни инхибитори.

## Лекарствени взаимодействия

Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион, етравирин (без „усилени“ протеазни инхибитори), ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир (вж. точка 4.5).

Trіumeq не трябва да се прилага едновременно с антиациди, съдържащи поливалентни катиони. Препоръчва се Trіumeq да се прилага 2 часа преди или 6 часа след тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Когато Trіumeq се приема с храна, той може да се приема по едно и също време с хранителни добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий. Ако Trіumeq се приема на гладно, хранителни добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, се препоръчва да се приемат 2 часа след или 6 часа преди Trіumeq (вж. точка 4.5).

Долутегравир повишава концентрациите на метформин. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременното приложение на долутегравир с метформин, за поддържане на гликемичния контрол (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е от значение да се проследява бъбречната функция при съпътстващо

лечение с долутегравир. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (стадий 3а, креатининов клирънс [CrCl] 45–59 ml/min) и се препоръчва повишено внимание. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

Не се препоръчва комбинацията от ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.5).

Триумеф не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи долутегравир, абакавир, ламивудин или емтрицитабин, освен в случаите, когато е показано коригиране на дозата на долутегравир поради лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5).

#### Помощни вещества

Триумеф съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Триумеф съдържа долутегравир, абакавир и ламивудин, затова установените за тях индивидуални взаимодействия, се отнасят и за Триумеф. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия между долутегравир, абакавир и ламивудин.

#### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на долутегравир, абакавир и ламивудин

Долутегравир се елиминира главно чрез метаболизъм от уридин дифосфат глюкуронил трансфераза (UGT) 1A1. Долутегравир, също така, е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Р-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Едновременното приложение на Триумеф с други лекарствени продукти, които инхибират UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp, следователно може да повиши плазмената концентрация на долутегравир. Лекарствени продукти, които индуцират тези ензими или транспортери, могат да намалят плазмените концентрации на долутегравир и да намалят терапевтичния ефект на долутегравир (вж. Таблица 1).

Абсорбцията на долутегравир се намалява от някои антиацидни лекарствени продукти (вж. Таблица 1).

Абакавир се метаболизира от UGT (UGT2B7) и алкохол дехидрогеназата; едновременното приложение на индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин и фенитоин) или инхибитори (напр. валпроева киселина) на UGT ензими или на средства, които се елиминират чрез алкохол дехидрогеназата може да повлияе експозицията на абакавир.

Ламивудин се елиминира чрез бъбреците. Активната бъбречна секреция на ламивудин в урината се медира от OAT2 и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion transporters, MATE1 и MATE2-K). Показано е обаче, че триметоприм (инхибитор на тези лекарствени транспортери) повишава плазмените концентрации на ламивудин; полученото повишаване не е от клинично значение (вж. Таблица 1). Долутегравир е OAT2 и MATE1 инхибитор. Въз основа на анализ от кръстосано проучване обаче, концентрациите на ламивудин са подобни със или без едновременно приложение на долутегравир, което показва, че долутегравир няма ефект върху експозицията на ламивудин *in vivo*. Ламивудин е също субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OAT1. Тъй като елиминирането чрез черния дроб има малка роля при клирънса на ламивудин, лекарствени взаимодействия, дължащи се на инхибиране на OAT1, е малко вероятно да са от клинично значение.

Въпреки че абакавир и ламивудин са субстрати на BCRP и P-gp *in vitro*, поради високата абсолютна бионаличност на абакавир и ламивудин (вж. точка 5.2), е малко вероятно



инхибиторите на тези ефлуксни транспортери да доведат до клинично значимо влияние върху концентрациите на абакавир или ламивудин.

#### Ефект на долутегравир, абакавир и ламивудин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

*In vivo* долутегравир няма ефект върху мидазолам, тестов субстрат на CYP3A4. Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на някой основен ензим или транспортер като CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (за повече информация вижте точка 5.2).

*In vitro* долутегравир инхибира бъбречните транспортери OAT2 и MATE1. *In vivo* е наблюдавано намаление на креатининовия клирънс с 10-14% (секреторната фракция е зависима от транспорта с OAT2 и MATE1). *In vivo* долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, чиято екскреция е зависима от OAT2 и/или MATE1 (напр. фампридин [известен също като далфампридин], метформин) (вж. Таблица 1).

*In vitro* долутегравир инхибира бъбречните ъптейк транспортери на органични аниони (organic anion transporters, OAT)1 и OAT3. Въз основа на липсата на ефект върху *in vivo* фармакокинетиката на OAT субстрата тенофовир, *in vivo* инхибиране на OAT1 е малко вероятно. Не е проучено инхибирането на OAT3 *in vivo*. Долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OAT3.

*In vitro* абакавир показва потенциал да инхибира CYP1A1 и ограничен потенциал за инхибиране на метаболизма, медиран от CYP3A4. Абакавир е инхибитор на MATE1; клиничните последиствия от това не са известни.

*In vitro* ламивудин е инхибитор на OAT1 и OAT2; клиничните последиствия от това не са известни.

Установените и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изброени в Таблица 1.

#### Таблица на лекарствените взаимодействия

Взаимодействията между долутегравир, абакавир, ламивудин и едновременно приложени лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 (повишаването е означено с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна с “↔”, площта под кривата концентрация-време с “AUC”, максималната наблюдавана концентрация с “C<sub>max</sub>”, концентрацията в края на дозовия интервал с “C<sub>t</sub>”). Таблицата не се счита за изчерпателна, но представя проучваните класове.

Таблица 1: Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременното приложение
<b>Антиретровирусни лекарствени продукти</b>		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори / Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C<sub>max</sub> ↓ 52% C<sub>t</sub> ↓ 88%</p> <p>Етравирин ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)</p>	Етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори намалява плазмената концентрация на долутегравир. Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при пациенти, приемащи етравирин без „усилени“ протеазни инхибитори. Тъй като Truimeq е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приеме допълнителна таблетка от 50 mg долутегравир, приблизително 12 часа след Truimeq, за продължителността на едновременното приложение с етравирин без „усилени“ протеазен инхибитор (за това коригиране на дозата е налично отделно лекарство, съдържащо долутегравир, вж. точка 4.2).
Лопинавир+ритонавир+етравирин/ Долутегравир	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C<sub>max</sub> ↑ 7% C<sub>t</sub> ↑ 28%</p> <p>Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔</p>	Не е необходимо коригиране на дозата.
Дарунавир+ритонавир+етравирин/ Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C<sub>max</sub> ↓ 12% C<sub>t</sub> ↓ 36%</p> <p>Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔</p>	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ефавиренц/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C<sub>max</sub> ↓ 39% C<sub>t</sub> ↓ 75%</p> <p>Ефавиренц ↔ (исторически контроли) (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)</p>	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с ефавиренц. Тъй като Truimeq е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приеме допълнителна таблетка от 50 mg долутегравир, приблизително 12 часа след Truimeq, за продължителността на едновременното приложение с ефавиренц (за това коригиране на дозата е налично отделно

		лекарство, съдържащо долутегравир, вж. точка 4.2).
Невирапин/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се намаляване на експозицията, подобно на това, наблюдавано при ефавиренц, поради индукция)	Едновременното приложение с невирапин може да намали плазмената концентрация на долутегравир поради ензимна индукция и не е проучвано. Ефектът на невирапин върху експозицията на долутегравир вероятно е подобен или по-слаб от този на ефавиренц. Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с невирапин. Тъй като Truimeq е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приеме допълнителна таблетка от 50 mg долутегравир, приблизително 12 часа след Truimeq, за продължителността на едновременното приложение с невирапин (за това коригиране на дозата е налично отделно лекарство, съдържащо долутегравир, вж. точка 4.2).
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>t</sub> ↑ 22% Рилпивирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>t</sub> ↓ 8% Тенофовир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата, когато Truimeq се комбинира с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.
Емтрицитабин, диданозин, ставудин, зидовудин	Взаимодействието не е проучено	Truimeq не се препоръчва за приложение в комбинация с продукти, съдържащи емтрицитабин, тъй като ламивудин (в Truimeq) и емтрицитабин са цитидинови аналози (т.е. риск за вълтреклетъчни взаимодействия, (вж. точка 4.4))

<i>Протеазни инхибитори</i>		
Атазанавир/Долутеграви́р	<p>Долутеграви́р ↑  AUC ↑ 91%  C<sub>max</sub> ↑ 50%  C<sub>τ</sub> ↑ 180%</p> <p>Атазанавир ↔  (исторически контроли)  (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)</p>	Не е необходимо коригиране на дозата.
Атазанавир+ритонави́р/ Долутеграви́р	<p>Долутеграви́р ↑  AUC ↑ 62%  C<sub>max</sub> ↑ 34%  C<sub>τ</sub> ↑ 121%</p> <p>Атазанавир ↔  Ритонави́р ↔</p>	Не е необходимо коригиране на дозата.
Типранавир+ритонави́р/ Долутеграви́р	<p>Долутеграви́р ↓  AUC ↓ 59%  C<sub>max</sub> ↓ 47%  C<sub>τ</sub> ↓ 76%</p> <p>Типранавир ↔  Ритонави́р ↔  (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)</p>	Препоръчителната доза долутеграви́р е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с типранавир/ритонави́р. Тъй като Triumeq е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приеме допълнителна таблетка от 50 mg долутеграви́р, приблизително 12 часа след Triumeq, за продължителността на едновременното приложение с типранавир/ритонави́р (за това коригиране на дозата е налично отделно лекарство, съдържащо долутеграви́р, вж. точка 4.2).
Фозампренави́р+ритонави́р/ Долутеграви́р	<p>Долутеграви́р ↓  AUC ↓ 35%  C<sub>max</sub> ↓ 24%  C<sub>τ</sub> ↓ 49%</p> <p>Фозампренави́р ↔  Ритонави́р ↔  (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)</p>	В проучвания фаза III фозампренави́р/ритонави́р намалява концентрацията на долутеграви́р, но въз основа на ограничени данни, не води до понижена ефикасност. Не е необходимо коригиране на дозата.
Лопинави́р+ритонави́р/ Долутеграви́р	<p>Долутеграви́р ↔  AUC ↓ 4%  C<sub>max</sub> ↔ 0%  C<sub>24</sub> ↓ 6%</p> <p>Лопинави́р ↔  Ритонави́р ↔</p>	Не е необходимо коригиране на дозата.
Лопинави́р+ритонави́р/ Абакави́р	<p>Абакави́р  AUC ↓ 32%</p>	

Дарунавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>t</sub> ↓ 38%  Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Други антивирусни средства</b>		
Даклатасвир/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>t</sub> ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не променя плазмената концентрация на долутегравир в клинично значима степен. Долутегравир не променя плазмената концентрация на даклатасвир. Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Антиинфекционни продукти</b>		
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Абакавир  Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 mg/800 mg веднъж дневно за 5 дни/300 mg единична доза)	Взаимодействието не е проучено.  Ламивудин: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Триметоприм: AUC ↔  Сулфаметоксазол: AUC ↔  (инхибиране на транспортера на органични катиони)	Не е необходимо коригиране на дозата на Truemeq, освен ако пациентът има бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).
<b>Антимикробактериални средства</b>		
Рифампицин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>t</sub> ↓ 72% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с рифампицин. Тъй като Truemeq е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приеме допълнителна таблетка от 50 mg долутегравир, приблизително 12 часа след Truemeq, за продължителността на едновременното приложение с рифампицин (за това коригиране на дозата е налично отделно лекарство, съдържащо долутегравир, вж. точка 4.2).

Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Антиконвулсанти</b>		
Карбамазепин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с карбамазепин. Тъй като Trimeq е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приеме допълнителна таблетка от 50 mg долутегравир, приблизително 12 часа след Trimeq, за продължителността на едновременното приложение с карбамазепин (за това коригиране на дозата е налично отделно лекарство, съдържащо долутегравир, вж. точка 4.2).
Фенобарбитал/Долутегравир Фенитоин/Долутегравир Окскарбазепин/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучвано, очаква се понижаване поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с тези метаболитни индуктори. Тъй като Trimeq е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приеме допълнителна таблетка от 50 mg долутегравир, приблизително 12 часа след Trimeq, за продължителността на едновременното приложение с тези метаболитни индуктори (за това коригиране на дозата е налично отделно лекарство, съдържащо долутегравир, вж. точка 4.2).
<b>Антихистамини (Антагонисти на H2 хистаминовите рецептори)</b>		
Ранитидин	Взаимодействието не е проучено.  Няма вероятност за клинично значимо взаимодействие.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Циметидин	Взаимодействието не е проучено.  Няма вероятност за клинично значимо взаимодействие.	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Цитотоксични средства</b>		
Кладрибин/Ламивудин	Взаимодействието не е проучено.  <i>In vitro</i> ламивудин инхибира	Не се препоръчва съпътстващо приложение на Trimeq и кладрибин (вж. точка 4.4).

	вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин, което води до възможен риск от загуба на ефикасност на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични находки също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин.	
<b>Опиоиди</b>		
Метадон/Абакавир (40 до 90 mg веднъж дневно за 14 дни/600 mg единична доза, последвана от 600 mg два пъти дневно за 14 дни)	Абакавир: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Метадон: CL/F ↑22%	При по-голяма част от пациентите вероятно не е необходимо коригиране на дозата на метадон; понякога може да се наложи обратно титриране на дозата на метадона.
<b>Ретиноиди</b>		
Ретиноидни съединения (напр. Изотретиноин)	Взаимодействието не е проучено.  Възможно е взаимодействие, поради общия път на елиминиране чрез алкохол дехидрогеназа (за абакавир).	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
<b>Други</b>		
<i>Алкохол</i>		
Етанол/Долутегравир Етанол/Ламивудин  Етанол/Абакавир (0,7 g/kg единична доза/ 600 mg единична доза)	Взаимодействието не е проучено (инхибиране на алкохол дехидрогеназата)  Абакавир: AUC ↑ 41% Етанол: AUC ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Сорбитол</i>		
Разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg  Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Когато е възможно трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Triumeq с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато продължително

		едновременно приложение не може да се избегне, трябва да се обмисли по-често проследяване на вирусния товар на HIV-1.
<i>Блокери на калиевите канали</i>		
Фампридин (известен също като далфампридин)/Долутегравир	Фампридин ↑	Едновременното приложение на долутегравир има потенциал да причини припадъци поради повишена плазмена концентрация на фампридин чрез инхибиране на транспортера OCT2; едновременното приложение не е проучено. Едновременното приложение на фампридин с Trimeq е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Антиациди и хранителни добавки</i>		
Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий, трябва да се приемат по различно време от приложението на Trimeq (минимум 2 часа след или 6 часа преди приема на Trimeq).
Добавки, съдържащи калций/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	- Когато се приемат с храна, Trimeq и добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, могат да се приемат по едно и също време. - Ако Trimeq се приема на гладно, такива добавки трябва да се приемат минимум 2 часа след или 6 часа преди приема на Trimeq.
Добавки, съдържащи желязо/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Посочените намаления на експозицията на долутегравир се наблюдават при приема на долутегравир и тези добавки на гладно. В нахранено състояние промените в експозицията след прием заедно с добавки с калций или желязо, са модифицирани от хранителния ефект, което води до експозиция, подобна на тази, получена с долутегравир, приет на гладно.
Мултивитамици (съдържащи калций, желязо и магнезий)/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Кортикостероиди</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Не е необходимо коригиране на дозата.



<i>Антидиабетни средства</i>		
Метформин/Долутегравир	<p>Метформин ↑ Долутегравир ↔ При едновременно приложение с долутегравир 50 mg веднъж дневно: Метформин AUC ↑ 79% C<sub>max</sub> ↑ 66%</p> <p>При едновременно приложение с долутегравир 50 mg два пъти дневно: Метформин AUC ↑ 145 % C<sub>max</sub> ↑ 111%</p>	<p>За да се поддържа гликемичен контрол, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременно приложение на долутегравир с метформин. При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при едновременно приложение с долутегравир, заради повишения риск от лактатна ацидоза при тези пациенти, поради повишената концентрация на метформин (точка 4.4).</p>
<i>Растителни лекарствени продукти</i>		
Жълт кантарион/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се понижение, поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)</p>	<p>Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с жълт кантарион. Тъй като Triumeq е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приеме допълнителна таблетка от 50 mg долутегравир, приблизително 12 часа след Triumeq, за продължителността на едновременното приложение с жълт кантарион (за това коригиране на дозата е налично отделно лекарство, съдържащо долутегравир, вж. точка 4.2).</p>
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинилестрадиол (ЕЕ) и Норгестромин (NGMN)/Долутегравир	<p>Ефект на долутегравир: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C<sub>max</sub> ↓ 1%</p> <p>Ефект на долутегравир: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↓ 11%</p>	<p>Долутегравир няма фармакодинамичен ефект върху лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона. Не е необходимо коригиране на дозата на пероралните контрацептиви при едновременно приложение с Triumeq.</p>
<i>Антихипертензивни лекарства</i>		
Риоцигуат/Абакавир	<p>Риоцигуат ↑ Абакавир инхибира CYP1A1 <i>in vitro</i>. Съпътстващото приложение на единична доза риоцигуат (0,5 mg) при пациенти с ХИВ, приемащи Triumeq, води до</p>	<p>Може да се наложи намаляване на дозата на риоцигуат. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на риоцигуат за препоръки за дозиране.</p>

	приблизително три пъти по-висока $AUC_{(0-\infty)}$ на риоцигуат в сравнение с историческа $AUC_{(0-\infty)}$ на риоцигуат, съобщена при здрави участници.	
--	--	--

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани относно потенциалния риск от дефекти на невралната тръба при долутегравир (едно от активните вещества в Trimeq, вж. по-долу), включително обмисляне на ефективни методи за контрацепция.

Ако жената планира бременност, с нея трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с Trimeq.

### Бременност

Опитът при хора от проведено в Ботсвана проучване с проследяване на изхода от бременността показва малко увеличение на дефектите на невралната тръба; 7 случая на 3 591 раждания (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) от майки на долутегравир-съдържащи схеми към момента на зачеване, в сравнение с 21 случая на 19 361 раждания (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) при жени с експозиция на схеми без долутегравир към момента на зачеване.

Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5 до 1 случай на 1 000 живородени (0,05 - 0,1%). Повечето дефекти на невралната тръба възникват през първите 4 седмици от ембрионалното развитие след зачеването (приблизително 6 седмици след последната менструация). Ако се потвърди бременност през първия триместър, докато се провежда лечение с Trimeq, с пациентката трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с Trimeq спрямо преминаването към друга антиретровирусна схема, като се вземат предвид гестационната възраст и критичният времеви период за развитие на дефекти на невралната тръба.

Данните, анализирани от регистъра на бременност при антиретровирусно лечение, не показват повишен риск от големи вродени дефекти при повече от 600 жени с експозиция на долутегравир по време на бременността, но понастоящем не са достатъчни за определяне на риска от дефекти на невралната тръба.

В проучвания за репродуктивна токсичност при животни с долутегравир не са установени нежелани резултати по отношение на развитието, включително дефекти на невралната тръба (вж. точка 5.3).

Изходът на повече от 1 000 случая на бременност при експозиция на долутегравир през втория и третия триместър от бременността не показва данни за повишен риск от токсичност за плода и новороденото. Trimeq може да се използва през втория и третия триместър на бременността, когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Долутегравир преминава през плацентата при хора. При бременни жени, инфектирани с HIV, медианата на концентрацията на долутегравир в пъпната връв на фетуса е приблизително 1,3 пъти по-висока в сравнение с плазмената му концентрация в периферната кръв на майката.

Няма достатъчна информация за ефектите на долутегравир върху новородените.

Относно ламивудин, голям обем данни (за изхода на повече от 5 200 случая на бременност с експозиция през първия триместър) не показват малформативна токсичност. Неполям обем данни (за изхода на повече от 1 200 случая на бременност с експозиция през първия триместър) не показват малформативна токсичност за абакавир.

Абакавир и ламивудин могат да инхибират клетъчната ДНК репликация, като абакавир показва канцерогенност при животински модели (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези находки не е известна.

#### *Митохондриална дисфункция*

В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни кърмачета с експозиция на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

#### Кърмене

Малко количество долутегравир се екскретира в кърмата (установената медиана на съотношението кърма/плазма на майката за долутегравир е 0,033). Няма достатъчна информация за ефектите на долутегравир при новородени/кърмачета.

Абакавир и неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове в период на лактация. Абакавир също така се екскретира в кърмата.

Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на абакавир и ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравир, абакавир или ламивудин върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на долутегравир, абакавир или ламивудин върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тримеф не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с долутегравир са съобщавани случаи на замаяност. При оценка на способността за шофиране или работа с машини трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на Тримеф.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с долутегравир и абакавир/ламивудин, са гадене (12%), безсъние (7%), замаяност (6%) и главоболие (6%).

Много от нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, настъпват често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, сънливост, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. По тази причина, пациенти с някои от тези симптоми трябва внимателно да се оценяват за наличие на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, при които свръхчувствителност към абакавир не може да бъде изключена. В такива случаи приемът на лекарствени продукти, съдържащи абакавир трябва да се преустанови окончателно.

Най-тежката нежелана реакция, свързана с лечението с долутегравир и абакавир/ламивудин, наблюдавана при отделни пациенти, е реакция на свръхчувствителност, която включва обрив и тежки чернодробни ефекти (вж. точка 4.4 и Описание на избрани нежелани реакции в тази точка).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции на активните вещества, съдържащи се в Tgumeq, от клинично проучване и от постмаркетингов опит са изброени в Таблица 2 по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции, свързани с комбинацията от долутегравир + абакавир/ламивудин в анализ на сборни данни от: клинични проучвания Фаза IIb до Фаза IIIb или постмаркетингов опит; и нежелани реакции от лечението с долутегравир, абакавир и ламивудин от клинични проучвания и постмаркетингов опит, при употреба с други антиретровирусни средства

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	
Нечести:	неутропения <sup>1</sup> , анемия <sup>1</sup> , тромбоцитопения <sup>1</sup>
Много редки:	чиста аплазия на червените кръвни клетки <sup>1</sup>
<i>Нарушения на имунната система:</i>	
Чести:	свръхчувствителност (вж. точка 4.4)
Нечести:	синдром на имунна реактивация (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Чести:	анорексия <sup>1</sup>
Нечести:	хипертриглицеридемия, хипергликемия
Много редки:	лактатна ацидоза <sup>1</sup>
<i>Психични нарушения:</i>	
Много чести:	безсъние
Чести:	необичайни сънища, депресия, тревожност <sup>1</sup> , кошмари, смущения в съня

Нечести:	суицидни мисли или опит за самоубийство (особено при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване), пристъп на паника
Редки	извършено самоубийство (по-специално при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване)
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	главоболие
Чести:	замаяност, сънливост, летаргия <sup>1</sup>
Много редки:	периферна невропатия <sup>1</sup> , парестезия <sup>1</sup>
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	
Чести:	кашлица <sup>1</sup> , симптоми от страна на носа <sup>1</sup>
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	гадене, диария
Чести:	повръщане, флатуленция, коремна болка, болка в горната коремна област, подуване на корема, коремен дискомфорт, гастро-езофагеална рефлуксна болест, диспепсия
Редки:	панкреатит <sup>1</sup>
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишаване на нивата на аланин аминотрансфераза (ALAT) и/или аспартат аминотрансфераза (ASAT)
Нечести:	хепатит
Редки:	остра чернодробна недостатъчност <sup>1</sup> , повишен билирубин <sup>2</sup>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	обрив, сърбеж, алопеция <sup>1</sup>
Много редки:	мултиформен еритем <sup>1</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>1</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>1</sup>
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	артралгия <sup>1</sup> , мускулни нарушения <sup>1</sup> (включително миалгия <sup>1</sup> )
Редки:	рабдомиолиза <sup>1</sup>
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	умора
Чести:	астения, повишена температура <sup>1</sup> , неразположение <sup>1</sup>
<i>Изследвания:</i>	
Чести:	повишаване на нивата на креатин фосфокиназата, повишено тегло
Редки:	повишаване на нивата на амилазата <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Тази нежелана реакция е установена в клинични проучвания или от постмаркетингов опит с долутегравир, абакавир или ламивудин при употреба с други антиретровирусни средства, или от постмаркетингов опит с Trimeq. <sup>2</sup> В комбинация с повишени трансaminaзи.	

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Реакции на свръхчувствителност*

Абакавир и долутегравир се свързват с риск от реакции на свръхчувствителност, които са наблюдавани по-често при абакавир. Реакцията на свръхчувствителност, наблюдавана за всеки от лекарствените продукти (описани по-долу) има някои общи признаци като повишена температура и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Времето до поява е обикновено 10-14 дни за реакции, свързани с абакавир и долутегравир, въпреки че реакциите към абакавир могат да настъпят по всяко време в хода на терапията. Лечението с Triumeq трябва да се спре без отлагане ако реакцията на свръхчувствителност не може да се изключи поради клинични причини и терапията с Triumeq или други продукти, съдържащи абакавир или долутегравир никога не трябва да се започва отново. Моля, имайте предвид точка 4.4 за повече подробности относно лечението на пациента в случай на подозирана реакция на свръхчувствителност към Triumeq.

### Свръхчувствителност към долутегравир

Симптомите включват обрив, конституционални симптоми и понякога органна дисфункция, включително тежки реакции от страна на черния дроб.

### Свръхчувствителност към абакавир

Признаците и симптомите на реакцията на свръхчувствителност са изброени по-долу. Те са установени от клинични проучвания или постмаркетингово наблюдение. Реакциите, които са съобщени при най-малко 10% от пациентите с реакция на свръхчувствителност са с удебелен текст.

Почти всички пациенти, развиващи реакции на свръхчувствителност, като част от синдрома имат повишена температура и/или обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален), все пак реакции са настъпвали и без обрив или повишена температура. Други ключови симптоми включват стомашно-чревни, респираторни или конституционални симптоми като сънливост и неразположение.

Кожа	<b>Обрив</b> (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
Стомашно-чревен тракт	<b>Гадене, повръщане, диария, коремна болка</b> , язви в устата
Респираторен тракт	<b>Диспнея, кашлица</b> , възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
Разни	<b>Повишена температура, летаргия, неразположение</b> , оток, лимфаденопатия, хипотензия, конюнктивит, анафилаксия
Неврологични/Психиатрични	<b>Главоболие</b> , парестезия
Хематологични	Лимфопения
Черен дроб/панкреас	<b>Повишени стойности на чернодробните ензими</b> , хепатит, чернодробна недостатъчност
Мускулно-скелетни	<b>Миалгия</b> , рядко миозит, артралгия, повишени нива на креатин фосфокиназата
Урологични	Повишени нива на креатинин, бъбречна недостатъчност

Симптомите, свързани с реакцията на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията и може да са животозастрашаващи и в редки случаи са с летален изход.

Възобновяване на лечението с абакавир след реакция на свръхчувствителност води до ново

бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява на реакция на свръхчувствителност, симптомите обикновено са по-тежко изяви от първоначалните и могат да включват животозастрашаваща хипотония и смърт. Подобни реакции са настъпвали рядко, след възобновяване на лечението с абакавир при пациенти, които са имали само един от ключовите симптоми на свръхчувствителност (вж. горе) преди спирането на лечението с абакавир; и в много редки случаи също са наблюдавани при пациенти, които са възобновили терапията без предхождащи симптоми на реакция на свръхчувствителност (т.е. пациенти, които в миналото са имали поносимост към абакавир).

#### *Метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

#### *Остеонекроза*

Съобщавани са случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

#### *Синдром на имунна реактивация*

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на КАРТ може да се появи възпалителна реакция в следствие на асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Промени в лабораторните биохимични показатели

Повишаване на серумния креатинин настъпва през първата седмица от лечението с долутегравир и стойностите остават стабилни за 96 седмици. В проучването SINGLE средна промяна от 12,6  $\mu\text{mol/l}$  от изходно ниво е наблюдавана след 96 седмици на лечение. Тези промени не се смятат за клинично значими, тъй като не показват промяна в скоростта на гломерулна филтрация.

При лечение с долутегравир е съобщено асимптоматично повишаване на креатин фосфокиназата, основно свързано с физическо усилие.

#### Коинфекция с хепатит В или С

При проучвания Фаза III с долутегравир, пациентите с коинфекция с хепатит В и/или С са допуснати до включване, при положение че изходните стойности на чернодробните биохимични показатели не надвишават 5 пъти горната граница на нормата. Като цяло, профилът на безопасност при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, е сходен с този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или С, въпреки че честотата на отклонения в АСАТ и АЛАТ е по-висока в подгрупата с коинфекция с хепатит В и/или С за всички групи на лечение.

#### Педиатрична популация

Липсват данни от клинични проучвания за ефектите на Trimeq в педиатричната популация. Отделните компоненти са проучвани при кърмачета, деца и юноши.

Въз основа на наличните данни за долутегравир в комбинация с други антиретровирусни средства за лечение на кърмачета, деца и юноши не са установени допълнителни проблеми с безопасността освен тези, наблюдавани при възрастната популация.

Самостоятелните лекарствени продукти на абакавир и ламивудин са изследвани поотделно и като двойна нуклеозидна основна терапия, в комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с антиретровирусна терапия

педиатрични пациенти, инфектирани с HIV (наличните данни за употребата на абакавир и ламивудин при кърмачета, по-малки от три месеца са ограничени). Няма допълнителни видове нежелани реакции, освен тези, характерни за възрастната популация.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

Не са установени специфични симптоми или признаци след остро предозиране с долутегравир, абакавир или ламивудин, освен тези, изброени като нежелани реакции.

Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такъв. Няма специфично лечение при предозиране с Trimeq. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо проследяване. Тъй като ламивудин се диализира, може да се използва продължителна хемодиализа за лечение на предозиране, въпреки че това не е проучено. Не е известно дали абакавир може да се отстрани чрез перитонеална диализа или чрез хемодиализа. Тъй като долутегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстрани в значима степен чрез диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR13

#### Механизъм на действие

Долутегравир инхибира HIV интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), който е основен за цикъла на репликация на HIV.

Абакавир и ламивудин са мощни селективни инхибитори на HIV-1 и HIV-2. Абакавир и ламивудин се метаболизират последователно от вътреклетъчните кинази до съответните им 5'-трифосфати (ТФ), които са активните части с удължен вътреклетъчен полуживот, което подкрепя еднократно дневно прилагане (вж. точка 5.2). Ламивудин-ТФ (аналог за цитидин) и карбовир-ТФ (активната трифосфатна форма на абакавир, аналог за гуанозин) са субстрати и конкурентни инхибитори на обратната транскриптаза на HIV. Тяхното основно антивирусно действие е чрез включване на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до нейното прекъсване. Трифосфатите на абакавир и ламивудин проявяват значително по-слаб афинитет към ДНК полимеразите на клетката-гостоприемник.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Антивирусна активност in vitro*

Долутегравир, абакавир и ламивудин са показали, че инхибират репликацията на лабораторни щамове и клинични изолати на HIV в различни типове клетки, включително трансформирани Т-клетъчни линии, клетъчни линии на моноцити/макрофаги и първични култури от активирани мононуклеарни клетки от периферна кръв и моноцити/макрофаги. Необходимата концентрация



на активното вещество за повлияване на вирусната репликация с 50% (IC<sub>50</sub> - половината от максималната инхибиторна концентрация) е различна в зависимост от типа вирус и от типа на клетката гостоприемник.

IC<sub>50</sub> за долутегравир при различни лабораторни щамове, при използване на моноклеарни клетки от периферна кръв е 0,5 nM, а при използване на МТ-4 клетки е в граници 0,7-2 nM. Сходни IC<sub>50</sub> са наблюдавани за клинични изолати без някаква значима разлика между отделните подтипове. В панел от 24 HIV-1 изолата на монофилетични групи А, В, С, D, Е, F и G и група О, средната стойност на IC<sub>50</sub> е 0,2 nM (граници 0,02-2,14). Средната IC<sub>50</sub> за 3 HIV-2 изолата е 0,18 nM (граници 0,09-0,61).

Средната IC<sub>50</sub> стойност за абакавир срещу лабораторни щамове на HIV-1ПВ и HIV-1НХВ2 е от 1,4 до 5,8 μM. Медианата или средните стойности на IC<sub>50</sub> за ламивудин срещу лабораторни щамове на HIV-1 са в границите от 0,007 до 2,3 μM. Средната IC<sub>50</sub> срещу лабораторни щамове на HIV-2 (LAV2 и ЕНО) е в границите от 1,57 до 7,5 μM за абакавир и от 0,16 до 0,51 μM за ламивудин.

Стойностите на IC<sub>50</sub> на абакавир срещу HIV-1 група М подтипове (А-G) са в границите от 0,002 до 1,179 μM, срещу група О са от 0,022 до 1,21 μM, а срещу HIV-2 изолати са от 0,024 до 0,49 μM. В моноклеарни клетки от периферна кръв стойностите на IC<sub>50</sub> на ламивудин срещу HIV-1 подтипове (А-G) са в границите от 0,001 до 0,170 μM, срещу група О от 0,030 до 0,160 μM и срещу HIV-2 изолати от 0,002 до 0,20 μM.

HIV-1 изолати (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; и подтип С или CRF\_AC, n=13) от 37 нелекувани пациенти в Африка и Азия са били чувствителни на абакавир (промяна на IC<sub>50</sub> <2,5 пъти) и ламивудин (промяна на IC<sub>50</sub> <3,0 пъти), с изключение на два CRF02\_AG изолата с промяна от 2,9 и 3,4 пъти за абакавир. Изолати група О от пациенти, които не са лекувани с антиретровирусни средства, изследвани за активността на ламивудин, са били високо чувствителни.

Комбинацията на абакавир с ламивудин показва антивирусна активност при клетъчни култури срещу изолати, които не са подтип В и HIV-2 изолати, която е била еквивалентна на антивирусната активност срещу изолати подтип В.

#### *Антивирусна активност в комбинация с други антивирусни средства*

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с долутегравир и други проучвани антиретровирусни средства (ставудин, абакавир, ефавиренц, невирапин, лопинавир, ампренавир, енфувиртид, маравирок, адефовир и ралтегравир). В допълнение, рибавирин не показва забележим ефект върху активността на долутегравир.

Антивирусната активност на абакавир в клетъчна култура не се антагонизира в комбинация с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs) диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин или зидовудин, ненуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) невирапин или протеазния инхибитор (PI) ампренавир.

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

#### *Ефект на човешки серум*

В 100% човешки серум, средното изместване за активността на долутегравир е 75 пъти, което води до коригирана стойност за протеините на IC<sub>90</sub> 0,064 ug/ml. Проучванията *in vitro* относно свързването с плазмените протеини показват, че при терапевтични концентрации абакавир се свързва само в ниска до умерена степен (~49 %) с човешките плазмени протеини. Ламивудин проявява линейна фармакокинетика в терапевтичния дозов интервал и показва слабо свързване с плазмените протеини (по-малко от 36 %).

## Резистентност

### *Резистентност in vitro: (долутегравир)*

За проучване на развитието на резистентност *in vitro* е използван сериен пасаж. При използване на лабораторен щам HIV-1 по време на пасаж за период от 112 дни, селектираните мутации се появяват бавно със субституции на позиции S153Y и F. Тези мутации не са селектирани при пациенти, лекувани с долутегравир в клинични проучвания. При използване на щам NL432 са селектирани мутации E92Q (3-кратна промяна) и G193E (3-кратна промяна). Тези мутации са селектирани при пациенти с предшестваща резистентност към ралтегравир, които след това са лекувани с долутегравир (описани като вторични мутации за долутегравир).

В допълнителни опити за селектиране с клинични изолати на подтип В, и при петте изолата е наблюдавана мутация R263K (след 20 седмици и след това). При изолати подтип С (n=2) и A/G (n=2) е селектирана интегразна субституция R263K в един изолат и G118R в два изолата. R263K е съобщена при двама отделни пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, но нелекувани с интегразни инхибитори, с подтип В и подтип С в клиничната програма, но без ефекти върху чувствителността към долутегравир *in vitro*. G118R намалява чувствителността към долутегравир при място-насочени мутантни форми (10-кратна промяна), но не е установена при пациенти, приемащи долутегравир в програмата фаза III.

Първични мутации за ралтегравир/елвитегравир (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) не повлияват чувствителността към долутегравир *in vitro* като единични мутации. Когато мутации, определени като вторични мутации, свързани с интегразен инхибитор (за ралтегравир/елвитегравир) се включат към първични мутации (с изключение на Q148) в експерименти с място-насочени мутантни форми, чувствителността към долутегравир остава на същото или близко ниво до дивия тип. В случай на вируси с Q148 мутация, с нарастването на броя на вторичните мутации, се наблюдава повишаване на промяната в чувствителността на долутегравир. Ефектът от Q148-мутациите (H/R/K) също е в съответствие с *in vitro* пасажни експерименти с място-насочени мутантни форми. В сериен пасаж с щам NL432 с място-насочени мутантни форми на N155H или E92Q, не е наблюдавано допълнително селектиране на резистентност (кратната промяна не се променя и е около 1). За разлика от това, при започване на пасажа с мутантни форми с мутация Q148H (1-кратна промяна), са наблюдавани различни вторични мутации, свързани с ралтегравир с последващо повишаване на кратната промяна до стойности >10.

Клинично приложима фенотипна гранична стойност (кратна промяна спрямо див тип вирус) не е определена. Генотипната резистентност е била по-добър прогностичен фактор за крайния изход.

Седемстотин и пет изолата, резистентни към ралтегравир, от пациенти, лекувани с ралтегравир, са анализирани за чувствителност към долутегравир. Долутегравир показва кратна промяна <10 срещу 94% от всичките 705 клинични изолата.

### *Резистентност in vivo: (долутегравир)*

При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравир + 2 NRTI във фаза IIb и фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI (n=876, проследяване за 48-96 седмици).

При пациенти с предшестващ неуспех от терапията, но без предшестващо лечение с интегразен инхибитор (проучване SAILING), субституции, свързани с интегразния инхибитор са наблюдавани при 4/354 пациенти (проследяване 48 седмици), лекувани с долутегравир, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема (BR). От тези четирима участници, двама са имали уникална R263K интегразна субституция с максимална промяна 1,93 пъти, един участник е имал полиморфна V151V/I интегразна субституция с максимална промяна 0,92 пъти и един участник е имал предшестващи интегразни мутации, и се предполага, че е имал експозиция на интегразен инхибитор или е инфектиран с интегразно резистентен вирус чрез трансмисия. Мутацията R263K също така е селектирана *in vitro* (вж.

по-горе).

#### *Резистентност in vitro и in vivo: (абакавир и ламивудин)*

Резистентни на абакавир изолати на HIV-1 са селектирани *in vitro* и *in vivo* и са свързани със специфични генотипни промени в областта на кодони за обратната транскриптаза (кодони M184V, K65R, L74V и Y115F). По време на *in vitro* селектиране с абакавир първо се развива мутацията M184V и води до 2-кратно повишаване на IC<sub>50</sub>, което е под клиничната гранична стойност от 4,5-кратна промяна. Продължителен пасаж в повишаващи се концентрации на лекарството водят до селекция на двойни мутанти на обратната транскриптаза 65R/184V и 74V/184V или на тройни мутанти на обратната транскриптаза 74V/115Y/184V. Две мутации обуславят 7- до 8-кратна промяна в чувствителността към абакавир, а комбинации от три мутации обуславят до над 8-кратна промяна в чувствителността.

Резистентността на HIV-1 към ламивудин включва развитието на M184I или M184V аминокиселинна промяна близо до активното място на вирусната обратна транскриптаза. Тези вариантни форми се появяват както *in vitro*, така и при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с ламивудин-съдържаща антиретровирусна терапия. M184V мутантните форми показват значително намалена чувствителност към ламивудин и намален вирусен репликативен капацитет *in vitro*. M184V е свързана с приблизително 2-кратно повишаване на резистентността на абакавир, но не обуславя клинична резистентност за абакавир.

Изолати, резистентни на абакавир може също така да покажат намалена чувствителност към ламивудин. Комбинацията абакавир/ламивудин показва намалена чувствителност за вируси със субституции K65R със или без M184V/I субституция и за вируси с L74V плюс M184V/I субституция.

Малко вероятна е кръстосана резистентност между долутегравир или абакавир или ламивудин и антиретровирусни средства от други класове, напр. протеазни инхибитори или нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

#### Ефекти върху електрокардиограмата

Не са наблюдавани значими ефекти върху QTc интервала при дози долутегравир, надвишаващи клиничната доза приблизително 3 пъти. Подобни проучвания не са провеждани с абакавир или ламивудин.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Truemeq при лица, инфектирани с HIV, без предшестваща терапия, се основава на анализ на данни от няколко изпитвания. Анализът включва две рандомизирани, международни, двойнослепи, контролирани с активно вещество проучвания SINGLE (ING114467) и SPRING-2 (ING113086), международното, отворено, контролирано с активно вещество проучване FLAMINGO (ING114915) и рандомизираното, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване ARIA (ING117172).

Проучването STRIVING (201147) е рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване с преминаване към друго лечение при пациенти с вирусна супресия без документирана анамнеза за резистентност към някой от класовете.

В проучването SINGLE 833 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно плюс фиксирани дози абакавир-ламивудин (DTG + ABC/3TC) или фиксирани дози ефавиренц-тенофовир-емтрицитабин (EFV/TDF/FTC). Медианата на възрастта на пациентите на изходно ниво е 35 години, 16% са жени, 32% не са от бялата раса, 7% са имали коинфекция с хепатит С, а 4% са CDC клас С, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение. Резултатите на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Вирусологичен отговор от рандомизирано лечение в проучването SINGLE на 48-ма седмица (Алгоритъм тип „Snapshot“)

	48 седмици	
	DTG 50 mg + ABC/3TC веднъж дневно N=414	EFV/TDF/FTC веднъж дневно N=419
<b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml</b>	88%	81%
<b>Разлика в лечението*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Липса на вирусологичен отговор†</b>	5%	6%
<b>Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица</b>	7%	13%
<b>Причини</b>		
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради нежелано събитие или смърт‡	2%	10%
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради други причини§	5%	3%
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	0	<1%
HIV-1 РНК <50 копия/ml според ковариати на изходно ниво		
<b>Изходен вирусен товар в плазмата (копия/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>Изходни CD4+ (клетки/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 до <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Пол</b>		
Мъжки	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Женски	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Раса</b>		
Бяла	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афро-Американски/ Африкански произход/ Друга	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Възраст (години)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори.  † Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и участници, които са с ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица.  ‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец.  § Включва причини като съгласие за прекъсване на лечението, липса на проследяване, преместване, отклонение от протокола.  Забележки: ABC/3TC = абакавир 600 mg, ламивудин 300 mg под форма на Kivexa/Epzicom</p>		

комбинация с фиксирани дози (fixed-dose combination, FDC)  
 EFV/TDF/FTC = ефавиренц 600 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg, емтрицитабин 200 mg  
 под форма на Atripla FDC.

В първичен анализ на 48-ма седмица, дялт на пациентите с вирусна супресия в рамото на долутегравир + ABC/3TC е по-високо от това в рамото на EFV/TDF/FTC,  $p=0,003$ , същата разлика в лечението е наблюдавана при участници, определени според изходно HIV РНК ниво ( $<$  или  $>$  100 000 копия/ml). Медианата на времето до вирусна супресия е по-малка при ABC/3TC + DTG (28 спрямо 84 дни,  $p<0,0001$ ). Коригираната средна промяна в броя на CD4+ Т клетките от изходно ниво е съответно 267 клетки спрямо 208 клетки/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ). Времето до вирусна супресия и промяната от изходния анализ са предварително определени и коригирани за множественост. На 96-та седмица, отговорът е съответно 80% спрямо 72%. Разликата в крайната точка остава статистически значима ( $p=0,006$ ). Статистически по-високите отговори при DTG+ABC/3TC се дължат на по-висок процент на прекъсване на лечението поради нежелани реакции в рамото на EFV/TDF/FTC, независимо от нивата на вирусния товар. Общите разлики в лечението на 96-та седмица са приложими за пациенти с висок и нисък вирусен товар на изходно ниво. На 144-та седмица в отворената фаза на проучването SINGLE се поддържа вирусна супресия, рамото на DTG +ABC/3TC (71 %) показва превъзходство спрямо рамото на EFV/TDF/FTC (63 %), разликата в лечението е 8,3 % (2,0; 14,6).

В проучването SPRING-2 822 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно или с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (заслепено), и в двата случая с фиксирани дози ABC/3TC (около 40%) или TDF/FTC (около 60%), прилагани отворено. Демографските данни на изходно ниво и отговорите са обобщени в Таблица 4. Долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир, включително в подгрупа от пациенти, приемащи абакавир/ламивудин като основна терапия.

Таблица 4: Демографски характеристики и вирусологичен отговор на рандомизирано лечение в проучването SPRING-2 (алгоритъм тип „snapshot“)

	<b>DTG 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg два пъти дневно + 2 NRTI N=411</b>
<b>Демографски данни</b>		
Медиана на възрастта (години)	37	35
Женски пол	15%	14%
Раса, различна от бяла	16%	14%
Хепатит В и/или С	13%	11%
CDC клас С	2%	2%
ABC/3TC основна терапия	41%	40%
<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК $<50$ копия/ml	88%	85%
Разлика в лечението*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Липса на вирусологичен отговор†	5%	8%
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	7%	7%
<b>Причини</b>		
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради нежелано събитие или смърт‡	2%	1%
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради други причини§	5%	6%
HIV-1 РНК $<50$ копия/ml за тези на ABC/3TC	86%	87%

	<b>DTG 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg два пъти дневно + 2 NRTI N=411</b>
<b>Резултати за ефикасност на 96-та седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	81%	76%
Разлика в лечението*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 РНК <50 копия/ml за тези на ABC/ЗТС	74%	76%
* Корижирана спрямо изходните стратификационни фактори. † Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и участници, които са с ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица. ‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец. § Включва причини като отклонение от протокола, липса на проследяване и съгласие за прекъсване на лечението. Забележки: DTG = долутегравир, RAL = ралтегравир.		

В проучването FLAMINGO, 485 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно или дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800 mg/100 mg веднъж дневно и в двата случая с ABC/ЗТС (около 33%) или TDF/FTC (около 67%). Всички схеми на лечение са прилагани отворено. Основните демографски данни и отговорите са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Демографски характеристики и вирусологичен отговор на 48-ма седмица на рандомизирано лечение в проучването FLAMINGO (алгоритъм тип „snapshot”)

	<b>DTG 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg веднъж дневно +2 NRTI N=242</b>
<b>Демографски данни</b>		
Медиана на възрастта (години)	34	34
Женски пол	13%	17%
Раса, различна от бяла	28%	27%
Хепатит В и/или С	11%	8%
CDC клас С	4%	2%
ABC/ЗТС основна терапия	33%	33%
<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	90%	83%
Разлика в лечението*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Липса на вирусологичен отговор †	6%	7%
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	4%	10%
<b>Причини</b>		
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради нежелано събитие или смърт ‡	1%	4%
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради други причини §	2%	5%
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	<1%	2%
HIV-1 РНК <50 копия/ml за тези на ABC/ЗТС	90%	85%
Медиана на времето до вирусна супресия**	28 дни	85 дни

\* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори,  $p=0,025$ .

† Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и лица, които са с  $\geq 50$  копия в прозореца на 48-ма седмица.

‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец.

§ Включва причини като съгласие за прекъсване на лечението, липса на проследяване и отклонение от протокола.

\*\*  $p<0,001$ .

Забележки: DRV+RTV = дарунавир + ритонавир, DTG = долутегравир.

На 96-та седмица вирусната супресия в групата на долутегравир (80 %) е по-висока спрямо групата на DRV/r (68 %), (коригирана разлика в лечението [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7; 20,2]). Честотата на отговор на 96-та седмица е 82 % за DTG+ABC/3TC и 75 % за DRV/r+ABC/3TC.

В проучването ARIA (ING117172), рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, паралелногрупово, неинфериорно проучване, 499 възрастни жени, инфектирани с HIV-1 и нелекувани досега с антиретровирусна терапия, са рандомизирани 1:1 да приемат DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg филмирани таблетки или атазанавир 300 mg плюс ритонавир 100 mg плюс тенофовир дизопроксил / емтрицитабин 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), като всички се приемат веднъж дневно.

Таблица 6: Демографски характеристики и вирусологичен отговор на 48-ма седмица на рандомизирано лечение в проучването ARIA (алгоритъм тип „snapshot”)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Демографски данни</b>		
Медиана на възрастта (години)	37	37
Женски пол	100 %	100 %
Раса, различна от бяла	54 %	57 %
Хепатит В и/ или С	6 %	9 %
CDC клас С	4 %	4 %
<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	82 %	71 %
Разлика в лечението	10,5 (3,1% до 17,8%) [ $p=0,005$ ].	
Вирусологичен неуспех	6 %	14 %
<b>Причини</b>		
Данни в прозореца, не под прага от 50 c/ml	2 %	6 %
Прекъсване поради липса на ефикасност	2 %	<1 %
Прекъсване поради друга причина, но не под прага	3 %	7 %
Липса на вирусологични данни	12 %	15 %
Прекъсване поради НС или смърт	4 %	7 %
Прекъсване поради други причини	6 %	6 %
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	2 %	2 %
НС = Нежелано събитие HIV-1 – човешки имунодефицитен вирус тип 1 DTG/ABC/3TC FDC – абакавир/долутегравир/ламивудин комбинация с фиксирани дози ATV+RTV+TDF/FTC FDC - атазанавир плюс ритонавир плюс тенофовир дизопроксил/емтрицитабин комбинация с фиксирани дози		

STRIIVING (201147) е 48-седмично, рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване при пациенти без предишни неуспешни терапии и без документирана резистентност към някой от класовете. Пациенти с вирусна супресия (HIV-1 РНК <50 с/ml) са рандомизирани (1:1) да продължат текущата си ART схема на лечение (2 NRTIs плюс PI или NNRTI, или INI) или да се прехвърлят на ABC/DTG/3TC FDC филмирани таблетки веднъж дневно (Ранно прехвърляне). Коинфекцията с Хепатит В е един от главните критерии за изключване.

Пациентите са главно бели (66%) или чернокожи (28%) от мъжки пол (87%). Основните предишни пътища на предаване, са хомосексуален (73%) или хетеросексуален (29%) контакт. Процентът с положително HCV серологично изследване, е 7%. Медианата на времето от първото започване на антиретровирусна терапия, е около 4,5 години.

Таблица 7: Резултати от рандомизирано лечение в проучването STRIIVING (алгоритъм тип „snapshot”)

<b>Резултати от проучването (Плазмена HIV-1 РНК &lt;50 с/ml) на 24-та седмица и 48-ма седмица – Анализ тип „Snapshot” (ITT-E популация)</b>				
	<b>ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Текуща ART N=278 n (%)</b>	<b>Ранно прехвърляне ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Късно прехвърляне ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)</b>
<b>Времени интервал на резултатите</b>	<b>Ден 1 до W 24</b>	<b>Ден 1 до W 24</b>	<b>Ден 1 до W48</b>	<b>W24 до W48</b>
<b>Вирусологичен успех</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Вирусологичен неуспех</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Причини</b>				
Данни в прозореца, не под прага	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Липса на вирусологични данни</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Прекъсване поради НС или смърт	4 %	0 %	4 %	2 %
Прекъсване поради други причини	9 %	10 %	12 %	3 %
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = абакавир/долутегравир/ламивудин комбинация с фиксирани дози; АЕ = нежелано събитие; ART = антиретровирусна терапия; HIV-1 = човешки имунодефицитен вирус тип 1; ITT-E = intent-to-treat exposed (с намерение за лечение, изложени); W = седмица.				

Вирусната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата на ABC/DTG/3TC FDC (85%) статистически не показва превъзходство спрямо групите на текуща антиретровирусна терапия (88%) на 24-та седмица. Коригираната разлика в проценти и 95% CI [ABC/DTG/3TC спрямо текущата антиретровирусна терапия] е 3,4%; 95% CI: [-9,1; 2,4]. След 24 седмици всички останали пациенти се прехвърлят на ABC/DTG/3TC FDC (Късно прехвърляне). На 48-ма седмица се поддържат сходни нива на вирусна супресия както в групата на Ранно така и в групата на Късно прехвърляне.

#### Резистентност *de novo* при пациенти с неуспешна терапия в проучванията SINGLE, SPRING-2 и FLAMINGO

Не е установена резистентност *de novo* към класа интегразни инхибитори или към класа на



NRTI при пациенти, лекувани с долутегравир + абакавир/ламивудин в трите споменати проучвания.

За сравнителните лекарства резистентност обикновено се установява при TDF/FTC/EFV (SINGLE; шестима с резистентност, свързана с NNRTI и един с резистентност, основно към NRTI) и при 2 NRTI + ралтегравир (SPRING-2; четирима с резистентност основно към NRTI и един с резистентност към ралтегравир), докато при пациенти, лекувани с 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO) не е установена резистентност *de novo*.

### Педиатрична популация

В продължаващо 48-седмично многоцентрово отворено проучване фаза I/II (IMPAACT P1093/ING112578) са оценени фармакокинетичните параметри, безопасността, поносимостта и ефикасността на долутегравир в комбинирани терапевтични схеми при кърмачета, деца и юноши, инфектирани с HIV-1 на възраст  $\geq 4$  седмици до  $< 18$  години, повечето от които са били лекувани преди това.

Долутегравир в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти е оценен при нелекувани или вече лекувани, но нелекувани с INSTI, инфектирани с HIV-1 участници на възраст от най-малко 4 седмици до 18 години в текущо отворено многоцентрово клинично проучване за определяне на дозата – IMPAACT P1093. Участниците са стратифицирани в кохорти по възраст; участници на възраст от 12 до под 18 години са включени в кохорта I, а участници на възраст от 6 до под 12 години са включени в кохорта II. И в двете кохорти 67 % (16/24) от участниците, които са получили препоръчителната доза (определена на базата на теглото и възрастта), са постигнали HIV-1 РНК под 50 копия/ml на седмица 48 (Snapshot алгоритъм).

Абакавир и ламивудин веднъж дневно, в комбинация с трети антиретровирусен лекарствен продукт, са оценени в рандомизирано многоцентрово изпитване (ARROW) при HIV-1-инфектирани нелекувани преди това участници. Участници, рандомизирани на приложение веднъж дневно ( $n = 331$ ) и с тегло най-малко 25 kg, са получавали абакавир 600 mg и ламивудин 300 mg под формата на отделни дозови единици или като FDC. На седмица 96, 69 % от участниците, получаващи абакавир и ламивудин веднъж дневно в комбинация с трети антиретровирусен лекарствен продукт, са имали HIV-1 РНК под 80 копия/ml.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Triumeq филмирана таблетка показва биоеквивалентност с филмирана таблетка, съдържаща само долутегравир, и комбинирана таблетка с фиксирани дози абакавир/ламивудин (ABC/3TC FDC), приложени поотделно. Това е доказано в двойнокръстосано проучване за биоеквивалентност с единични дози Triumeq (на гладно) спрямо 1 x 50 mg долутегравир таблетка, плюс 1 x 600 mg абакавир/300 mg ламивудин таблетка (на гладно) при здрави участници ( $n=66$ ).

Относителната бионаличност на абакавир и ламивудин, приложени под формата на диспергиращи се таблетки, е сравнима с тази на филмираните таблетки. Относителната бионаличност на долутегравир, приложен под формата на диспергираща се таблетка, е приблизително 1,7 пъти по-висока в сравнение с филмираните таблетки. Затова Triumeq диспергиращи се таблетки не са директно взаимозаменяеми с Triumeq филмирани таблетки (вж. точка 4.2).

Фармакокинетичните свойства на долутегравир, ламивудин и абакавир са описани по-долу.

### Абсорбция

Долутегравир, абакавир и ламивудин се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на долутегравир не е установена. Абсолютната бионаличност на абакавир и ламивудин, приети перорално при възрастни е съответно около 83% и 80-85%.

Средното време до достигане на максимална серумна концентрация ( $t_{max}$ ) е съответно около 2 до 3 часа (след приложение на дозата за таблетната лекарствена форма), 1,5 часа и 1,0 час за долутегравир, абакавир и ламивудин.

В повечето случаи експозицията на долутегравир е сходна при здрави и при инфектирани с HIV-1 лица. След приложение на долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно при инфектирани с HIV-1 възрастни лица, фармакокинетичните параметри в стационарно състояние (средна геометрична [%CV]) въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ са  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  и  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . След единична доза от 600 mg абакавир, средната (CV)  $C_{max}$  е 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%) и средната (CV)  $AUC_{\infty}$  е 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). След многократно перорално прилагане на ламивудин 300 mg веднъж дневно за седем дни, средната (CV)  $C_{max}$  в стационарно състояние е 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%) и средната (CV)  $AUC_{24}$  е 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Ефектът на храна с високо съдържание на мазнини върху Triumeq филмирана таблетка е оценен в подгрупа участници ( $n=12$ ) в двойнокръстосаното проучване за биоеквивалентност с единични дози. Стойностите на  $C_{max}$  и AUC на долутегравир в плазмата след приложение на Triumeq филмирани таблетки с храна с високо съдържание на мазнини са съответно с 37% и 48% по-високи от тези след приложение на Triumeq филмирани таблетки на гладно. За абакавир има намаляване на  $C_{max}$  с 23% и AUC остава без промяна. Експозицията на ламивудин е сходна при приложение със или без храна. Тези резултати показват, че Triumeq филмирани таблетки може да се приема със или без храна.

#### Разпределение

Привидният обем на разпределение на долутегравир (след перорално приложение на лекарствена форма суспензия,  $V_d/F$ ) се изчислява на 12,5 l. Проучвания с интравенозно приложение на абакавир и ламивудин показват, че средният привиден обем на разпределение е съответно 0,8 и 1,3 l/kg.

Въз основа на *in vitro* данни, долутегравир се свързва във висока степен (>99%) с човешките плазмени протеини. Свързването на долутегравир с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутегравир. Общите съотношения на кръвните и плазмени лекарство-свързани радиоактивни концентрации са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутегравир в плазмата е повишена при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се вижда при лица с умерена степен на чернодробно увреждане. Проучвания *in vitro* относно свързването с плазмените протеини показват, че при терапевтични концентрации абакавир се свързва в ниска до умерена степен (~49%) с човешките плазмени протеини. Ламивудин показва линейни зависимости на фармакокинетичните показатели в терапевтичния дозов интервал и се свързва *in vitro* в ограничена степен с плазмените протеини (< 36%).

Долутегравир, абакавир и ламивудин се откриват в цереброспиналната течност (ЦСТ).

При 13 участници без предшествваща терапия на стабилна схема на лечение с долутегравир плюс абакавир/ламивудин, концентрацията на долутегравир в ЦСТ е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмена концентрация на свободното вещество и е над  $IC_{50}$ ). Проучвания с абакавир показват съотношение на AUC в ЦСТ и плазма между 30 и 44%. Наблюдаваните стойности на пиковите концентрации са 9 пъти по-големи от  $IC_{50}$  на абакавир, която е 0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  или 0,26  $\mu\text{M}$ , когато абакавир се прилага по 600 mg два пъти дневно. Средното съотношение ЦСТ/серумна концентрация за ламивудин 2-4 часа след пероралното му приложение е около 12%. Действителната степен на преминаване на ламивудин в ЦНС и връзката с клиничната му ефикасност не е известна.

Долутегравир се открива в мъжките и женски полови пътища. AUC в цервикавагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10% от съответните стойности в плазмата

в стационарно състояние. АUC в семенната течност е 7% и в ректалната тъкан 17% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

### Биотрансформация

Долутегравир се метаболизира главно чрез UGT1A1 с минимална CYP3A компонента (9,7% от общата доза, приложена при хора в проучване на метаболитния баланс). Долутегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминиране на непроменено активно вещество е в ниска степен (< 1% от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени във фецеса. Не е известно дали цялото или част от това количество се дължи на неабсорбирано активно вещество или билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното вещество. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината под формата на етер глюкуронид на долутегравир (18,9% от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6% от общата доза) и метаболит, образуван от окислението на бензиловия въглероден атом (3,0% от общата доза).

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб, като около 2 % от приложената доза се екскретират чрез урината в непроменен вид. Основните пътища на метаболизиране при човека са чрез алкохолдеhidрогеназа и глюкурониране, при което се образуват 5'-карбоксилна киселина и 5'-глюкуронид, представляващи 66% от приложената доза. Тези метаболити се екскретират в урината.

Малка част от ламивудин се елиминира чрез метаболизиране. Ламивудин се елиминира предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността за метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска, поради ниската степен на метаболизиране в черния дроб (5-10%).

### Лекарствени взаимодействия

*In vitro* долутегравир не показва директно или слабо инхибиране ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) на ензимите цитохром P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, полипептид, транспортиращ органични аниони 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, протеин 2, свързан с мултилекарствена резистентност (MRP2) или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на основни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

*In vitro* долутегравир не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

*In vitro* абакавир не инхибира и не индуцира CYP ензими (различни от CYP1A1 и CYP3A4 [ограничен потенциал], вж. точка 4.5) и не показва или показва слабо инхибиране на OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP и P-gp или MATE2-K. Поради това не се очаква абакавир да повлиява плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Абакавир не се метаболизира в значителна степен от CYP ензимите. *In vitro* абакавир не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 или MRP4, поради което лекарствени продукти, които модулират тези транспортери, не се очаква да повлияват плазмените концентрации на абакавир.

*In vitro* ламивудин не инхибира и не индуцира CYP ензими (като CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не показва или показва слабо инхибиране на OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 или MATE2-K. Поради това не се очаква ламивудин да повлиява плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Ламивудин не се метаболизира в значителна степен от СYP ензимите.

### Елиминиране

Долутегравир има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 l/час при пациенти, инфектирани с HIV.

Средният полуживот на абакавир е около 1,5 часа. Средногеометричният терминален полуживот на втреклетъчната активна част карбовиртрифосфат (ТФ) в стационарно състояние е 20,6 часа. Не се установява значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg абакавир два пъти дневно. Елиминирането на абакавир се осъществява чрез метаболизиране в черния дроб и последваща екскреция на метаболитите предимно с урината. Метаболитите и непроменения абакавир в урината представляват около 83% от приложената доза абакавир. Останалото количество се отделя чрез фецеса.

Наблюдаваният елиминационен полуживот на ламивудин е 18 до 19 часа. За пациенти, приемащи ламивудин 300 mg веднъж дневно, терминалният втреклетъчен полуживот на ламивудин-ТФ е 16 до 19 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е около 0,32 L/h/kg, дължащ се основно на бъбречен клирънс (> 70%) посредством системата за транспорт на органични катиони. Проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от бъбречна дисфункция. При пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min е необходимо редуциране на дозата (вж. точка 4.2)

### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В рандомизирано изпитване с вариращи дози, участниците, инфектирани с HIV-1, лекувани с монотерапия с долутегравир (ING111521), са показали бърза и дозозависима антивирусна активност със средно понижаване на HIV-1 РНК с 2,5 log<sub>10</sub> на ден 11 за доза от 50 mg. Този антивирусен отговор е поддържан в продължение на 3 до 4 дни след прием на последната доза в групата, приемаща 50 mg.

### Втреклетъчна фармакокинетика

Средногеометричният терминален полуживот на втреклетъчния карбовир-ТФ в стационарно състояние е 20,6 часа в сравнение със средногеометричния плазмен полуживот на абакавир от 2,6 часа. Терминалният втреклетъчен полуживот на ламивудин-ТФ е удължен до 16-19 часа, което подкрепя приложение на ABC и ЗТС веднъж дневно.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Съществуват фармакокинетични данни за долутегравир, абакавир и ламивудин самостоятелно.

Долутегравир се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Единична доза от 50 mg долутегравир е приложена на 8 участници с чернодробно увреждане в умерена степен (Child-Pugh клас В) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутегравир в плазмата е подобна, 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на свободен долутегравир е наблюдавано при участниците с чернодробно увреждане в умерена степен в сравнение със здравите контроли. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека до умерена степен. Ефектът на чернодробно увреждане в тежка степен върху фармакокинетиката на долутегравир не е проучен.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh резултат 5-6), приемали единична доза от 600 mg. Резултатите показват, че е налице средно увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е

възможно да се направи препоръка за намаляване на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане поради значителната вариабилност на експозицията на абакавир.

Данните, получени при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително при чернодробно нарушение.

Въз основа на данните, получени за абакавир, Triumeq не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

#### *Бъбречно увреждане*

Съществуват фармакокинетични данни за долутегравир, абакавир и ламивудин самостоятелно.

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на долутегравир е проведено при лица с бъбречно увреждане в тежка степен ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ). Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики между лица с бъбречно увреждане в тежка степен ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) и съответни здрави участници. Долутегравир не е проучван при пациенти на диализа, макар че не се очакват разлики в експозицията.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб, като около 2% се екскретира в урината в непроменен вид. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция.

Проучванията с ламивудин показват, че плазмените концентрации (AUC) се повишават при пациенти с бъбречно увреждане поради намаления клирънс.

Въз основа на данните за ламивудин, Triumeq не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$ .

#### *Старческа възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ на долутегравир с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни е показал, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на долутегравир.

Фармакокинетичните данни за долутегравир, абакавир и ламивудин при лица на възраст  $> 65$  години са ограничени.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на долутегравир филмирани и диспергиращи се таблетки при инфектирани с HIV-1 кърмачета, деца и юноши на възраст  $\geq 4$  седмици до  $< 18$  години е оценена в две текущи проучвания (IMPAACT P1093/ING112578 и ODYSSEY/201296). Средните  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  и  $\text{C}_{24\text{h}}$  на долутегравир при HIV-1-инфектирани педиатрични пациенти с тегло най-малко 14 kg са сравними с тези при възрастни след прием на 50 mg веднъж дневно или на 50 mg два пъти дневно. Средната  $\text{C}_{\text{max}}$  е по-висока при педиатричните пациенти, но увеличението не се счита за клинично значимо, тъй като профилите на безопасност са сходни при педиатрични и възрастни пациенти.

Налични са фармакокинетични данни за абакавир и ламивудин при деца и юноши, получаващи препоръчителните схеми на прилагане на перорален разтвор и таблетни форми.

Фармакокинетичните параметри са сравними с тези, съобщавани при възрастни. При деца и юноши с тегло от 14 kg до под 25 kg при препоръчителните дози прогнозните експозиции ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) за абакавир и ламивудин при Triumeq диспергиращи се таблетки са в рамките на прогнозирания диапазон на експозиция на отделните компоненти въз основа на популационно фармакокинетично моделиране и симулация.

#### *Полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими*

Няма данни, че обичайният полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими променя фармакокинетиката на долутегравир в клинично значима степен. В мета-анализ с използване на фармакогеномни проби, събрани в клинични изпитвания при здрави участници, участниците с UGT1A1 (n=7) генотип, обуславящ слабо метаболизиране на долутегравир, са имали 32% по-нисък клирънс на долутегравир и 46% по-висока стойност на AUC в сравнение с лица с генотип, асоцииран с нормален метаболизъм чрез UGT1A1 (n=41).

#### *Пол*

Популационните фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза IIb и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на пола върху експозицията на долутегравир. Няма данни, че е необходимо коригиране на дозата на долутегравир, абакавир или ламивудин, въз основа на ефектите на пола върху фармакокинетичните параметри.

#### *Раса*

Популационните фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза IIb и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на расата върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир след перорално приложение на единична доза при участници от японски произход е сходна с наблюдаваните параметри при участници от западното полукълбо (САЩ). Няма данни, че е необходимо коригиране на дозата на долутегравир, абакавир или ламивудин, въз основа на ефектите на расата върху фармакокинетичните параметри.

#### *Коинфекция с хепатит В или С*

Популационният фармакокинетичен анализ е показал, че коинфекция с вируса на хепатит С не е имала клинично значим ефект върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетичните данни за лица с коинфекция с хепатит В са ограничени (вж. точка 4.4).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

С изключение на отрицателния микронуклеарен *in vivo* тест при плъхове, който проучва ефектите на комбинацията от абакавир и ламивудин, няма налични данни относно ефектите на комбинацията от долутегравир, абакавир и ламивудин при животни.

#### Мутагенност и канцерогенност

Долутегравир не е мутагенен или кластогенен при *in vitro* тестове при бактерии и клетъчни култури от бозайници и в *in vivo* микронуклеарен тест при гризачи.

В бактериални тестове абакавир и ламивудин не проявяват мутагенност, но подобно на други нуклеозидни аналози инхибират клетъчната ДНК репликация в *in vitro* тестове при бозайници като изпитването с миши лимфом. Резултатите от *in vivo* микронуклеарен тест с комбинация от абакавир и ламивудин при плъхове са отрицателни.

Ламивудин не показва никаква генотоксична активност в *in vivo* проучвания. Във високи концентрации абакавир има слаб потенциал да предизвика хромозомно увреждане както *in vitro*, така и *in vivo*.

Канцерогенният потенциал на комбинацията долутегравир, абакавир и ламивудин не е проучван. Долутегравир не е канцерогенен в дългосрочни проучвания при мишки и плъхове. При дългосрочни проучвания за канцерогенност след перорално приложение при плъхове и мишки, ламивудин не показва никакъв канцерогенен потенциал. Изпитванията за карциногенност с абакавир, приложен перорално при мишки и плъхове, показват увеличена честота на малигнени и немалигнени тумори. Малигнени тумори възникват в препуциалната жлеза при мъжките индивиди и в клиторната жлеза при женските индивиди на двата вида, а

при пълхове в щитовидната жлеза при мъжките индивиди, и в черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожния слой при женските индивиди.

Повечето от тези тумори възникват при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/ден при мишки и от 600 mg/kg/ден при пълхове. Изключение е туморът на препуциалната жлеза, който възниква при доза 110 mg/kg при мишки. Системната експозиция при мишки и пълхове, при която не се наблюдава канцерогенен ефект, е еквивалентна на 3 и 7 пъти системната експозиция по време на терапия при хора. Макар че клиничното значение на тези находки при хора не е известно, тези данни предполагат, че потенциалната клинична полза превишава риска от канцерогенност при хората.

#### Токсичност при многократно прилагане

Ефектът на продължително ежедневен лечение с високи дози долутегравир е оценено в проучвания за токсичност с многократно перорално приложение при пълхове (до 26 седмици) и при маймуни (до 38 седмици). Основният ефект на долутегравир е гастроинтестинална непоносимост или дразнене при пълхове и маймуни при дози, които водят до системна експозиция приблизително 38 и съответно 1,5 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg въз основа на AUC. Тъй като се счита, че гастроинтестиналната непоносимост се дължи на локално прилагане на активното вещество, измерването в mg/kg или mg/m<sup>2</sup> е подходяща детерминанта за обхващане на безопасността във връзка с тази токсичност. Гастроинтестиналната непоносимост при маймуни настъпва при 30 пъти еквивалентната доза при хора в mg/kg (въз основа на човек с телесно тегло 50 kg) и 11 пъти еквивалентната доза при хора в mg/m<sup>2</sup> за клинична дневна доза от 50 mg.

В токсикологични проучвания е установено, че абакавир води до увеличаване на теглото на черния дроб при пълхове и маймуни. Клиничното значение на това не е известно. Няма данни от клинични проучвания, че абакавир е хепатотоксичен. Освен това, при човека не е наблюдавана автоиндукция на метаболизма на абакавир или индукция на метаболизма на други лекарствени продукти, метаболизиращи се в черния дроб.

При прилагане на абакавир за период от две години, в сърдечната тъкан на мишки и пълхове е наблюдавана лека миокардна дегенерация. Системната експозиция е еквивалентна на 7 до 21 пъти очакваната системна експозиция при хора. Клиничното значение на тези находки не е установено.

#### Репродуктивна токсикология

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че долутегравир, ламивудин и абакавир преминават през плацентата.

Перорално приложение на долутегравир при бременни пълхове при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 17-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност (50 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC).

Пероралното приложение на долутегравир на бременни зайци при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 18-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за развитието или тератогенност (0,74 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC). При зайци токсичност за майката (намален прием на храна, отделяне на малко/никакви фекалии/урина, спиране на наддаването на тегло) е наблюдавана при дози от 1 000 mg/kg (0,74 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC).

Ламивудин не показва тератогенност в проучвания с животни, но има данни за повишена ранна ембрионална смъртност при зайци при относително ниски системни експозиции, сравними с

тези, които се достигат при хора. Подобен ефект не е наблюдаван при плъхове дори при много висока системна експозиция.

Абакавир проявява токсичност към развиващия се ембрион и фетус при плъхове, но не и при зайци. Това включва намалено телесно тегло на фетуса, фетален оток и увеличаване на скелетните промени/малформации, ранна вътрематочна смърт и мъртви раждания. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи относно тератогенния потенциал на абакавир.

Проучвания върху фертилитета при плъхове показват, че долутегравир, абакавир и ламивудин не оказват влияние върху фертилитета при мъжките или женските.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Повидон (K29/32)

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

Поли(винилов алкохол) – частично хидролизиран

Титанов диоксид

Макрогол

Талк

Железен оксид, черен

Железен оксид, червен

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бели бутилки от HDPE (полиетилен с висока плътност), затворени със защитени от деца полипропиленови запушалки с индукционно запечатано фолио с полиетиленово покритие.

Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки и сушител.

Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки. Всяка опаковка от 30 филмирани таблетки съдържа сушител.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/940/001  
EU/1/14/940/002

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 1 септември 2014 г.  
Дата на последно подновяване: 20 юни 2019 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg диспергиращи се таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 5 mg долутегравир (dolutegravir) (като натриева сол), 60 mg абакавир (abacavir) (под формата на сулфат) и 30 mg ламивудин (lamivudine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Жълти двойноизпъкнали диспергиращи се таблетки с форма на капсула с приблизителни размери 14 x 7 mm, с вдлъбнато релефно означение „SV WTU“ от едната страна..

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Triumeq е показан за лечение на инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) деца с телесно тегло най-малко 14 kg до под 25 kg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Преди започване на лечение с лекарствени продукти, съдържащи абакавир, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B\*5701 алел на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход (вж. точка 4.4). Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че са носители на HLA-B\*5701 алел.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

#### Дозировка

*Деца (с телесно тегло най-малко 14 kg до под 25 kg)*

Препоръчителната доза Triumeq диспергиращи се таблетки се определя според телесното тегло (вж. Таблица 1).

**Таблица 1 Препоръки за дозиране на диспергиращи се таблетки при деца с телесно тегло най-малко 14 kg до под 25 kg**

Телесно тегло (kg)	Дневна доза	Брой таблетки
14 до под 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg ЗТС веднъж дневно	Пет
20 до под 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg ЗТС веднъж дневно	Шест

DTG= долутегравир, ABC= абакавир, ЗТС= ламивудин.

Деца (с телесно тегло най-малко 14 kg), на които съпътстващо се прилагат силни ензимни индуктори

Препоръчителната доза долутегравир трябва да се промени, когато Triumeq диспергиращи се таблетки се прилагат едновременно с етравирин (без „усилени“ протеазни инхибитори), ефавиренц, невирапин, рифампицин, типранавир/ритонавир, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и жълт кантарион (вж. Таблица 2).

**Таблица 2 Препоръки за дозиране на диспергиращи се таблетки при деца с телесно тегло най-малко 14 kg до под 25 kg, на които се прилагат съпътстващо със силни ензимни индуктори**

Телесно тегло (kg)	Дневна доза	Брой таблетки
14 до под 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC веднъж дневно  <b>И</b> Допълнителна доза 25 mg долутегравир диспергиращи се таблетки, прилагана приблизително 12 часа след Triumeq.*  <b>ИЛИ</b> Допълнителна доза 40 mg долутегравир филмирани таблетки, прилагана приблизително 12 часа след Triumeq.*	Пет  <b>И</b> Консултирайте се с данните върху опаковката на диспергиращите се таблетки долутегравир.  <b>ИЛИ</b> Консултирайте се с данните върху опаковката на филмираните таблетки долутегравир.
20 до под 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC веднъж дневно  <b>И</b> Допълнителна доза 30 mg долутегравир диспергиращи се таблетки, прилагана приблизително 12 часа след Triumeq.*  <b>ИЛИ</b> Допълнителна доза 50 mg долутегравир филмирани таблетки, прилагана приблизително 12 часа след Triumeq.*	Шест  <b>И</b> Консултирайте се с данните върху опаковката на диспергиращите се таблетки долутегравир.  <b>ИЛИ</b> Консултирайте се с данните върху опаковката на филмираните таблетки долутегравир.

\* В тези случаи лекарят трябва да се консултира с продуктовата информация на долутегравир.

Налични са отделни лекарствени продукти, съдържащи долутегравир, абакавир или ламивудин, в случаите, когато се налага прекъсване на лечението или коригиране на дозата на едно от активните вещества. В тези случаи лекарят трябва да се консултира с продуктовата информация на тези лекарствени продукти.

Отделна доза долутегравир (филмирани таблетки или диспергиращи се таблетки) е приложима в случаите, когато е показано коригиране на дозата поради лекарствени взаимодействия (напр. с рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион,

етравирин (без „усилени“ протеазни инхибитори), ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир (вж. Таблица 2 и точка 4.5).

#### *Филмирани таблетки*

Triumeq се предлага и под формата на филмирани таблетки за пациенти с телесно тегло най-малко 25 kg. Бионаличността на долутегравир от филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки не е сравнима; затова те не трябва да се използват като директни заместители (вж. точка 5.2).

#### *Пропуснати дози*

Ако пациентът пропусне доза Triumeq, той трябва да я приеме възможно най-скоро, освен ако следващата доза не трябва да се приеме в рамките на 4 часа. Ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на 4 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи обичайната схема на приложение.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Има ограничени налични данни за приложението на долутегравир, абакавир и ламивудин при пациенти на възраст на и над 65 години. Няма данни, че при пациенти в старческа възраст се налага приложение на различна доза в сравнение с по-младите възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Няма налични данни за употребата на ламивудин при деца с бъбречно увреждане, които са с телесно тегло под 25 kg. Затова не се препоръчва приложение на Triumeq при юноши или деца с телесно тегло най-малко 14 kg до под 25 kg с креатининов клирънс под 50 ml/min (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Няма клинични данни при пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен, затова не се препоръчва приложение на Triumeq при такива пациенти, освен при доказана необходимост. При пациенти с чернодробно увреждане в лека степен (Child-Pugh score 5-6) е необходимо внимателно проследяване, включително проследяване на плазмените нива на абакавир, ако е възможно (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Triumeq при деца с телесно тегло по-малко от 14 kg все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

##### *Перорално приложение*

Triumeq може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Triumeq трябва да се диспергира в питейна вода. Таблетката(ите) трябва да се диспергира(т) напълно в 20 ml питейна вода преди поглъщане. Не дъвчете, не режете и не разтрошавайте таблетките. Дозата от лекарствения продукт трябва да се приложи до 30 минути след приготвянето. Ако са изминали повече от 30 минути, дозата трябва да се изхвърли и да се приготви нова доза (вж. точка 6.6 и „Указания за употреба стъпка по стъпка“).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на транспортера на органични катиони (ОСТ) 2, включително, но не само, фампридин (известен също като далфампридин; вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8)

Абакавир и долутегравир се свързват с риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8) и имат някои общи признаци, като треска и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Невъзможно е да се установи клинично дали дадена реакция на свръхчувствителност с **Triumeq** е причинена от абакавир или от долутегравир. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност по-често при абакавир, като някои от тях са били животозастрашаващи и в редки случаи с летален изход, при неправилното им овладяване. Рискът за поява на реакции на свръхчувствителност към абакавир е голям при пациенти, които са положителни за HLA-B\*5701 алел. С по-ниска честота са съобщавани реакции на свръхчувствителност към абакавир при пациенти, които не са носители на този алел.

По тази причина, винаги трябва да се спазва следното:

- Преди започване на терапия HLA-B\*5701 статусът винаги трябва да се документира.
- Никога не трябва да се започва лечение с **Triumeq** при пациенти с положителен HLA-B\*5701 статус, както и при пациенти с отрицателен HLA-B\*5701 статус, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност при предшестващо лечение с абакавир.
- Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, **Triumeq трябва да се спре без отлагане**, дори при отсъствие на HLA-B\*5701 алел. Забавянето на спирането на лечението с **Triumeq**, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща реакция. Трябва да се проследява клиничното състояние, включително нивата на чернодробните аминотрансфери и билирубина.
- След спиране на лечението с **Triumeq** поради подозирана реакция на свръхчувствителност, **никога не трябва да се започва отново лечение с Triumeq или с друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир или долутегравир.**
- Повторно започване на лечението с лекарства, съдържащи абакавир след подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир може да доведе до бързо възвръщане на симптомите в рамките на часове. Това повторение обикновено е по-тежко от първоначалната проява и може да включва животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане и смърт.
- С оглед да се избегне повторното започване на лечение с абакавир и долутегравир, пациентите, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност трябва да бъдат инструктирани да изхвърлят останалите им количества от **Triumeq** таблетки.

##### Клинично описание на реакциите на свръхчувствителност

При <1% от пациентите, лекувани с долутегравир в клинични проучвания, са съобщени реакции на свръхчувствителност. Тези реакции се характеризират с обрив, конституционални находки и, понякога, органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции.

Реакциите на свръхчувствителност към абакавир са добре охарактеризирани по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговото проследяване. Симптомите

обикновено се появяват през първите шест седмици (медиана на времето на поява 11 дни) след започване на лечението с абакавир, **въпреки че тези реакции могат да настъпят по всяко време след започване на терапията.**

Почти всички реакции на свръхчувствителност към абакавир включват треска и/или обрив. Други признаци и симптоми, които са наблюдавани като част от реакцията на свръхчувствителност към абакавир са описани подробно в точка 4.8 (Описание на избрани нежелани реакции), включително дихателни и стомашно-чревни симптоми. Важно е, че тези симптоми **могат да доведат до объркване на диагнозата на реакциите на свръхчувствителност с респираторно заболяване (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит.** Симптомите, свързани с тази реакция на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията и **могат да бъдат животозастрашаващи.** Тези симптоми обикновено отшумяват след прекъсване на лечението с абакавир.

Пациенти, които са спрели лечението с абакавир поради причини, различни от симптоми на реакция на свръхчувствителност, рядко са имали животозастрашаващи реакции в рамките на часове след повторно започване на терапията с абакавир (вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции). Повторното започване на лечението с абакавир при тези пациенти трябва да се осъществи в условия, където е налична медицинска помощ.

### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите и теглото в някои случаи има доказателства за ефект, свързан с лечението. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените ръководства за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

### Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Trimeq не са установени при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания. Trimeq не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациентите със съществуваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и те трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

### Пациенти с хроничен хепатит В или С

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално летални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, трябва да се има предвид и съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Trimeq съдържа ламивудин, който е активен срещу хепатит В. Абакавир и долутегравир нямат такава активност. Обикновено монотерапия с ламивудин не се смята за достатъчно лечение при хепатит В, тъй като рискът от развитие на резистентност при хепатит В е голям. Ако Trimeq се използва при пациенти, които са коинфектирани с хепатит В, обикновено е необходимо допълнително антивирусно средство. Трябва да се направи справка със съответните ръководства за лечение.

Ако приемът на Trimeq се прекъсне при пациенти, коинфектирани с хепатит В вирус, се препоръчва периодично проследяване на функционалните чернодробни тестове и на маркерите

за НВV репликация, тъй като спирането на приема на ламивудин може да доведе до силна екзацербация на хепатита.

### Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност в момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или резидуални опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични заболявания или влошаване на симптомите. Типично е такива реакции да се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана РСР). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); съобщаваното време до началото им обаче варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

При някои пациенти, с коинфекция с хепатит В и/или С, при започване на терапия с долутегравир е наблюдавано повишаване на биохимичните чернодробни показатели във връзка със синдрома на имунно възстановяване. Препоръчва се проследяване на чернодробните биохимични показатели при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С (вж. „Пациенти с хроничен хепатит В или С” по-горе в тази точка и точка 4.8).

### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са имали експозиция на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези реакции често са били преходни. Има редки съобщения за някои неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било с експозиция на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

### Сърдечносъдови събития

Въпреки че наличните данни от клинични и обсервационни проучвания с абакавир показват несъответствия между резултатите, няколко проучвания предполагат повишен риск от сърдечносъдови събития (особено инфаркт на миокарда) при пациенти, лекувани с абакавир. Затова, когато се предписва Trimeq, трябва да се предприемат мерки за свеждане до минимум на всички модифицируеми рискови фактори (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия). Освен това за лечението на пациенти, които са с висок сърдечносъдов риск, трябва да се обмислят терапевтични възможности, алтернативни на схемата, включваща абакавир.

### Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ, въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, бисфосфонати, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса). Пациентите трябва да бъдат

посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

### Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че приемът на Truimeq или други антиретровирусни продукти не води до излекуване на HIV инфекцията и че те могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова, пациентите трябва да останат под редовно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на асоциираните с HIV инфекцията заболявания.

### Лекарствена резистентност

Употребата на Truimeq не се препоръчва при пациенти с резистентност към интегразни инхибитори, тъй като няма достатъчно данни, за да се препоръча доза на долутегравир при юноши, деца и кърмачета с резистентност към интегразни инхибитори.

### Лекарствени взаимодействия

Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при едновременно приложение с рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион, етравирин (без „усилени“ протеазни инхибитори), ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир (вж. точка 4.5).

Truimeq не трябва да се прилага едновременно с антиациди, съдържащи поливалентни катиони. Препоръчва се Truimeq да се прилага 2 часа преди или 6 часа след тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Когато Truimeq се приема с храна, той може да се приема по едно и също време с хранителни добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий. Ако Truimeq се приема на гладно, хранителни добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, се препоръчва да се приемат 2 часа след или 6 часа преди Truimeq (вж. точка 4.5).

Долутегравир повишава концентрациите на метформин. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременното приложение на долутегравир с метформин, за поддържане на гликемичния контрол (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е от значение да се проследява бъбречната функция при съпътстващо лечение с долутегравир. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (стадий 3а, креатининов клирънс [CrCl] 45–59 ml/min) и се препоръчва повишено внимание. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

Не се препоръчва комбинацията от ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.5).

Truimeq не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи долутегравир, абакавир, ламивудин или емтрицитабин, освен в случаите, когато е показано коригиране на дозата на долутегравир поради лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5).

### Помощни вещества

Truimeq съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Trimeq съдържа долутеграви́р, абакавир и ламивудин, затова установените за тях индивидуални взаимодействия, се отнасят и за Trimeq. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия между долутеграви́р, абакавир и ламивудин.

##### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на долутеграви́р, абакавир и ламивудин

Долутеграви́р се елиминира главно чрез метаболизъм от уридин дифосфат глюкуронил трансфераза (UGT) 1A1. Долутеграви́р, също така, е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Едновременното приложение на Trimeq с други лекарствени продукти, които инхибират UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp, следователно може да повиши плазмената концентрация на долутеграви́р. Лекарствени продукти, които индуцират тези ензими или транспортери, могат да намалят плазмените концентрации на долутеграви́р и да намалят терапевтичния ефект на долутеграви́р (вж. Таблица 3).

Абсорбцията на долутеграви́р се намалява от някои антиацидни лекарствени продукти (вж. Таблица 3).

Абакавир се метаболизира от UGT (UGT2B7) и алкохол дехидрогеназата; едновременното приложение на индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин и фенитоин) или инхибитори (напр. валпроева киселина) на UGT ензими или на средства, които се елиминират чрез алкохол дехидрогеназата може да повлияе експозицията на абакавир.

Ламивудин се елиминира чрез бъбреците. Активната бъбречна секреция на ламивудин в урината се медира от OAT2 и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion transporters, MATE1 и MATE2-K). Показано е обаче, че триметоприм (инхибитор на тези лекарствени транспортери) повишава плазмените концентрации на ламивудин; полученото повишаване не е от клинично значение (вж. Таблица 3). Долутеграви́р е OAT2 и MATE1 инхибитор. Въз основа на анализ от кръстосано проучване обаче, концентрациите на ламивудин са подобни със или без едновременно приложение на долутеграви́р, което показва, че долутеграви́р няма ефект върху експозицията на ламивудин *in vivo*. Ламивудин е също субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OAT1. Тъй като елиминирането чрез черния дроб има малка роля при клирънса на ламивудин, лекарствени взаимодействия, дължащи се на инхибиране на OAT1, е малко вероятно да са от клинично значение.

Въпреки че абакавир и ламивудин са субстрати на BCRP и P-gp *in vitro*, поради високата абсолютна бионаличност на абакавир и ламивудин (вж. точка 5.2), е малко вероятно инхибиторите на тези ефлуксни транспортери да доведат до клинично значимо влияние върху концентрациите на абакавир или ламивудин.

##### Ефект на долутеграви́р, абакавир и ламивудин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

*In vivo* долутеграви́р няма ефект върху мидазолам, тестов субстрат на CYP3A4. Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни, не се очаква долутеграви́р да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на някой основен ензим или транспортер като CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (за повече информация вижте точка 5.2).

*In vitro* долутеграви́р инхибира бъбречните транспортери OAT2 и MATE1. *In vivo* е наблюдавано намаление на креатининовия клирънс с 10-14% (секреторната фракция е зависима от транспорта с OAT2 и MATE1). *In vivo* долутеграви́р може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, чиято екскреция е зависима от OAT2 и/или MATE1 (напр. фампридин [известен също като далфампридин], метформин) (вж. Таблица 3).

*In vitro* долутегравир инхибира бъбречните ъптейк транспортери на органични аниони (organic anion transporters, OAT)1 и OAT3. Въз основа на липсата на ефект върху *in vivo* фармакокинетиката на OAT субстрата тенофовир, *in vivo* инхибиране на OAT1 е малко вероятно. Не е проучено инхибирането на OAT3 *in vivo*. Долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OAT3.

*In vitro* абакавир показва потенциал да инхибира CYP1A1 и ограничен потенциал за инхибиране на метаболизма, медиран от CYP3A4. Абакавир е инхибитор на MATE1; клиничните последиствия от това не са известни.

*In vitro* ламивудин е инхибитор на OCT1 и OCT2; клиничните последиствия от това не са известни.

Установените и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изброени в Таблица 3.

#### Таблица на лекарствените взаимодействия

Взаимодействията между долутегравир, абакавир, ламивудин и едновременно приложени лекарствени продукти са изброени в Таблица 3 (повишаването е означено с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна с “↔”, площта под кривата концентрация-време с “AUC”, максималната наблюдавана концентрация с “C<sub>max</sub>”, концентрацията в края на дозовия интервал с “C<sub>τ</sub>”). Таблицата не се счита за изчерпателна, но представя проучваните класове.

Таблица 3: Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременното приложение
<b>Антиретровирусни лекарствени продукти</b>		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Етравирин без „усилени” протеазни инхибитори / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Етравирин ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Етравирин без „усилени” протеазни инхибитори намалява плазмената концентрация на долутегравир. Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при пациенти, приемащи етравирин без „усилени” протеазни инхибитори.  <b>Деца с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg:</b> Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 2 (вж. точка 4.2)

Лопинавир+ритонавир+етравирин/ Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>t</sub> ↑ 28%  Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Дарунавир+ритонавир+етравирин/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>t</sub> ↓ 36%  Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ефавиренц/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>t</sub> ↓ 75%  Ефавиренц ↔ (исторически контроли) (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при едновременно приложение с ефавиренц.  <b>Деца с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg:</b> Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 2 (вж. точка 4.2)
Невирапин/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се намаляване на експозицията, подобно на това, наблюдавано при ефавиренц, поради индукция)	Едновременното приложение с невирапин може да намали плазмената концентрация на долутегравир поради ензимна индукция и не е проучвано. Ефектът на невирапин върху експозицията на долутегравир вероятно е подобен или по-слаб от този на ефавиренц. Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при едновременно приложение с невирапин.  <b>Деца с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg:</b> Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 2 (вж. точка 4.2)
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>t</sub> ↑ 22% Рилпивирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.

<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>t</sub> ↓ 8% Тенофовир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата, когато Tgumeq се комбинира с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.
Емтрицитабин, диданозин, ставудин, зидовудин	Взаимодействието не е проучено	Tgumeq не се препоръчва за приложение в комбинация с продукти, съдържащи емтрицитабин, тъй като ламивудин (в Tgumeq) и емтрицитабин са цитидинови аналози (т.е. риск за вътреклетъчни взаимодействия, (вж. точка 4.4))
<i>Протеазни инхибитори</i>		
Атазанавир/Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>t</sub> ↑ 180%  Атазанавир ↔ (исторически контроли) (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Атазанавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>t</sub> ↑ 121%  Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Типранавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>t</sub> ↓ 76%  Типранавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при едновременно приложение с типранавир/ритонавир.  <b>Деца с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg:</b> Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 2 (вж. точка 4.2)
Фозампренавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>t</sub> ↓ 49%  Фозампренавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	В проучвания фаза III фозампренавир/ритонавир намалява концентрацията на долутегравир, но въз основа на ограничени данни, не води до понижена ефикасност. Не е необходимо коригиране на дозата.

Лопинавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Лопинавир+ритонавир/ Абакавир	Абакавир AUC ↓ 32%	
Дарунавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Други антивирусни средства</b>		
Даклатасвир/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не променя плазмената концентрация на долутегравир в клинично значима степен. Долутегравир не променя плазмената концентрация на даклатасвир. Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Антиинфекциозни продукти</b>		
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Абакавир	Взаимодействието не е проучено.	Не е необходимо коригиране на дозата на Triumeq, освен ако пациентът има бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 mg/800 mg веднъж дневно за 5 дни/300 mg единична доза)	Ламивудин: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Триметоприм: AUC ↔  Сулфаметоксазол: AUC ↔  (инхибиране на транспортера на органични катиони)	
<b>Антимикробактериални средства</b>		
Рифампицин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при едновременно приложение с рифампицин.  <b>Деца с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg:</b> Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 2 (вж. точка 4.2)

Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Антиконвулсанти</b>		
Карбамазепин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при едновременно приложение с карбамазепин.  <b>Деца с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg:</b> Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 2 (вж. точка 4.2)
Фенобарбитал/Долутегравир Фенитоин/Долутегравир Окскарбазепин/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучвано, очаква се понижаване поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при едновременно приложение с тези метаболитни индуктори.  <b>Деца с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg:</b> Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 2 (вж. точка 4.2)
<b>Антихистамини (Антагонисти на H2 хистаминовите рецептори)</b>		
Ранитидин	Взаимодействието не е проучено.  Няма вероятност за клинично значимо взаимодействие.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Циметидин	Взаимодействието не е проучено.  Няма вероятност за клинично значимо взаимодействие.	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Цитотоксични средства</b>		
Кладрибин/Ламивудин	Взаимодействието не е проучено.  <i>In vitro</i> ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин, което води до възможен риск от загуба на ефикасност на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични	Не се препоръчва съпътстващо приложение на Trimeq и кладрибин (вж. точка 4.4).

	находки също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин.	
<b>Опиоиди</b>		
Метадон/Абакавир (40 до 90 mg веднъж дневно за 14 дни/600 mg единична доза, последвана от 600 mg два пъти дневно за 14 дни)	Абакавир: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Метадон: CL/F ↑22%	При по-голяма част от пациентите вероятно не е необходимо коригиране на дозата на метадон; понякога може да се наложи обратно титриране на дозата на метадона.
<b>Ретиноиди</b>		
Ретиноидни съединения (напр. Изотретиноин)	Взаимодействието не е проучено.  Възможно е взаимодействие, поради общия път на елиминиране чрез алкохол дехидрогеназа (за абакавир).	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
<b>Други</b>		
<i>Алкохол</i>		
Етанол/Долутегравир Етанол/Ламивудин  Етанол/Абакавир (0,7 g/kg единична доза/ 600 mg единична доза)	Взаимодействието не е проучено (инхибиране на алкохол дехидрогеназата)  Абакавир: AUC ↑ 41% Етанол: AUC ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Сорбитол</i>		
Разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg  Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Когато е възможно трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Triumeq с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато продължително едновременно приложение не може да се избегне, трябва да се обмисли по-често проследяване на вирусния товар на HIV-1.

<i>Блокери на калиевите канали</i>		
Фампридин (известен също като далфампридин)/Долутегравир	Фампридин ↑	Едновременното приложение на долутегравир има потенциал да причини припадъци поради повишена плазмена концентрация на фампридин чрез инхибиране на транспортера OAT2; едновременното приложение не е проучено. Едновременното приложение на фампридин с Trimeq е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Антиациди и хранителни добавки</i>		
Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий, трябва да се приемат по различно време от приложението на Trimeq (минимум 2 часа след или 6 часа преди приема на Trimeq).
Добавки, съдържащи калций/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	- Когато се приемат с храна, Trimeq и добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, могат да се приемат по едно и също време. - Ако Trimeq се приема на гладно, такива добавки трябва да се приемат минимум 2 часа след или 6 часа преди приема на Trimeq.
Добавки, съдържащи желязо/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Посочените намаления на експозицията на долутегравир се наблюдават при приема на долутегравир и тези добавки на гладно. В нахранено състояние промените в експозицията след прием заедно с добавки с калций или желязо, са модифицирани от хранителния ефект, което води до експозиция, подобна на тази, получена с долутегравир, приет на гладно.
Мултивитамици (съдържащи калций, желязо и магнезий)/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Кортикостероиди</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Не е необходимо коригиране на дозата.



<i>Антидиабетни средства</i>		
Метформин/Долутегравир	<p>Метформин ↑ Долутегравир ↔ При едновременно приложение с долутегравир 50 mg веднъж дневно: Метформин AUC ↑ 79% C<sub>max</sub> ↑ 66%</p> <p>При едновременно приложение с долутегравир 50 mg два пъти дневно: Метформин AUC ↑ 145 % C<sub>max</sub> ↑ 111%</p>	<p>За да се поддържа гликемичен контрол, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременно приложение на долутегравир с метформин. При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при едновременно приложение с долутегравир, заради повишения риск от лактатна ацидоза при тези пациенти, поради повишената концентрация на метформин (точка 4.4).</p>
<i>Растителни лекарствени продукти</i>		
Жълт кантарион/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се понижение, поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)</p>	<p>Препоръчителната доза долутегравир трябва да се коригира при едновременно приложение с жълт кантарион.</p> <p><b>Деца с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg:</b> Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 2 (вж. точка 4.2)</p>
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинилестрадиол (ЕЕ) и Норгестромин (NGMN)/Долутегравир	<p>Ефект на долутегравир: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C<sub>max</sub> ↓ 1%</p> <p>Ефект на долутегравир: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↓ 11%</p>	<p>Долутегравир няма фармакодинамичен ефект върху лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона. Не е необходимо коригиране на дозата на пероралните контрацептиви при едновременно приложение с Triumeq.</p>
<i>Антихипертензивни лекарства</i>		
Риоцигуат/Абакавир	<p>Риоцигуат ↑ Абакавир инхибира CYP1A1 <i>in vitro</i>. Съпътстващото приложение на единична доза риоцигуат (0,5 mg) при пациенти с ХИВ, приемащи Triumeq, води до приблизително три пъти по-висока AUC<sub>(0-∞)</sub> на риоцигуат в сравнение с историческа AUC<sub>(0-∞)</sub> на риоцигуат,</p>	<p>Може да се наложи намаляване на дозата на риоцигуат. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на риоцигуат за препоръки за дозиране.</p>

	съобщена при здрави участници.	
--	--------------------------------	--

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани относно потенциалния риск от дефекти на невралната тръба при долутегравир (едно от активните вещества в Tgimeq, вж. по-долу), включително обмисляне на ефективни методи за контрацепция.

Ако жената планира бременност, с нея трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с Tgimeq.

### Бременност

Опитът при хора от проведено в Ботсвана проучване с проследяване на изхода от бременността показва малко увеличение на дефектите на невралната тръба; 7 случая на 3 591 раждания (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) от майки на долутегравир-съдържащи схеми към момента на зачеване, в сравнение с 21 случая на 19 361 раждания (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) при жени с експозиция на схеми без долутегравир към момента на зачеване.

Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5 до 1 случай на 1 000 живородени (0,05 - 0,1%). Повечето дефекти на невралната тръба възникват през първите 4 седмици от ембрионалното развитие след зачеването (приблизително 6 седмици след последната менструация). Ако се потвърди бременност през първия триместър, докато се провежда лечение с Tgimeq, с пациентката трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с Tgimeq спрямо преминаването към друга антиретровирусна схема, като се вземат предвид гестационната възраст и критичният времеви период за развитие на дефекти на невралната тръба.

Данните, анализирани от регистъра на бременност при антиретровирусно лечение, не показват повишен риск от големи вродени дефекти при повече от 600 жени с експозиция на долутегравир по време на бременността, но понастоящем не са достатъчни за определяне на риска от дефекти на невралната тръба.

В проучвания за репродуктивна токсичност при животни с долутегравир не са установени нежелани резултати по отношение на развитието, включително дефекти на невралната тръба (вж. точка 5.3).

Изходът на повече от 1 000 случая на бременност при експозиция на долутегравир през втория и третия триместър от бременността не показва данни за повишен риск от токсичност за плода и новороденото. Tgimeq може да се използва през втория и третия триместър на бременността, когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Долутегравир преминава през плацентата при хора. При бременни жени, инфектирани с HIV, медианата на концентрацията на долутегравир в пъпната връв на фетуса е приблизително 1,3 пъти по-висока в сравнение с плазмената му концентрация в периферната кръв на майката.

Няма достатъчна информация за ефектите на долутегравир върху новородените.

Относно ламивудин, голям обем данни (за изхода на повече от 5 200 случая на бременност с експозиция през първия триместър) не показват малформативна токсичност. Неголям обем

данни (за изхода на повече от 1 200 случая на бременност с експозиция през първия триместър) не показват малформативна токсичност за абакавир.

Абакавир и ламивудин могат да инхибират клетъчната ДНК репликация, като абакавир показва канцерогенност при животински модели (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези находки не е известна.

#### Митохондриална дисфункция

В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни кърмачета с експозиция на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

#### Кърмене

Малко количество долутегравир се екскретира в кърмата (установената медиана на съотношението кърма/плазма на майката за долутегравир е 0,033). Няма достатъчно информация за ефектите на долутегравир при новородени/кърмачета.

Абакавир и неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове в период на лактация. Абакавир също така се екскретира в кърмата.

Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на абакавир и ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравир, абакавир или ламивудин върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на долутегравир, абакавир или ламивудин върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Trimeq не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с долутегравир са съобщавани случаи на замаяност.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с долутегравир и абакавир/ламивудин, са гадене (12%), безсъние (7%), замаяност (6%) и главоболие (6%).

Много от нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, настъпват често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, сънливост, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. По тази причина, пациенти с някои от тези симптоми трябва внимателно да се оценяват за наличие на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, при които свръхчувствителност към абакавир не може да бъде

изключена. В такива случаи приемът на лекарствени продукти, съдържащи абакавир трябва да се преустанови окончателно.

Най-тежката нежелана реакция, свързана с лечението с долутегравир и абакавир/ламивудин, наблюдавана при отделни пациенти, е реакция на свръхчувствителност, която включва обрив и тежки чернодробни ефекти (вж. точка 4.4 и Описание на избрани нежелани реакции в тази точка).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции към активните вещества, съдържащи се в Trіumeq, от клинично проучване и от постмаркетингов опит са изброени в Таблица 4 по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

Таблица 4: Табличен списък на нежеланите реакции, свързани с комбинацията от долутегравир + абакавир/ламивудин в анализ на сборни данни от: клинични проучвания Фаза Пб до Фаза Пвб или постмаркетингов опит; и нежелани реакции от лечението с долутегравир, абакавир и ламивудин от клинични проучвания и постмаркетингов опит, при употреба с други антиретровирусни средства

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	
Нечести:	неутропения <sup>1</sup> , анемия <sup>1</sup> , тромбоцитопения <sup>1</sup>
Много редки:	чиста аплазия на червените кръвни клетки <sup>1</sup>
<i>Нарушения на имунната система:</i>	
Чести:	свръхчувствителност (вж. точка 4.4)
Нечести:	синдром на имунна реактивация (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Чести:	анорексия <sup>1</sup>
Нечести:	хипертриглицеридемия, хипергликемия
Много редки:	лактатна ацидоза <sup>1</sup>
<i>Психични нарушения:</i>	
Много чести:	безсъние
Чести:	необичайни сънища, депресия, тревожност <sup>1</sup> , кошмари, смущения в съня
Нечести:	суицидни мисли или опит за самоубийство (особено при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване), пристъп на паника
Редки	извършено самоубийство (по-специално при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване)
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	главоболие
Чести:	замаяност, сънливост, летаргия <sup>1</sup>
Много редки:	периферна невропатия <sup>1</sup> , парестезия <sup>1</sup>

<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	
Чести:	кашлица <sup>1</sup> , симптоми от страна на носа <sup>1</sup>
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	гадене, диария
Чести:	повръщане, флатуленция, коремна болка, болка в горната коремна област, подуване на корема, коремен дискомфорт, гастро-езофагеална рефлуксна болест, диспепсия
Редки:	панкреатит <sup>1</sup>
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишаване на нивата на аланин аминотрансфераза (ALAT) и/или аспартат аминотрансфераза (ASAT)
Нечести:	хепатит
Редки:	остра чернодробна недостатъчност <sup>1</sup> , повишен билирубин <sup>2</sup>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	обрив, сърбеж, алопеция <sup>1</sup>
Много редки:	мултиформен еритем <sup>1</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>1</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>1</sup>
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	артралгия <sup>1</sup> , мускулни нарушения <sup>1</sup> (включително миалгия <sup>1</sup> )
Редки:	рабдомиолиза <sup>1</sup>
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	умора
Чести:	астения, повишена температура <sup>1</sup> , неразположение <sup>1</sup>
<i>Изследвания:</i>	
Чести:	повишаване на нивата на креатин фосфокиназата, повишено тегло
Редки:	повишаване на нивата на амилазата <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Тази нежелана реакция е установена в клинични проучвания или от постмаркетингов опит с долутегравир, абакавир или ламивудин при употреба с други антиретровирусни средства, или от постмаркетингов опит с Truimeq. <sup>2</sup> В комбинация с повишени трансaminaзи.	

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Реакции на свръхчувствителност*

Абакавир и долутегравир се свързват с риск от реакции на свръхчувствителност, които са наблюдавани по-често при абакавир. Реакцията на свръхчувствителност, наблюдавана за всеки от лекарствените продукти (описани по-долу) има някои общи признаци като повишена температура и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Времето до поява е обикновено 10-14 дни за реакции, свързани с абакавир и долутегравир, въпреки че реакциите към абакавир могат да настъпят по всяко време в хода на терапията. Лечението с Truimeq трябва да се спре без отлагане ако реакцията на свръхчувствителност не може да се изключи поради клинични причини и терапията с Truimeq или други продукти, съдържащи абакавир или долутегравир никога не трябва да се започва отново. Моля, имайте предвид

точка 4.4 за повече подробности относно лечението на пациента в случай на подозирана реакция на свръхчувствителност към Tgimeq.

#### Свръхчувствителност към долутегравир

Симптомите включват обрив, конституционални симптоми и понякога органна дисфункция, включително тежки реакции от страна на черния дроб.

#### Свръхчувствителност към абакавир

Признаците и симптомите на реакцията на свръхчувствителност са изброени по-долу. Те са установени от клинични проучвания или постмаркетингово наблюдение. Реакциите, които са съобщени при най-малко 10% от пациентите с реакция на свръхчувствителност са с удебелен текст.

Почти всички пациенти, развиващи реакции на свръхчувствителност, като част от синдрома имат повишена температура и/или обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален), все пак реакции са настъпвали и без обрив или повишена температура. Други ключови симптоми включват стомашно-чревни, респираторни или конституционални симптоми като сънливост и неразположение.

Кожа	<b>Обрив</b> (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
Стомашно-чревен тракт	<b>Гадене, повръщане, диария, коремна болка</b> , язви в устата
Респираторен тракт	<b>Диспнея, кашлица</b> , възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
Разни	<b>Повишена температура, летаргия, неразположение</b> , оток, лимфаденопатия, хипотензия, конюнктивит, анафилаксия
Неврологични/Психиатрични	<b>Главоболие</b> , парестезия
Хематологични	Лимфопения
Черен дроб/панкреас	<b>Повишени стойности на чернодробните ензими</b> , хепатит, чернодробна недостатъчност
Мускулно-скелетни	<b>Миалгия</b> , рядко миозит, артралгия, повишени нива на креатин фосфокиназата
Урологични	Повишени нива на креатинин, бъбречна недостатъчност

Симптомите, свързани с реакцията на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията и може да са животозастрашаващи и в редки случаи са с летален изход.

Възобновяване на лечението с абакавир след реакция на свръхчувствителност води до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява на реакция на свръхчувствителност, симптомите обикновено са по-тежко изяви от първоначалните и могат да включват животозастрашаваща хипотония и смърт. Подобни реакции са настъпвали рядко, след възобновяване на лечението с абакавир при пациенти, които са имали само един от ключовите симптоми на свръхчувствителност (вж. горе) преди спирането на лечението с абакавир; и в много редки случаи също са наблюдавани при пациенти, които са възобновили терапията без предхождащи симптоми на реакция на свръхчувствителност (т.е. пациенти, които в миналото са имали поносимост към абакавир).

#### Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

### *Остеонекроза*

Съобщавани са случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

### *Синдром на имунна реактивация*

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на КАРТ може да се появи възпалителна реакция в следствие на асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

### Промени в лабораторните биохимични показатели

Повишаване на серумния креатинин настъпва през първата седмица от лечението с долутегравир и стойностите остават стабилни за 96 седмици. В проучването SINGLE средна промяна от 12,6  $\mu\text{mol/l}$  от изходно ниво е наблюдавана след 96 седмици на лечение. Тези промени не се смятат за клинично значими, тъй като не показват промяна в скоростта на гломерулна филтрация.

При лечение с долутегравир е съобщено асимптоматично повишаване на креатин фосфокиназата, основно свързано с физическо усилие.

### Коинфекция с хепатит В или С

При проучвания Фаза III с долутегравир, пациентите с коинфекция с хепатит В и/или С са допуснати до включване, при положение че изходните стойности на чернодробните биохимични показатели не надвишават 5 пъти горната граница на нормата. Като цяло, профилът на безопасност при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, е сходен с този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или С, въпреки че честотата на отклонения в АСАТ и АЛАТ е по-висока в подгрупата с коинфекция с хепатит В и/или С за всички групи на лечение.

### Педиатрична популация

Липсват данни от клинични проучвания за ефектите на Truineq в педиатричната популация. Отделните компоненти са проучвани при кърмачета, деца и юноши.

Въз основа на наличните данни за долутегравир в комбинация с други антиретровирусни средства за лечение на кърмачета, деца и юноши не са установени допълнителни проблеми с безопасността освен тези, наблюдавани при възрастната популация.

Самостоятелните лекарствени продукти на абакавир и ламивудин са изследвани поотделно и като двойна нуклеозидна основна терапия, в комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с антиретровирусна терапия педиатрични пациенти, инфектирани с HIV (наличните данни за употребата на абакавир и ламивудин при кърмачета, по-малки от три месеца са ограничени). Няма допълнителни видове нежелани реакции, освен тези, характерни за възрастната популация.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Не са установени специфични симптоми или признаци след остро предозиране с долутегравир, абакавир или ламивудин, освен тези, изброени като нежелани реакции.

Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такъв. Няма специфично лечение при предозиране с Trimeq. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо проследяване. Тъй като ламивудин се диализира, може да се използва продължителна хемодиализа за лечение на предозиране, въпреки че това не е проучено. Не е известно дали абакавир може да се отстрани чрез перитонеална диализа или чрез хемодиализа. Тъй като долутегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстрани в значима степен чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR13

#### Механизъм на действие

Долутегравир инхибира HIV интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), който е основен за цикъла на репликация на HIV.

Абакавир и ламивудин са мощни селективни инхибитори на HIV-1 и HIV-2. Абакавир и ламивудин се метаболизират последователно от вътреклетъчните кинази до съответните им 5'-трифосфати (ТФ), които са активните части с удължен вътреклетъчен полуживот, което подкрепя еднократно дневно прилагане (вж. точка 5.2). Ламивудин-ТФ (аналог за цитидин) и карбовир-ТФ (активната трифосфатна форма на абакавир, аналог за гуанозин) са субстрати и конкурентни инхибитори на обратната транскриптаза на HIV. Тяхното основно антивирусно действие е чрез включване на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до нейното прекъсване. Трифосфатите на абакавир и ламивудин проявяват значително по-слаб афинитет към ДНК полимеразите на клетката-гостоприемник.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Антивирусна активност in vitro*

Долутегравир, абакавир и ламивудин са показали, че инхибират репликацията на лабораторни щамове и клинични изолати на HIV в различни типове клетки, включително трансформирани Т-клетъчни линии, клетъчни линии на моноцити/макрофаги и първични култури от активирани мононуклеарни клетки от периферна кръв и моноцити/макрофаги. Необходимата концентрация на активното вещество за повлияване на вирусната репликация с 50% (IC<sub>50</sub> - половината от максималната инхибиторна концентрация) е различна в зависимост от типа вирус и от типа на клетката гостоприемник.

IC<sub>50</sub> за долутегравир при различни лабораторни щамове, при използване на мононуклеарни клетки от периферна кръв е 0,5 nM, а при използване на MT-4 клетки е в граници 0,7-2 nM. Сходни IC<sub>50</sub> са наблюдавани за клинични изолати без някаква значима разлика между отделните подтипове. В панел от 24 HIV-1 изолати на монофилетични групи А, В, С, D, Е, F и G и група О, средната стойност на IC<sub>50</sub> е 0,2 nM (граници 0,02-2,14). Средната IC<sub>50</sub> за 3 HIV-2 изолати е 0,18 nM (граници 0,09-0,61).

Средната IC<sub>50</sub> стойност за абакавир срещу лабораторни щамове на HIV-1ШВ и HIV-1НХВ2 е от



1,4 до 5,8  $\mu\text{M}$ . Медианата или средните стойности на  $\text{IC}_{50}$  за ламивудин срещу лабораторни щамове на HIV-1 са в границите от 0,007 до 2,3  $\mu\text{M}$ . Средната  $\text{IC}_{50}$  срещу лабораторни щамове на HIV-2 (LAV2 и EHO) е в границите от 1,57 до 7,5  $\mu\text{M}$  за абакавир и от 0,16 до 0,51  $\mu\text{M}$  за ламивудин.

Стойностите на  $\text{IC}_{50}$  на абакавир срещу HIV-1 група М подтипове (A-G) са в границите от 0,002 до 1,179  $\mu\text{M}$ , срещу група О са от 0,022 до 1,21  $\mu\text{M}$ , а срещу HIV-2 изолати са от 0,024 до 0,49  $\mu\text{M}$ . В мононуклеарни клетки от периферна кръв стойностите на  $\text{IC}_{50}$  на ламивудин срещу HIV-1 подтипове (A-G) са в границите от 0,001 до 0,170  $\mu\text{M}$ , срещу група О от 0,030 до 0,160  $\mu\text{M}$  и срещу HIV-2 изолати от 0,002 до 0,20  $\mu\text{M}$ .

HIV-1 изолати (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; и подтип С или CRF\_AC, n=13) от 37 нелекувани пациенти в Африка и Азия са били чувствителни на абакавир (промяна на  $\text{IC}_{50}$  <2,5 пъти) и ламивудин (промяна на  $\text{IC}_{50}$  <3,0 пъти), с изключение на два CRF02\_AG изолата с промяна от 2,9 и 3,4 пъти за абакавир. Изолати група О от пациенти, които не са лекувани с антиретровирусни средства, изследвани за активността на ламивудин, са били високо чувствителни.

Комбинацията на абакавир с ламивудин показва антивирусна активност при клетъчни култури срещу изолати, които не са подтип В и HIV-2 изолати, която е била еквивалентна на антивирусната активност срещу изолати подтип В.

#### *Антивирусна активност в комбинация с други антивирусни средства*

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с долутегравир и други проучвани антиретровирусни средства (ставудин, абакавир, ефавиренц, невирапин, лопинавир, ампренавир, енфувиртид, маравирик, адефовир и ралтегравир). В допълнение, рибавирин не показва забележим ефект върху активността на долутегравир.

Антивирусната активност на абакавир в клетъчна култура не се антагонизира в комбинация с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs) диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин или зидовудин, ненуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) невирапин или протеазния инхибитор (PI) ампренавир.

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

#### *Ефект на човешки серум*

В 100% човешки серум, средното изместване за активността на долутегравир е 75 пъти, което води до коригирана стойност за протеините на  $\text{IC}_{90}$  0,064  $\mu\text{g/ml}$ . Проучванията *in vitro* относно свързването с плазмените протеини показват, че при терапевтични концентрации абакавир се свързва само в ниска до умерена степен (~49 %) с човешките плазмени протеини. Ламивудин проявява линейна фармакокинетика в терапевтичния дозов интервал и показва слабо свързване с плазмените протеини (по-малко от 36 %).

#### Резистентност

##### *Резистентност in vitro: (долутегравир)*

За проучване на развитието на резистентност *in vitro* е използван сериен пасаж. При използване на лабораторен щам HIV-1 по време на пасаж за период от 112 дни, селектираните мутации се появяват бавно със субституции на позиции S153Y и F. Тези мутации не са селектирани при пациенти, лекувани с долутегравир в клинични проучвания. При използване на щам NL432 са селектирани мутации E92Q (3-кратна промяна) и G193E (3-кратна промяна). Тези мутации са селектирани при пациенти с предшестваща резистентност към ралтегравир, които след това са лекувани с долутегравир (описани като вторични мутации за долутегравир).

В допълнителни опити за селектиране с клинични изолати на подтип В, и при петте изолата е наблюдавана мутация R263K (след 20 седмици и след това). При изолати подтип С (n=2) и A/G (n=2) е селектирана интегразна субституция R263K в един изолат и G118R в два изолата. R263K е съобщена при двама отделни пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, но нелекувани с интегразни инхибитори, с подтип В и подтип С в клиничната програма, но без ефекти върху чувствителността към долутегравири *in vitro*. G118R намалява чувствителността към долутегравири при място-насочени мутантни форми (10-кратна промяна), но не е установена при пациенти, приемащи долутегравири в програмата фаза III.

Първични мутации за ралтегравири/елвитегравири (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) не повлияват чувствителността към долутегравири *in vitro* като единични мутации. Когато мутации, определени като вторични мутации, свързани с интегразен инхибитор (за ралтегравири/елвитегравири) се включат към първични мутации (с изключение на Q148) в експерименти с място-насочени мутантни форми, чувствителността към долутегравири остава на същото или близко ниво до дивия тип. В случай на вируси с Q148 мутация, с нарастването на броя на вторичните мутации, се наблюдава повишаване на промяната в чувствителността на долутегравири. Ефектът от Q148-мутациите (H/R/K) също е в съответствие с *in vitro* пасажни експерименти с място-насочени мутантни форми. В сериен пасаж с щам NL432 с място-насочени мутантни форми на N155H или E92Q, не е наблюдавано допълнително селектиране на резистентност (кратната промяна не се променя и е около 1). За разлика от това, при започване на пасажа с мутантни форми с мутация Q148H (1-кратна промяна), са наблюдавани различни вторични мутации, свързани с ралтегравири с последващо повишаване на кратната промяна до стойности >10.

Клинично приложима фенотипна гранична стойност (кратна промяна спрямо див тип вирус) не е определена. Генотипната резистентност е била по-добър прогностичен фактор за крайния изход.

Седемстотин и пет изолата, резистентни към ралтегравири, от пациенти, лекувани с ралтегравири, са анализирани за чувствителност към долутегравири. Долутегравири показва кратна промяна <10 срещу 94% от всичките 705 клинични изолата.

#### *Резистентност in vivo: (долутегравири)*

При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравири + 2 NRTI във фаза IIb и фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI (n=876, проследяване за 48-96 седмици).

При пациенти с предшестващ неуспех от терапията, но без предшестващо лечение с интегразен инхибитор (проучване SAILING), субституции, свързани с интегразния инхибитор са наблюдавани при 4/354 пациенти (проследяване 48 седмици), лекувани с долутегравири, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема (BR). От тези четирима участници, двама са имали уникална R263K интегразна субституция с максимална промяна 1,93 пъти, един участник е имал полиморфна V151V/I интегразна субституция с максимална промяна 0,92 пъти и един участник е имал предшестващи интегразни мутации, и се предполага, че е имал експозиция на интегразен инхибитор или е инфектиран с интегразно резистентен вирус чрез трансмисия. Мутацията R263K също така е селектирана *in vitro* (вж. по-горе).

#### *Резистентност in vitro и in vivo: (абакавир и ламивудин)*

Резистентни на абакавир изолати на HIV-1 са селектирани *in vitro* и *in vivo* и са свързани със специфични генотипни промени в областта на кодони за обратната транскриптаза (кодони M184V, K65R, L74V и Y115F). По време на *in vitro* селектиране с абакавир първо се развива мутацията M184V и води до 2-кратно повишаване на IC<sub>50</sub>, което е под клиничната гранична стойност от 4,5-кратна промяна. Продължителен пасаж в повишаващи се концентрации на лекарството водят до селекция на двойни мутанти на обратната транскриптаза 65R/184V и 74V/184V или на тройни мутанти на обратната транскриптаза 74V/115Y/184V. Две мутации обуславят 7- до 8-кратна промяна в чувствителността към абакавир, а комбинации от три мутации обуславят до над 8-кратна промяна в чувствителността.

Резистентността на HIV-1 към ламивудин включва развитието на M184I или M184V аминокиселинна промяна близо до активното място на вирусната обратна транскриптаза. Тези вариантни форми се появяват както *in vitro*, така и при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с ламивудин-съдържаща антиретровирусна терапия. M184V мутантните форми показват значително намалена чувствителност към ламивудин и намален вирусен репликативен капацитет *in vitro*. M184V е свързана с приблизително 2-кратно повишаване на резистентността на абакавир, но не обуславя клинична резистентност за абакавир.

Изолати, резистентни на абакавир може също така да покажат намалена чувствителност към ламивудин. Комбинацията абакавир/ламивудин показва намалена чувствителност за вируси със субституции K65R със или без M184V/I субституция и за вируси с L74V плюс M184V/I субституция.

Малко вероятна е кръстосана резистентност между долутегравир или абакавир или ламивудин и антиретровирусни средства от други класове, напр. протеазни инхибитори или нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

#### Ефекти върху електрокардиограмата

Не са наблюдавани значими ефекти върху QTc интервала при дози долутегравир, надвишаващи клиничната доза приблизително 3 пъти. Подобни проучвания не са провеждани с абакавир или ламивудин.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Truemeq при лица, инфектирани с HIV, без предшестваща терапия, се основава на анализ на данни от няколко изпитвания. Анализът включва две рандомизирани, международни, двойнослепи, контролирани с активно вещество проучвания SINGLE (ING114467) и SPRING-2 (ING113086), международното, отворено, контролирано с активно вещество проучване FLAMINGO (ING114915) и рандомизираното, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване ARIA (ING117172).

Проучването STRIVING (201147) е рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване с преминаване към друго лечение при пациенти с вирусна супресия без документирана анамнеза за резистентност към някой от класовете.

В проучването SINGLE 833 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно плюс фиксирани дози абакавир-ламивудин (DTG + ABC/3TC) или фиксирани дози ефавиренц-тенофовир-емтрицитабин (EFV/TDF/FTC). Медианата на възрастта на пациентите на изходно ниво е 35 години, 16% са жени, 32% не са от бялата раса, 7% са имали коинфекция с хепатит C, а 4% са CDC клас C, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение. Резултатите на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) са представени в Таблица 5.

Таблица 5: Вирусологичен отговор от рандомизирано лечение в проучването SINGLE на 48-ма седмица (Алгоритъм тип „Snapshot“)

	48 седмици	
	DTG 50 mg + ABC/3TC веднъж дневно N=414	EFV/TDF/FTC веднъж дневно N=419
<b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml</b>	88%	81%
<b>Разлика в лечението*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Липса на вирусологичен отговор†</b>	5%	6%
<b>Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица</b>	7%	13%
<b>Причини</b>		
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради нежелано събитие или смърт‡	2%	10%
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради други причини§	5%	3%
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	0	<1%
HIV-1 РНК <50 копия/ml според ковариати на изходно ниво		
<b>Изходен вирусен товар в плазмата (копия/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>Изходни CD4+ (клетки/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 до <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Пол</b>		
Мъжки	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Женски	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Раса</b>		
Бяла	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афро-Американски/ Африкански произход/ Друга	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Възраст (години)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори.  † Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и участници, които са с ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица.  ‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец.  § Включва причини като съгласие за прекъсване на лечението, липса на проследяване, преместване, отклонение от протокола.  Забележки: ABC/3TC = абакавир 600 mg, ламивудин 300 mg под форма на Kivexa/Epzicom комбинация с фиксирани дози (fixed-dose combination, FDC)</p>		

EFV/TDF/FTC = ефавиренц 600 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg, емтрицитабин 200 mg под форма на Atripla FDC.

В първичен анализ на 48-ма седмица, дялт на пациентите с вирусна супресия в рамото на долутегравир + ABC/3TC е по-високо от това в рамото на EFV/TDF/FTC,  $p=0,003$ , същата разлика в лечението е наблюдавана при участници, определени според изходно HIV РНК ниво ( $<$  или  $>$  100 000 копия/ml). Медианата на времето до вирусна супресия е по-малка при ABC/3TC + DTG (28 спрямо 84 дни,  $p<0,0001$ ). Коригираната средна промяна в броя на CD4+ T клетките от изходно ниво е съответно 267 клетки спрямо 208 клетки/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ). Времето до вирусна супресия и промяната от изходния анализ са предварително определени и коригирани за множественост. На 96-та седмица, отговорът е съответно 80% спрямо 72%. Разликата в крайната точка остава статистически значима ( $p=0,006$ ). Статистически по-високите отговори при DTG+ABC/3TC се дължат на по-висок процент на прекъсване на лечението поради нежелани реакции в рамото на EFV/TDF/FTC, независимо от нивата на вирусния товар. Общите разлики в лечението на 96-та седмица са приложими за пациенти с висок и нисък вирусен товар на изходно ниво. На 144-та седмица в отворената фаза на проучването SINGLE се поддържа вирусна супресия, рамото на DTG +ABC/3TC (71 %) показва превъзходство спрямо рамото на EFV/TDF/FTC (63 %), разликата в лечението е 8,3 % (2,0; 14,6).

В проучването SPRING-2 822 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно или с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (заслепено), и в двата случая с фиксирани дози ABC/3TC (около 40%) или TDF/FTC (около 60%), прилагани отворено. Демографските данни на изходно ниво и отговорите са обобщени в Таблица 6. Долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир, включително в подгрупа от пациенти, приемащи абакавир/ламивудин като основна терапия.

Таблица 6: Демографски характеристики и вирусологичен отговор на рандомизирано лечение в проучването SPRING-2 (алгоритъм тип „snapshot“)

	<b>DTG 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg два пъти дневно + 2 NRTI N=411</b>
<b>Демографски данни</b>		
Медиана на възрастта (години)	37	35
Женски пол	15%	14%
Раса, различна от бяла	16%	14%
Хепатит В и/или С	13%	11%
CDC клас С	2%	2%
ABC/3TC основна терапия	41%	40%
<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК $<50$ копия/ml	88%	85%
Разлика в лечението*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Липса на вирусологичен отговор†	5%	8%
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	7%	7%
<b>Причини</b>		
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради нежелано събитие или смърт‡	2%	1%
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради други причини§	5%	6%
HIV-1 РНК $<50$ копия/ml за тези на ABC/3TC	86%	87%

	<b>DTG 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg два пъти дневно + 2 NRTI N=411</b>
<b>Резултати за ефикасност на 96-та седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	81%	76%
Разлика в лечението*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 РНК <50 копия/ml за тези на ABC/ЗТС	74%	76%
* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори. † Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и участници, които са с ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица. ‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец. § Включва причини като отклонение от протокола, липса на проследяване и съгласие за прекъсване на лечението. Забележки: DTG = долутегравир, RAL = ралтегравир.		

В проучването FLAMINGO, 485 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно или дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800 mg/100 mg веднъж дневно и в двата случая с ABC/ЗТС (около 33%) или TDF/FTC (около 67%). Всички схеми на лечение са прилагани отворено. Основните демографски данни и отговорите са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7: Демографски характеристики и вирусологичен отговор на 48-ма седмица на рандомизирано лечение в проучването FLAMINGO (алгоритъм тип „snapshot”)

	<b>DTG 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg веднъж дневно +2 NRTI N=242</b>
<b>Демографски данни</b>		
Медиана на възрастта (години)	34	34
Женски пол	13%	17%
Раса, различна от бяла	28%	27%
Хепатит В и/или С	11%	8%
CDC клас С	4%	2%
ABC/ЗТС основна терапия	33%	33%
<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	90%	83%
Разлика в лечението*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Липса на вирусологичен отговор †	6%	7%
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	4%	10%
<b>Причини</b>		
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради нежелано събитие или смърт ‡	1%	4%
Прекъснато проучване/лекарствен продукт в проучването поради други причини §	2%	5%
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	<1%	2%
HIV-1 РНК <50 копия/ml за тези на ABC/ЗТС	90%	85%
Медиана на времето до вирусна супресия**	28 дни	85 дни

\* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори,  $p=0,025$ .

† Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и лица, които са с  $\geq 50$  копия в прозореца на 48-ма седмица.

‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец.

§ Включва причини като съгласие за прекъсване на лечението, липса на проследяване и отклонение от протокола.

\*\*  $p<0,001$ .

Забележки: DRV+RTV = дарунавир + ритонавир, DTG = долутегравир.

На 96-та седмица вирусната супресия в групата на долутегравир (80 %) е по-висока спрямо групата на DRV/r (68 %), (коригирана разлика в лечението [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7; 20,2]). Честотата на отговор на 96-та седмица е 82 % за DTG+ABC/3TC и 75 % за DRV/r+ABC/3TC.

В проучването ARIA (ING117172), рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, паралелногрупово, неинфериорно проучване, 499 възрастни жени, инфектирани с HIV-1 и нелекувани досега с антиретровирусна терапия, са рандомизирани 1:1 да приемат DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg филмирани таблетки или атазанавир 300 mg плюс ритонавир 100 mg плюс тенофовир дизопроксил / емтрицитабин 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), като всички се приемат веднъж дневно.

Таблица 8: Демографски характеристики и вирусологичен отговор на 48-ма седмица на рандомизирано лечение в проучването ARIA (алгоритъм тип „snapshot”)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
<b>Демографски данни</b>		
Медиана на възрастта (години)	37	37
Женски пол	100 %	100 %
Раса, различна от бяла	54 %	57 %
Хепатит В и/ или С	6 %	9 %
CDC клас С	4 %	4 %
<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	82 %	71 %
Разлика в лечението	10,5 (3,1% до 17,8%) [ $p=0,005$ ].	
Вирусологичен неуспех	6 %	14 %
<b>Причини</b>		
Данни в прозореца, не под прага от 50 c/ml	2 %	6 %
Прекъсване поради липса на ефикасност	2 %	<1 %
Прекъсване поради друга причина, но не под прага	3 %	7 %
<b>Липса на вирусологични данни</b>		
Прекъсване поради НС или смърт	4 %	7 %
Прекъсване поради други причини	6 %	6 %
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	2 %	2 %
НС = Нежелано събитие		
HIV-1 – човешки имунодефицитен вирус тип 1		
DTG/ABC/3TC FDC – абакавир/долутегравир/ламивудин комбинация с фиксирани дози		
ATV+RTV+TDF/FTC FDC - атазанавир плюс ритонавир плюс тенофовир дизопроксил/емтрицитабин комбинация с фиксирани дози		

STRIIVING (201147) е 48-седмично, рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване при пациенти без предишни неуспешни терапии и без документирана резистентност към някой от класовете. Пациенти с вирусна супресия (HIV-1 РНК <50 с/ml) са рандомизирани (1:1) да продължат текущата си ART схема на лечение (2 NRTIs плюс PI или NNRTI, или INI) или да се прехвърлят на ABC/DTG/3TC FDC филмирани таблетки веднъж дневно (Ранно прехвърляне). Коинфекцията с Хепатит В е един от главните критерии за изключване.

Пациентите са главно бели (66%) или чернокожи (28%) от мъжки пол (87%). Основните предишни пътища на предаване, са хомосексуален (73%) или хетеросексуален (29%) контакт. Процентът с положително HCV серологично изследване, е 7%. Медианата на времето от първото започване на антиретровирусна терапия, е около 4,5 години.

Таблица 9: Резултати от рандомизирано лечение в проучването STRIIVING (алгоритъм тип „snapshot”)

<b>Резултати от проучването (Плазмена HIV-1 РНК &lt;50 с/ml) на 24-та седмица и 48-ма седмица – Анализ тип „Snapshot” (ITT-E популация)</b>				
	<b>ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Текуща ART N=278 n (%)</b>	<b>Ранно прехвърляне ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Късно прехвърляне ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)</b>
<b>Времени интервал на резултатите</b>	<b>Ден 1 до W 24</b>	<b>Ден 1 до W 24</b>	<b>Ден 1 до W48</b>	<b>W24 до W48</b>
<b>Вирусологичен успех</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Вирусологичен неуспех</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Причини</b>				
Данни в прозореца, не под прага	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Липса на вирусологични данни</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Прекъсване поради НС или смърт	4 %	0 %	4 %	2 %
Прекъсване поради други причини	9 %	10 %	12 %	3 %
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = абакавир/долутегравир/ламивудин комбинация с фиксирани дози; АЕ = нежелано събитие; ART = антиретровирусна терапия; HIV-1 = човешки имунодефицитен вирус тип 1; ITT-E = intent-to-treat exposed (с намерение за лечение, изложени); W = седмица.				

Вирусната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата на ABC/DTG/3TC FDC (85%) статистически не показва превъзходство спрямо групите на текуща антиретровирусна терапия (88%) на 24-та седмица. Коригираната разлика в проценти и 95% CI [ABC/DTG/3TC спрямо текущата антиретровирусна терапия] е 3,4%; 95% CI: [-9,1; 2,4]. След 24 седмици всички останали пациенти се прехвърлят на ABC/DTG/3TC FDC (Късно прехвърляне). На 48-ма седмица се поддържат сходни нива на вирусна супресия както в групата на Ранно така и в групата на Късно прехвърляне.

#### Резистентност *de novo* при пациенти с неуспешна терапия в проучванията SINGLE, SPRING-2 и FLAMINGO

Не е установена резистентност *de novo* към класа интегразни инхибитори или към класа на



NRTI при пациенти, лекувани с долутегравир + абакавир/ламивудин в трите споменати проучвания.

За сравнителните лекарства резистентност обикновено се установява при TDF/FTC/EFV (SINGLE; шестима с резистентност, свързана с NNRTI и един с резистентност, основно към NRTI) и при 2 NRTI + ралтегравир (SPRING-2; четирима с резистентност основно към NRTI и един с резистентност към ралтегравир), докато при пациенти, лекувани с 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO) не е установена резистентност *de novo*.

### Педиатрична популация

В продължаващо 48-седмично многоцентрово отворено проучване фаза I/II (IMPAACT P1093/ING112578) са оценени фармакокинетичните параметри, безопасността, поносимостта и ефикасността на долутегравир в комбинирани терапевтични схеми при кърмачета, деца и юноши, инфектирани с HIV-1 на възраст  $\geq 4$  седмици до  $< 18$  години, повечето от които са били лекувани преди това.

Долутегравир в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти е оценен при нелекувани или вече лекувани, но нелекувани с INSTI, инфектирани с HIV-1 участници на възраст от най-малко 4 седмици до 18 години в текущо отворено многоцентрово клинично проучване за определяне на дозата – IMPAACT P1093. Участниците са стратифицирани в кохорти по възраст; участници на възраст от 12 до под 18 години са включени в кохорта I, а участници на възраст от 6 до под 12 години са включени в кохорта II. И в двете кохорти 67 % (16/24) от участниците, които са получили препоръчителната доза (определена на базата на теглото и възрастта), са постигнали HIV-1 РНК под 50 копия/ml на седмица 48 (Snapshot алгоритъм).

Абакавир и ламивудин веднъж дневно, в комбинация с трети антиретровирусен лекарствен продукт, са оценени в рандомизирано многоцентрово изпитване (ARROW) при HIV-1-инфектирани нелекувани преди това участници. Участници, рандомизирани на приложение веднъж дневно ( $n = 331$ ) и с тегло най-малко 25 kg, са получавали абакавир 600 mg и ламивудин 300 mg под формата на отделни дозови единици или като FDC. На седмица 96, 69 % от участниците, получаващи абакавир и ламивудин веднъж дневно в комбинация с трети антиретровирусен лекарствен продукт, са имали HIV-1 РНК под 80 копия/ml.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Triumeq филмирана таблетка показва биоеквивалентност с филмирана таблетка, съдържаща само долутегравир, и комбинирана таблетка с фиксирани дози абакавир/ламивудин (ABC/3TC FDC), приложени поотделно. Това е доказано в двойно кръстосано проучване за биоеквивалентност с единични дози Triumeq (на гладно) спрямо 1 x 50 mg долутегравир таблетка, плюс 1 x 600 mg абакавир/300 mg ламивудин таблетка (на гладно) при здрави участници ( $n=66$ ).

Относителната бионаличност на абакавир и ламивудин, приложени под формата на диспергиращи се таблетки, е сравнима с тази на филмираните таблетки. Относителната бионаличност на долутегравир, приложен под формата на диспергираща се таблетка, е приблизително 1,7 пъти по-висока в сравнение с филмираните таблетки. Затова Triumeq диспергиращи се таблетки не са директно взаимозаменяеми с Triumeq филмирани таблетки (вж. точка 4.2).

Фармакокинетичните свойства на долутегравир, ламивудин и абакавир са описани по-долу.

### Абсорбция

Долутегравир, абакавир и ламивудин се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на долутегравир не е установена. Абсолютната бионаличност на абакавир и ламивудин, приети перорално при възрастни е съответно около 83% и 80-85%.

Средното време до достигане на максимална серумна концентрация ( $t_{max}$ ) е съответно около 2 до 3 часа (след приложение на дозата за таблетната лекарствена форма), 1,5 часа и 1,0 час за долутегравир, абакавир и ламивудин.

В повечето случаи експозицията на долутегравир е сходна при здрави и при инфектирани с HIV-1 лица. След приложение на долутегравир 50 mg филмирани таблетки веднъж дневно при инфектирани с HIV-1 възрастни лица, фармакокинетичните параметри в стационарно състояние (средна геометрична [%CV]) въз основа на популационен фармакокинетичен анализ са  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  и  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . След единична доза от 600 mg абакавир, средната (CV)  $C_{max}$  е 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%) и средната (CV)  $AUC_{\infty}$  е 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). След многократно перорално прилагане на ламивудин 300 mg веднъж дневно за седем дни, средната (CV)  $C_{max}$  в стационарно състояние е 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%) и средната (CV)  $AUC_{24}$  е 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Ефектът на храна с високо съдържание на мазнини върху Triumeq диспергираща се таблетка е оценен в кръстосано проучване с единични дози с 2 кохорти. След приложение на Triumeq диспергиращи се таблетки с храна с високо съдържание на мазнини стойностите на  $C_{max}$  в плазмата са понижени за долутегравир (29%), абакавир (55%) и ламивудин (36%). AUC за никой от 3-те компонента не се повлиява от храната. Тези резултати показват, че Triumeq диспергиращи се таблетки може да се приема със или без храна.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение на долутегравир (след перорално приложение на лекарствена форма суспензия,  $V_d/F$ ) се изчислява на 12,5 l. Проучвания с интравенозно приложение на абакавир и ламивудин показват, че средният привиден обем на разпределение е съответно 0,8 и 1,3 l/kg.

Въз основа на *in vitro* данни, долутегравир се свързва във висока степен (>99%) с човешките плазмени протеини. Свързването на долутегравир с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутегравир. Общите съотношения на кръвните и плазмени лекарство-свързани радиоактивни концентрации са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутегравир в плазмата е повишена при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се вижда при лица с умерена степен на чернодробно увреждане. Проучвания *in vitro* относно свързването с плазмените протеини показват, че при терапевтични концентрации абакавир се свързва в ниска до умерена степен (~49%) с човешките плазмени протеини. Ламивудин показва линейни зависимости на фармакокинетичните показатели в терапевтичния дозов интервал и се свързва *in vitro* в ограничена степен с плазмените протеини (< 36%).

Долутегравир, абакавир и ламивудин се откриват в цереброспиналната течност (ЦСТ).

При 13 участници без предшестваша терапия на стабилна схема на лечение с долутегравир плюс абакавир/ламивудин, концентрацията на долутегравир в ЦСТ е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмена концентрация на свободното вещество и е над  $IC_{50}$ ). Проучвания с абакавир показват съотношение на AUC в ЦСТ и плазма между 30 и 44%. Наблюдаваните стойности на пиковите концентрации са 9 пъти по-големи от  $IC_{50}$  на абакавир, която е 0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  или 0,26  $\mu\text{M}$ , когато абакавир се прилага по 600 mg два пъти дневно. Средното съотношение ЦСТ/серумна концентрация за ламивудин 2-4 часа след пероралното му приложение е около 12%. Действителната степен на преминаване на ламивудин в ЦНС и връзката с клиничната му ефикасност не е известна.

Долутегравир се открива в мъжките и женски полови пътища. AUC в цервикавагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние. AUC в семенната течност е 7% и в ректалната тъкан 17% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

## Биотрансформация

Долутегравир се метаболизира главно чрез UGT1A1 с минимална CYP3A компонента (9,7% от общата доза, приложена при хора в проучване на метаболитния баланс). Долутегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминиране на непроменено активно вещество е в ниска степен (< 1% от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени във фецеса. Не е известно дали цялото или част от това количество се дължи на неабсорбирано активно вещество или билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното вещество. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината под формата на етер глюкуронид на долутегравир (18,9% от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6% от общата доза) и метаболит, образуван от окислението на бензиловия въглероден атом (3,0% от общата доза).

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб, като около 2 % от приложената доза се екскретират чрез урината в непроменен вид. Основните пътища на метаболизиране при човека са чрез алкохолдеhidрогеназа и глюкурониране, при което се образуват 5'-карбоксилна киселина и 5'-глюкуронид, представляващи 66% от приложената доза. Тези метаболити се екскретират в урината.

Малка част от ламивудин се елиминира чрез метаболизиране. Ламивудин се елиминира предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността за метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска, поради ниската степен на метаболизиране в черния дроб (5-10%).

## Лекарствени взаимодействия

*In vitro* долутегравир не показва директно или слабо инхибиране ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) на ензимите цитохром P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, полипептид, транспортиращ органични аниони 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, протеин 2, свързан с мултилекарствена резистентност (MRP2) или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на основни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

*In vitro* долутегравир не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

*In vitro* абакавир не инхибира и не индуцира CYP ензими (различни от CYP1A1 и CYP3A4 [ограничен потенциал], вж. точка 4.5) и не показва или показва слабо инхибиране на OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP и P-gp или MATE2-K. Поради това не се очаква абакавир да повлиява плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Абакавир не се метаболизира в значителна степен от CYP ензимите. *In vitro* абакавир не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 или MRP4, поради което лекарствени продукти, които модулират тези транспортери, не се очаква да повлияват плазмените концентрации на абакавир.

*In vitro* ламивудин не инхибира и не индуцира CYP ензими (като CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не показва или показва слабо инхибиране на OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 или MATE2-K. Поради това не се очаква ламивудин да повлиява плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Ламивудин не се метаболизира в значителна степен от CYP ензимите.

## Елиминиране

Долутегравир има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 l/час при пациенти, инфектирани с HIV.

Средният полуживот на абакавир е около 1,5 часа. Средногеометричният терминален полуживот на втретклетъчната активна част карбовиртрифосфат (ТФ) в стационарно състояние е 20,6 часа. Не се установява значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg абакавир два пъти дневно. Елиминирането на абакавир се осъществява чрез метаболизиране в черния дроб и последваща екскреция на метаболитите предимно с урината. Метаболитите и непроменения абакавир в урината представляват около 83% от приложената доза абакавир. Останалото количество се отделя чрез фецеса.

Наблюдаваният елиминационен полуживот на ламивудин е 18 до 19 часа. За пациенти, приемащи ламивудин 300 mg веднъж дневно, терминалният втретклетъчен полуживот на ламивудин-ТФ е 16 до 19 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е около 0,32 L/h/kg, дължащ се основно на бъбречен клирънс (> 70%) посредством системата за транспорт на органични катиони. Проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от бъбречна дисфункция. При пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min е необходимо редуциране на дозата (вж. точка 4.2)

## Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В рандомизирано изпитване с вариращи дози, участниците, инфектирани с HIV-1, лекувани с монотерапия с долутегравир (ING111521), са показали бърза и дозозависима антивирусна активност със средно понижаване на HIV-1 РНК с 2,5 log<sub>10</sub> на ден 11 за доза от 50 mg. Този антивирусен отговор е поддържан в продължение на 3 до 4 дни след прием на последната доза в групата, приемаща 50 mg.

## Втретклетъчна фармакокинетика

Средногеометричният терминален полуживот на втретклетъчния карбовир-ТФ в стационарно състояние е 20,6 часа в сравнение със средногеометричния плазмен полуживот на абакавир от 2,6 часа. Терминалният втретклетъчен полуживот на ламивудин-ТФ е удължен до 16-19 часа, което подкрепя приложение на ABC и 3ТС веднъж дневно.

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

Съществуват фармакокинетични данни за долутегравир, абакавир и ламивудин самостоятелно.

Долутегравир се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Единична доза от 50 mg долутегравир е приложена на 8 участници с чернодробно увреждане в умерена степен (Child-Pugh клас B) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутегравир в плазмата е подобна, 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на свободен долутегравир е наблюдавано при участниците с чернодробно увреждане в умерена степен в сравнение със здравите контроли. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека до умерена степен. Ефектът на чернодробно увреждане в тежка степен върху фармакокинетиката на долутегравир не е проучен.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh резултат 5-6), приемали единична доза от 600 mg. Резултатите показват, че е налице средно увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е възможно да се направи препоръка за намаляване на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане поради значителната вариабилност на експозицията на абакавир.

Данните, получени при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително при чернодробно нарушение.

Въз основа на данните, получени за абакавир, Triumeq не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

#### *Бъбречно увреждане*

Съществуват фармакокинетични данни за долутегравир, абакавир и ламивудин самостоятелно.

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на долутегравир е проведено при лица с бъбречно увреждане в тежка степен ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ). Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики между лица с бъбречно увреждане в тежка степен ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) и съответни здрави участници. Долутегравир не е проучван при пациенти на диализа, макар че не се очакват разлики в експозицията.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб, като около 2% се екскретира в урината в непроменен вид. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция.

Проучванията с ламивудин показват, че плазмените концентрации (AUC) се повишават при пациенти с бъбречно увреждане поради намаления клирънс.

Въз основа на данните за ламивудин Triumeq диспергиращи се таблетки не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс  $< 50 \text{ ml/min}$  (вж. точка 4.2).

#### *Старческа възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ на долутегравир с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни е показал, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на долутегравир.

Фармакокинетичните данни за долутегравир, абакавир и ламивудин при лица на възраст  $> 65$  години са ограничени.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на долутегравир филмирани и диспергиращи се таблетки при инфектирани с HIV-1 кърмачета, деца и юноши на възраст  $\geq 4$  седмици до  $< 18$  години е оценена в две текущи проучвания (IMPAACT P1093/ING112578 и ODYSSEY/201296). Средните  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  и  $\text{C}_{24\text{h}}$  на долутегравир при HIV-1-инфектирани педиатрични пациенти с тегло най-малко 14 kg са сравними с тези при възрастни след прием на 50 mg веднъж дневно или на 50 mg два пъти дневно. Средната  $\text{C}_{\text{max}}$  е по-висока при педиатричните пациенти, но увеличението не се счита за клинично значимо, тъй като профилите на безопасност са сходни при педиатрични и възрастни пациенти.

Налични са фармакокинетични данни за абакавир и ламивудин при деца и юноши, получаващи препоръчителните схеми на прилагане на перорален разтвор и таблетни форми.

Фармакокинетичните параметри са сравними с тези, съобщавани при възрастни. При деца и юноши с тегло от 14 kg до под 25 kg при препоръчителните дози прогнозните експозиции ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) за абакавир и ламивудин при Triumeq диспергиращи се таблетки са в рамките на прогнозирания диапазон на експозиция на отделните компоненти въз основа на популационно фармакокинетично моделиране и симулация.

#### *Полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими*

Няма данни, че обичайният полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими променя фармакокинетиката на долутегравир в клинично значима степен. В мета-анализ с използване на

фармакогеномни проби, събрани в клинични изпитвания при здрави участници, участниците с UGT1A1 (n=7) генотип, обуславящ слабо метаболизиране на долутегравир, са имали 32% по-нисък клирънс на долутегравир и 46% по-висока стойност на AUC в сравнение с лица с генотип, асоцииран с нормален метаболизъм чрез UGT1A1 (n=41).

#### *Пол*

Популационните фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза II и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на пола върху експозицията на долутегравир. Няма данни, че е необходимо коригиране на дозата на долутегравир, абакавир или ламивудин, въз основа на ефектите на пола върху фармакокинетичните параметри.

#### *Раса*

Популационните фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза II и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на расата върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир след перорално приложение на единична доза при участници от японски произход е сходна с наблюдаваните параметри при участници от западното полукълбо (САЩ). Няма данни, че е необходимо коригиране на дозата на долутегравир, абакавир или ламивудин, въз основа на ефектите на расата върху фармакокинетичните параметри.

#### *Коинфекция с хепатит В или С*

Популационният фармакокинетичен анализ е показал, че коинфекция с вируса на хепатит С не е имала клинично значим ефект върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетичните данни за лица с коинфекция с хепатит В са ограничени (вж. точка 4.4).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

С изключение на отрицателния микронуклеарен *in vivo* тест при плъхове, който проучва ефектите на комбинацията от абакавир и ламивудин, няма налични данни относно ефектите на комбинацията от долутегравир, абакавир и ламивудин при животни.

#### Мутагенност и канцерогенност

Долутегравир не е мутагенен или кластогенен при *in vitro* тестове при бактерии и клетъчни култури от бозайници и в *in vivo* микронуклеарен тест при гризачи.

В бактериални тестове абакавир и ламивудин не проявяват мутагенност, но подобно на други нуклеозидни аналози инхибират клетъчната ДНК репликация в *in vitro* тестове при бозайници като изпитването с миши лимфом. Резултатите от *in vivo* микронуклеарен тест с комбинация от абакавир и ламивудин при плъхове са отрицателни.

Ламивудин не показва никаква генотоксична активност в *in vivo* проучвания. Във високи концентрации абакавир има слаб потенциал да предизвика хромозомно увреждане както *in vitro*, така и *in vivo*.

Канцерогенният потенциал на комбинацията долутегравир, абакавир и ламивудин не е проучван. Долутегравир не е канцерогенен в дългосрочни проучвания при мишки и плъхове. При дългосрочни проучвания за канцерогенност след перорално приложение при плъхове и мишки, ламивудин не показва никакъв канцерогенен потенциал. Изпитванията за карциногенност с абакавир, приложен перорално при мишки и плъхове, показват увеличена честота на малигнени и немалигнени тумори. Малигнени тумори възникват в препуциалната жлеза при мъжките индивиди и в клиторната жлеза при женските индивиди на двата вида, а при плъхове в щитовидната жлеза при мъжките индивиди, и в черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожния слой при женските индивиди.

Повечето от тези тумори възникват при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/ден при мишки и от 600 mg/kg/ден при плъхове. Изключение е туморът на препуциалната жлеза, който възниква при доза 110 mg/kg при мишки. Системната експозиция при мишки и плъхове, при която не се наблюдава канцерогенен ефект, е еквивалентна на 3 и 7 пъти системната експозиция по време на терапия при хора. Макар че клиничното значение на тези находки при хора не е известно, тези данни предполагат, че потенциалната клинична полза превишава риска от канцерогенност при хората.

#### Токсичност при многократно прилагане

Ефектът на продължително ежедневен лечение с високи дози долутегравир е оценено в проучвания за токсичност с многократно перорално приложение при плъхове (до 26 седмици) и при маймуни (до 38 седмици). Основният ефект на долутегравир е гастроинтестинална непоносимост или дразнене при плъхове и маймуни при дози, които водят до системна експозиция приблизително 38 и съответно 1,5 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg въз основа на AUC. Тъй като се счита, че гастроинтестиналната непоносимост се дължи на локално прилагане на активното вещество, измерването в mg/kg или mg/m<sup>2</sup> е подходяща детерминанта за обхващане на безопасността във връзка с тази токсичност. Гастроинтестиналната непоносимост при маймуни настъпва при 30 пъти еквивалентната доза при хора в mg/kg (въз основа на човек с телесно тегло 50 kg) и 11 пъти еквивалентната доза при хора в mg/m<sup>2</sup> за клинична дневна доза от 50 mg.

В токсикологични проучвания е установено, че абакавир води до увеличаване на теглото на черния дроб при плъхове и маймуни. Клиничното значение на това не е известно. Няма данни от клинични проучвания, че абакавир е хепатотоксичен. Освен това, при човека не е наблюдавана автоиндукция на метаболизма на абакавир или индукция на метаболизма на други лекарствени продукти, метаболизиращи се в черния дроб.

При прилагане на абакавир за период от две години, в сърдечната тъкан на мишки и плъхове е наблюдавана лека миокардна дегенерация. Системната експозиция е еквивалентна на 7 до 21 пъти очакваната системна експозиция при хора. Клиничното значение на тези находки не е установено.

#### Репродуктивна токсикология

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че долутегравир, ламивудин и абакавир преминават през плацентата.

Перорално приложение на долутегравир при бременни плъхове при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 17-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност (50 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC).

Пероралното приложение на долутегравир на бременни зайци при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 18-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за развитието или тератогенност (0,74 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC). При зайци токсичност за майката (намален прием на храна, отделяне на малко/никакви фекалии/урина, спиране на наддаването на тегло) е наблюдавана при дози от 1 000 mg/kg (0,74 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC).

Ламивудин не показва тератогенност в проучвания с животни, но има данни за повишена ранна ембрионална смъртност при зайци при относително ниски системни експозиции, сравними с тези, които се достигат при хора. Подобен ефект не е наблюдаван при плъхове дори при много висока системна експозиция.

Абакавир проявява токсичност към развиващия се ембрион и фетус при плъхове, но не и при зайци. Това включва намалено телесно тегло на фетуса, фетален оток и увеличаване на скелетните промени/малформации, ранна вътрематочна смърт и мъртви раждания. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи относно тератогенния потенциал на абакавир.

Проучвания върху фертилитета при плъхове показват, че долутегравир, абакавир и ламивудин не оказват влияние върху фертилитета при мъжките или женските.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Ацесулфам калий

Кросповидон

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Повидон

Силицифицирана микрокристална целулоза (целулоза, микрокристална; силициев диоксид, колоиден безводен)

Натриев нишестен гликолат

Натриев стеарилфумарат

Аромат на сметана с ягоди

Сукралоза

#### Таблетна обвивка

Железен оксид, жълт (E172)

Макрогол

Поли(винилов алкохол) – частично хидролизиран

Талк

Титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не гълтайте сушителя.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Непрозрачни бели бутилки от HDPE (полиетилен с висока плътност), затворени със защитени от деца полипропиленови запушалки с индукционно запечатано фолио с полиетиленово покритие.

Всяка бутилка съдържа 90 диспергиращи се таблетки и сушител.



Опаковката съдържа и пластмасова дозираща чашка, градуирана с деления през 5 ml, между 15 ml и 40 ml.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Диспергиращата се таблетка трябва да се диспергира в питейна вода. Таблетката(ите) трябва да се диспергира(т) напълно в 20 ml питейна вода преди поглъщане и трябва да се приеме(ат) до 30 минути след приготвянето (вж. точка 4.2 и „Указания за употреба стъпка по стъпка“).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/940/003

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 1 септември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 20 юни 2019 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Филмирани таблетки:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura, 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero  
Burgos, 09400  
Испания

или

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
UL.Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Полша

Диспергиращи се таблетки:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura, 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero  
Burgos, 09400  
Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА БУТИЛКАТА (САМО ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg филмирани таблетки  
долутегравир/абакавир/ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg долутегравир (като натриева сол), 600 mg абакавир (под формата на сулфат), 300 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Откъснете приложената Сигнална карта, тя съдържа важна информация относно безопасността.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ**

В случай на някакви симптоми, предполагащи реакция на свръхчувствителност, се обърнете **НЕЗАБАВНО** към Вашия лекар.

Натиснете тук (прикачена е Сигнална карта)

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/940/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg таблетки  
долутегравир/абакавир/ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg долутегравир (като натриева сол), 600 mg абакавир (под формата на сулфат), 300 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА БУТИЛКАТА (САМО ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg филмирани таблетки  
долутегравир/абакавир/ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg долутегравир (като натриева сол), 600 mg абакавир (под формата на сулфат), 300 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! В случай на някакви симптоми, предполагащи реакция на свръхчувствителност, се обърнете НЕЗАБАВНО към Вашия лекар.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/940/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА  
МЕЖДИННА КУТИЯ (БЕЗ BLUE BOX – КОМПОНЕНТ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg филмирани таблетки  
долутегравир/абакавир/ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg долутегравир (като натриева сол), 600 mg абакавир (под формата на сулфат), 300 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Откъснете приложената Сигнална карта, тя съдържа важна информация относно безопасността.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ**

В случай на някакви симптоми, предполагащи реакция на свръхчувствителност, се обърнете  
НЕЗАБАВНО към Вашия лекар.

Натиснете тук (прикачена е Сигнална карта)

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/940/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ 5 mg/60 mg/30 mg диспергиращи се таблетки**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg диспергиращи се таблетки  
долутегравир/абакавир/ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 5 mg долутегравир (като натриева сол), 60 mg абакавир (като сулфат), 30 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Диспергираща се таблетка  
90 диспергиращи се таблетки

Опаковката съдържа дозираща чашка.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Откъснете приложената Сигнална карта, тя съдържа важна информация относно безопасността.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ**

В случай на някакви симптоми, предполагащи реакция на свръхчувствителност, се обърнете НЕЗАБАВНО към Вашия лекар.

Натиснете тук (прикачена е Сигнална карта)

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.  
Не отстранявайте сушителя. Не гълтайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/940/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 5 mg/60 mg/30 mg диспергиращи се таблетки**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg диспергиращи се таблетки  
долутегравир/абакавир/ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 5 mg долутегравир (като натриева сол), 60 mg абакавир (като сулфат), 30 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Диспергираща се таблетка  
90 диспергиращи се таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.  
Съхранявайте бутилката плътно затворена.  
Не отстранявайте сушителя.  
Не гълтайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/940/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА ЗА TRIUMEQ ТАБЛЕТКИ И ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ ТАБЛЕТКИ

### СТРАНА 1

**ВАЖНО – СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА**  
**Triumeq (долутегравир/абакавир/ламивудин) таблетки и**  
**диспергиращи се таблетки**  
**Носете тази карта постоянно с Вас**

Тъй като Triumeq съдържа абакавир някои пациенти, които приемат Triumeq, може да развият реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция). Тази реакция **може да бъде животозастрашаваща**, ако се продължи лечението с Triumeq. **НЕЗАБАВНО СЕ СВЪРЖЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР**, за да Ви консултира дали да спрете приема на Triumeq, ако:

- 1) **получите кожен обрив ИЛИ**
- 2) **се появят един или повече симптоми от най-малко ДВЕ от следните групи**
  - висока температура
  - недостиг на въздух, възпалено гърло или кашлица
  - гадене или повръщане, или диария, или болка в корема
  - тежка умора или болка, или чувство на обща отпадналост

Ако сте спрели приема на Triumeq поради проява на такава реакция **НИКОГА НЕ ТРЯБВА ДА ПРИЕМАТЕ** Triumeq или друго лекарство, съдържащо абакавир, тъй като **в рамките на часове** може да настъпи опасно за живота понижаване на кръвното налягане или смърт.

(вижте обратната страна на картата)

### СТРАНА 2

Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако мислите, че развивате реакция на свръхчувствителност към Triumeq. Напишете по-долу данните на Вашия лекар:

Д-р: ..... Тел.: .....

**Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, незабавно потърсете друга медицинска помощ (обадете се на Бърза помощ или отидете в най-близката болница).**

Обща информация за Triumeq може да получите от .....

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg филмирани таблетки

долутегравир/абакавир/ламивудин  
(dolutegravir/abacavir/lamivudine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Triumeq и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Triumeq
3. Как да приемате Triumeq
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Triumeq
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Triumeq и за какво се използва

Triumeq е лекарство, което съдържа три активни вещества, използвани за лечение на ХИВ инфекция: абакавир, ламивудин и долутегравир. Абакавир и ламивудин принадлежат към група антиретровирусни лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*, а долутегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори*.

Triumeq се използва за лечение на **инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус)** при възрастни, юноши и деца с телесно тегло най-малко 25 kg.

Преди да Ви предпише Triumeq, Вашият лекар ще Ви назначи изследване, за да установи дали сте носител на специфичен тип ген, наречен HLA-B\*5701. Triumeq не трябва да се използва при пациенти, за които се знае, че са носители на HLA-B\*5701 ген. Пациентите с този ген са с по-висок риск от развитие на тежка реакция на свръхчувствителност (алергия), ако прилагат Triumeq (вижте „Реакции на свръхчувствителност” в точка 4).

Triumeq не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Лекарството намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Лекарството също така увеличава броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагането на организма в борбата с инфекциите.

Не всеки отговаря на лечението с Triumeq по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Triumeq

##### Не приемайте Triumeq

- ако сте **алергични (свръхчувствителни)** към долутегравир, абакавир (или към някое

друго лекарство, съдържащо абакавир) или ламивудин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

**Внимателно прочетете цялата информация относно реакции на свръхчувствителност в точка 4.**

- ако приемате лекарство, наречено **фампридин** (известно също като далфампридин; използвано при множествена склероза).  
→ Ако мислите, че нещо от посоченото по-горе се отнася за Вас, кажете на Вашия лекар.

## Предупреждения и предпазни мерки

### ВАЖНО – Реакции на свръхчувствителност

**Triumeq съдържа абакавир и долутегравир.** Тези две активни вещества могат да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Никога не трябва да приемате отново абакавир или продукти, съдържащи абакавир, ако имате реакция на свръхчувствителност: тя може да бъде животозастрашаваща.

**Трябва внимателно да прочетете цялата информация в раздела „Реакции на свръхчувствителност” в точка 4.**

Опаковката на Triumeq включва **Сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за свръхчувствителност. **Откъснете тази карта и винаги я носете с Вас.**

### Обърнете специално внимание при употребата на Triumeq

Някои хора, приемащи Triumeq или друго комбинирано лечение за ХИВ са с по-голям риск от поява на тежки нежелани реакции в сравнение с други хора. Необходимо е да знаете допълнителните рискове:

- ако имате умерено или тежко чернодробно заболяване
- ако някога сте имали **чернодробно заболяване**, включително хепатит В или С (ако имате хепатит В инфекция, не спирайте приема на Triumeq без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като хепатитът Ви може да се прояви отново)
- ако имате проблеми с бъбреците  
→ **Обсъдете с Вашия лекар преди да използвате Triumeq, ако нещо от посоченото се отнася до Вас.** Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приемате лекарството. Вижте точка 4 за повече информация.

### Реакции на свръхчувствителност към абакавир

Дори пациенти, които нямат HLA-B\*5701 ген, могат все пак да развият **реакция на свръхчувствителност** (сериозна алергична реакция).

→ **Внимателно прочетете цялата информация относно реакции на свръхчувствителност в точка 4 на тази листовка.**

### Риск от сърдечносъдови събития

Не може да се изключи вероятността абакавир да е свързан с повишен риск от настъпване на сърдечносъдови събития.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако имате сърдечносъдови проблеми, пушите или имате друго заболяване, което може да увеличи риска от сърдечносъдови заболявания, като например високо кръвно налягане или диабет. Не спирайте приема на Triumeq, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите.

### Внимавайте за появата на важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да бъдат сериозни. Това включва:

- симптоми на инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и костни проблеми

Необходимо е да знаете за важни признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Triumeq.

→ Прочетете информацията „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ” в точка 4 на тази листовка.

### Деца

Това лекарство не е за деца с телесно тегло под 25 kg, тъй като дозата на всяка от съставките на това лекарство не може да се коригира спрямо тяхното тегло.

### Други лекарства и Triumeq

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Triumeq със следното лекарство:

- фампридин (известно също като далфампридин), използвано при **множествена склероза**.

Някои лекарства могат да повлияят действието на Triumeq или да увеличат вероятността за поява на нежелани реакции. Triumeq също така може да повлияе действието на други лекарства.

**Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако приемате някое от *следните* лекарства:

- метформин, за лечение на **диабет**
- лекарства, наречени **антиациди**, за лечение на **лошо храносмилане** и **киселини в стомаха**. **Не приемайте антиацид** 6 часа преди да приемете Triumeq или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (*вижте също точка 3*).
- добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий. **Ако приемате Triumeq с храна**, може да приемате добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий по едно и също време с Triumeq. **Ако не приемате Triumeq с храна**, **не приемайте добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий** 6 часа преди да приемете Triumeq или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (*вижте също точка 3*).
- емтрицитабин, етравирин, ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир за лечение на **ХИВ инфекция**
- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
- други лекарства, съдържащи ламивудин, използвани за лечение на **ХИВ инфекция** или **инфекция с хепатит В**
- кладрибин, използван за лечение на **косматоноклетъчна левкемия**
- рифампицин за лечение на туберкулоза и други **бактериални инфекции**
- триметоприм/сулфаметоксазол, антибиотик за лечение на **бактериални инфекции**
- фенитоин и фенобарбитал за лечение на **епилепсия**
- окскарбазепин и карбамазепин за лечение на **епилепсия** и **биполарно разстройство**
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), билково лекарство за лечение на **депресия**
- **метадон**, който се използва като **заместител на хероина**. Абакавир увеличава скоростта на отделяне на метадон от организма. Ако приемате метадон, ще бъдете изследвани за симптоми на отнемане. Може да има нужда Вашата доза метадон да бъде променена.
- **Риоцигуат**, който се използва за лечение на **високо кръвно налягане в кръвоносните съдове** (белодробните артерии), които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Може да се наложи Вашият лекар да Ви намали дозата на риоцигуат, тъй като абакавир може да повиши нивата на риоцигуат в кръвта.

→ **Информирайте Вашия лекар или фармацевт** ако приемате някое от тези лекарства. Вашият лекар може да реши да коригира Вашата доза или че се нуждаете от допълнителни контролни прегледи.

## **Бременност**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

→ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на Trimeq.

Приемането на Trimeq към момента на зачеването или през първите шест седмици от бременността може да повиши риска от вроден дефект, наречен дефект на невралната тръба, като например спина бифида (нарушение в развитието на гръбначния стълб и гръбначния мозък).

Ако е възможно да забременеете, докато приемате Trimeq:

→ **Говорете с Вашия лекар** и обсъдете дали има нужда от контрацепция, като презерватив или противозачатъчни таблетки.

Уведомете незабавно лекаря си, ако забременеете или планирате бременност. Вашият лекар ще преразгледа лечението Ви. Не спирайте приема на Trimeq без да се консултирате с лекаря си, тъй като това може да навреди на Вас и на детето, с което сте бременна.

## **Кърмене**

**Не се препоръчва** кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Trimeq може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

## **Шофиране и работа с машини**

**Trimeq може да предизвика замаяност** и други нежелани реакции, които да доведат до намаляване на вниманието.

→ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако сте сигурни, че вниманието Ви не е засегнато.

## **Trimeq съдържа натрий.**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Trimeq**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- **Обичайната доза е една таблетка веднъж дневно**

Поглъщайте таблетката с малко течност. Trimeq може да се приема със или без храна.

## **Употреба при деца и юноши**

Деца и юноши с тегло най-малко 25 kg могат да приемат дозата за възрастни от една таблетка, веднъж дневно.

Ако тежите по-малко от 25 kg, не може да приемате Trimeq филмирани таблетки, тъй като дозата на всяка от съставките на това лекарство не може да се адаптира към Вашето тегло. Вашият лекар трябва да Ви предпише Trimeq диспергиращи се таблетки или съставките му поотделно.

Trimeq се предлага под формата на филмирани и диспергиращи се таблетки. Филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки не са еднакви. Затова не трябва да преминавате от филмирани към диспергиращи се таблетки и обратно, без първо да се посъветвате с Вашия



лекар.

**Не приемайте антиацид** 6 часа преди да приемете Trimeq или най-малко 2 часа след като приемете лекарството. Други лекарства, понижаващи киселинността, като ранитидин и омепразол, могат да бъдат приемани едновременно с Trimeq.

→ Посъветвайте се с Вашия лекар относно приема на антиацидни лекарства заедно с Trimeq.

**Ако приемате Trimeq с храна, може да приемате добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий** по едно и също време с Trimeq. **Ако не приемате Trimeq с храна**, не приемайте добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий 6 часа преди да приемете Trimeq или най-малко 2 часа след като приемете лекарството.

→ Посъветвайте се с Вашия лекар относно приема на добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий с Trimeq.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Trimeq**

Ако приемете прекалено много таблетки Trimeq, **обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет**. Ако е възможно, покажете опаковката на Trimeq.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Trimeq**

Ако пропуснете доза, приемете я възможно най-скоро, след като си спомните. Но ако трябва да приемете Вашата следваща доза през следващите 4 часа, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното време. След това продължете Вашето лечение както преди.

→ **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на Trimeq**

Ако сте спрели приема на Trimeq поради някаква причина – особено защото мислите, че имате нежелани реакции или защото имате друго заболяване:

**Консултирайте се с Вашия лекар преди да започнете да приемате лекарството отново.**

Вашият лекар ще прецени дали симптомите се дължат на реакция на свръхчувствителност.

Ако лекарят смята, че те може да са свързани с реакция на свръхчувствителност, **ще Ви каже никога повече да не приемате Trimeq или друго лекарство, съдържащо абакавир или долутегравир**. Важно е да следвате този съвет.

Ако Вашият лекар Ви посъветва, че може отново да започнете приема на Trimeq, може да се наложи да приемете първите дози на място, където ще имате бърз достъп до медицински грижи при нужда.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечение на ХИВ инфекция, може да е трудно да се определи дали даден симптом е нежелана реакция, свързана с употребата на Trimeq или на други лекарства, които приемате, или е проява на ХИВ болестта. **Затова е много важно да говорите с Вашия лекар за всички промени в здравословното си състояние.**

Абакавир може да причини реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция), особено при хора, които имат определен тип ген, наречен HLA-B\*5701. Дори пациенти, които нямат гена HLA-B\*5701, може да развият **реакция на свръхчувствителност**, която е описана в тази листовка в раздела „Реакции на свръхчувствителност”. **Много е важно да прочетете и да разберете информацията за тази тежка реакция.**

По време на комбинирана терапия за ХИВ, **заедно с нежеланите реакции за Trimeq, изброени по-долу**, могат да се развият и други състояния.

Важно е да прочетете информацията в тази точка, в раздела „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ”.

### **Реакции на свръхчувствителност**

Триумеф съдържа абакавир и долутегравир. Двете активни вещества могат да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност.

Реакции на свръхчувствителност са наблюдавани по-често при хора, приемащи лекарства, които съдържат абакавир.

### **Кой получава тези реакции?**

Всеки, който приема Триумеф може да развие реакция на свръхчувствителност, която може да е животозастрашаваща, ако приемът на Триумеф продължи.

Вероятността да развиете тази реакция е по-голяма, ако имате ген, наречен HLA-B\*5701 (но дори да нямате този ген, може да получите реакция). Преди лекарят да Ви предпише Триумеф, би трябвало да сте изследвани за наличие на този ген. Ако знаете, че имате този ген, кажете на Вашия лекар.

### **Какви са симптомите?**

Най-честите симптоми са:

**треска** (висока температура) и **кожен обрив**.

Други чести симптоми са:

**гадене**, повръщане, диария, коремна (стомашна) болка, тежка умора.

Други симптоми включват:

болки в ставите или мускулите, подуване на шията, задух, възпалено гърло, кашлица, пристъпи на главоболие, възпаление на окото (конюнктивит), язви в устата, понижено кръвно налягане, изтръпване или вкочаненост на ръцете или краката.

### **Кога се развиват тези реакции?**

Реакциите на свръхчувствителност могат да започнат по всяко време, докато приемате Триумеф, но най-често се появяват през първите 6 седмици от лечението.

**Незабавно се свържете с Вашия лекар:**

**1** ако получите кожен обрив, **ИЛИ**

**2** ако получите симптоми от най-малко **2** от следните групи:

- треска
- задух, възпалено гърло или кашлица
- гадене или повръщане, диария или коремна болка
- тежка умора или болки, или общо неразположение.

**Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Триумеф.**

**Ако сте спрели приема на Триумеф**

Ако сте спрели приема на Триумеф поради реакция на свръхчувствителност, **НИКОГА ОТНОВО не трябва да приемате Триумеф, или друго лекарство, което съдържа абакавир.** Ако го направите, в рамките на часове може да настъпи опасно спадане на кръвното Ви налягане, което да доведе до смърт. Също така, Вие никога не трябва да приемате лекарства, съдържащи долутегравир.

Ако сте спрели приема на Triumeq поради някаква причина – особено ако мислите, че развивате нежелани реакции или защото имате друго заболяване:

**Консултирайте се с Вашия лекар преди да започнете да приемате лекарството отново.**

Вашият лекар ще прецени дали симптомите се дължат на реакция на свръхчувствителност. Ако лекарят смята, че те може да са свързани, **ще Ви каже никога повече да не приемате Triumeq или друго лекарство, съдържащо абакавир.** Също така, може да Ви бъде казано никога повече да не приемате други лекарства, съдържащи долутегравир. Важно е да следвате този съвет.

Понякога реакции на свръхчувствителност се развиват при хора, които отново започват прием на лекарства, съдържащи абакавир и които са имали само един симптом от Сигналната карта, преди да спрат лечението.

Много рядко пациенти, които в миналото са приемали лекарства, съдържащи абакавир, без никакви симптоми на свръхчувствителност, развиват реакция на свръхчувствителност, когато започнат отново да приемат тези лекарства.

Ако Вашият лекар Ви посъветва, че може отново да започнете приема на Triumeq, може да се наложи да приемете Вашите първи дози на място, където ще имате бърз достъп до медицински грижи при нужда.

Ако сте свръхчувствителни към Triumeq, върнете всички неизползвани таблетки Triumeq за безопасно изхвърляне. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Опаковката на Triumeq включва **Сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за реакциите на свръхчувствителност. **Откъснете тази карта и винаги я носете със себе си.**

**Много чести нежелани реакции**

Те могат да засегнат **повече от 1 на 10 човека**:

- главоболие
- диария
- гадене
- трудно заспиване (*безсъние*)
- липса на енергия (*умора*)

**Чести нежелани реакции**

Те могат да засегнат **до 1 на 10 човека**:

- реакция на свръхчувствителност (*вижте „Реакции на свръхчувствителност” по-нагоре в тази точка*)
- загуба на апетит
- обрив
- сърбеж (*пруритус*)
- повръщане
- стомашна (*коремна*) болка
- стомашен (*коремен*) дискомфорт
- наддаване на тегло
- лошо храносмилане
- газове (*флатуленция*)
- замаяност
- необичайни сънища
- кошмари
- депресия (*усещане за дълбока тъга и непълноценност*)
- тревожност
- умора

- чувство на сънливост
- треска (*повишена температура*)
- кашлица
- възпаление на носа или хрема
- косопад
- мускулна болка и дискомфорт
- болка в ставите
- слабост
- общо неразположение

Чести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивото на чернодробните ензими

### **Нечести нежелани реакции**

Те могат да засегнат до **1 на 100** човека:

- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- мисли и опити за самоубийство (особено при пациенти, които са имали депресия или психични заболявания в миналото)
- пристъп на паника

Нечести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- намален брой на клетките, участващи в кръвосъсирването (*тромбоцитопения*)
- намаляване на броя на червените кръвни клетки (*анемия*) или намаляване на броя на белите кръвни клетки (*неутропения*)
- повишено ниво на захар (глюкоза) в кръвта
- повишено ниво на триглицериди (вид мазнини) в кръвта

### **Редки нежелани реакции**

Те могат да засегнат до **1 на 1 000** човека:

- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- разграждане на мускулна тъкан
- чернодробна недостатъчност (признаците може да включват пожълтяване на кожата и бялото на очите или необичайно тъмна урина)
- самоубийство (по-специално при пациенти, които в миналото са имали депресия или психични проблеми).

→ **Незабавно кажете на Вашия лекар**, ако получите някакви психични проблеми (вижте и другите психични проблеми, посочени по-горе).

Редки нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на билирубина (изследване на чернодробната функция)
- повишаване на нивото на ензим, наречен *амилаза*.

### **Много редки нежелани реакции**

Те могат да засегнат до **1 на 10 000** човека:

- изтръпване, мравучкане по кожата (изтръпване на крайниците)
- чувство на слабост в крайниците
- кожен обрив, който може да има мехурчета и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около нея) (*еритема мултиформе*)
- обширен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс–Джонсън*), както и по-тежка форма на този обрив, при която има белене на повече от 30% от кожата на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта).

Много редки нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- неспособност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (*чиста аплазия на червените кръвни клетки*).

Ако получите някакви нежелани реакции

→ **Говорете с Вашия лекар.** Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

### **Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ**

Комбинирана терапия като Тгиптеq може да предизвика развитие на други състояния по време на лечението на ХИВ.

### **Симптоми на инфекция и възпаление**

Хора с напреднала ХИВ инфекция или СПИН имат отслабена имунна система и е по-вероятно да развият сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*). Тези инфекции могат да бъдат „тихи“ и да не се откриват от отслабената имунна система преди започване на лечението. След започване на лечението, имунната система става по-силна и може да атакува инфекциите, което може да причини симптоми на инфекция или възпаление. Симптомите обикновено включват **треска** и някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднено дишане.

В редки случаи, тъй като имунната система става по-силна, тя може също да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни заболявания*). Симптомите на автоимунни заболявания може да се развият много месеци след като сте започнали да приемате лекарство за лечение на ХИВ инфекцията. Симптомите може да включват:

- палпитации (ускорен или неправилен сърдечен ритъм) или треперене
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

**Ако получите някакви симптоми на инфекция и възпаление или ако забележите някой от симптомите по-горе:**

→ **Уведомете незабавно Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвета на Вашия лекар.

### **Ставна болка, скованост и проблеми с костите**

Някои хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, развиват състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние части от костната тъкан загиват, поради намалено кръвоснабдяване на костта. По-вероятно е пациентите да развият това състояние:

- ако продължително време са приемали комбинирана терапия
- ако също така приемат противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако пият алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

**Признаците на остеонекроза включват:**

- скованост на ставите
- болки (особено в таза, коляното или рамото)
- трудност при движение.

Ако забележите някой от тези симптоми:

→ **Уведомете Вашия лекар.**

## **Ефекти върху теглото, нивата на мастни вещества в кръвта и глюкоза в кръвта**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на мастните вещества и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а понякога е свързано със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще Ви прави изследвания за тези промени.

## **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Triumeq**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Triumeq**

- Активните вещества са долутегравир, абакавир и ламивудин. Всяка таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир, 600 mg абакавир (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин.
- Другите съставки са манитол (E421), микрокристална целулоза, повидон (K29/32), натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат, поли(винилов алкохол) – частично хидролизиран, титанов диоксид, макрогол/ПЕГ, талк, черен железен оксид и червен железен оксид.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **Как изглежда Triumeq и какво съдържа опаковката**

Triumeq филмирани таблетки са лилави, двойноизпъкнали, елипсовидни таблетки, с вдлъбнато релефно означение „572 Tr” от едната страна. Филмираните таблетки се доставят в бутилки, съдържащи 30 таблетки.

Бутилката съдържа сушител за намаляване на влагата. След отваряне на бутилката, сушителят трябва да се държи в бутилката и да не се отстранява.

Налични са и групови опаковки, съдържащи 90 филмирани таблетки (3 опаковки по 30 филмирани таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

### **Притежател на разрешението за употреба**

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Нидерландия

### **Производител**

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Испания

или

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, UL.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Полша.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## Листовка: информация за пациента

### Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg диспергиращи се таблетки долутегравир/абакавир/ламивудин (dolutegravir/abacavir/lamivudine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на дете, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като тези на детето, за което се грижите.
- Ако детето получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Triumeq и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Triumeq
3. Как да прилагате Triumeq
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Triumeq
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба стъпка по стъпка

#### 1. Какво представлява Triumeq и за какво се използва

Triumeq е лекарство, което съдържа три активни вещества, използвани за лечение на ХИВ инфекция: абакавир, ламивудин и долутегравир. Абакавир и ламивудин принадлежат към група антиретровирусни лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*, а долутегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори*.

Triumeq се използва за лечение на **инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус)** при деца с телесно тегло най-малко 14 kg и под 25 kg.

Преди да предпише Triumeq на детето, за което се грижите, Вашият лекар ще назначи изследване, за да установи дали то е носител на специфичен тип ген, наречен HLA-B\*5701. Triumeq не трябва да се използва при пациенти, за които се знае, че са носители на HLA-B\*5701 ген. Пациентите с този ген са с по-висок риск от развитие на тежка реакция на свръхчувствителност (алергия), ако прилагат Triumeq (вижте „Реакции на свръхчувствителност” в точка 4).

Triumeq не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Лекарството намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Лекарството също така увеличава броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагането на организма в борбата с инфекциите.

Не всеки отговаря на лечението с Triumeq по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението на детето.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Triumeq

### Не използвайте Triumeq

- ако детето, за което се грижите, е **алергично (свръхчувствително)** към долутегравир, абакавир (или към някое друго лекарство, съдържащо абакавир) или ламивудин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).  
**Внимателно прочетете цялата информация относно реакции на свръхчувствителност в точка 4.**
  - ако детето, за което се грижите, приема лекарство, наречено **фампридин** (известно също като далфампридин; използвано при множествена склероза).
- Ако мислите, че нещо от посоченото по-горе се отнася за детето, кажете на Вашия лекар.

### Предупреждения и предпазни мерки

#### ВАЖНО – Реакции на свръхчувствителност

**Triumeq съдържа абакавир и долутегравир.** Тези две активни вещества могат да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Детето, за което се грижите, никога не трябва да приема отново абакавир или продукти, съдържащи абакавир, ако има реакция на свръхчувствителност: тя може да бъде животозастрашаваща.

**Трябва внимателно да прочетете цялата информация в раздела „Реакции на свръхчувствителност” в точка 4.**

Опаковката на Triumeq включва **Сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за свръхчувствителност. **Откъснете тази карта и винаги я носете с Вас.**

#### Обърнете специално внимание при употребата на Triumeq

Някои хора, приемащи Triumeq или друго комбинирано лечение за ХИВ са с по-голям риск от поява на тежки нежелани реакции в сравнение с други хора. Необходимо е да знаете допълнителните рискове:

- ако детето, за което се грижите, има умерено или тежко чернодробно заболяване
- ако детето, за което се грижите, някога е имало **чернодробно заболяване**, включително хепатит В или С (ако детето има хепатит В инфекция, не спирайте приема на Triumeq без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като хепатитът може да се прояви отново)
- ако детето, за което се грижите, има проблеми с бъбреците  
→ **Обсъдете с Вашия лекар преди да използвате Triumeq, ако нещо от посоченото се отнася до детето.** Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приема лекарството. Вижте точка 4 за повече информация.

#### Реакции на свръхчувствителност към абакавир

Дори пациенти, които нямат HLA-B\*5701 ген, могат все пак да развият **реакция на свръхчувствителност** (сериозна алергична реакция).

→ **Внимателно прочетете цялата информация относно реакции на свръхчувствителност в точка 4 на тази листовка.**

#### Риск от сърдечносъдови събития

Не може да се изключи вероятността абакавир да е свързан с повишен риск от настъпване на сърдечносъдови събития.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако детето, за което се грижите, има сърдечно-съдови проблеми, пуши или има друго заболяване, което може да увеличи риска от сърдечносъдови заболявания, като например високо кръвно налягане или диабет. Не спирайте приложението на Triumeq, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите.

### Внимавайте за появата на важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да бъдат сериозни. Това включва:

- симптоми на инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и костни проблеми

Необходимо е да знаете за важни признаци и симптоми, за които да следите, докато прилагате Triumeq.

→ Прочетете информацията „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ” в точка 4 на тази листовка.

### Деца

Това лекарство не е за деца с телесно тегло под 14 kg, тъй като дозата на всяка от съставките на това лекарство не може да се коригира спрямо тяхното тегло.

Деца трябва да спазват планираните прегледи при лекар (за повече информация вижте точка 3, Как да прилагате Triumeq).

### Други лекарства и Triumeq

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако детето, за което се грижите, приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Някои лекарства могат да повлияят действието на Triumeq или да увеличат вероятността за поява на нежелани реакции. Triumeq също така може да повлияе действието на други лекарства.

**Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:**

- метформин, за лечение на **диабет**
- лекарства, наречени **антиациди**, за лечение на **лошо храносмилане и киселини в стомаха. Не приемайте антиацид 6 часа преди да приемете Triumeq или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (вижте също точка 3).**
- добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий. **Ако приемате Triumeq с храна**, може да приемате добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий по едно и също време с Triumeq. **Ако не приемате Triumeq с храна, не приемайте добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий 6 часа преди да приемете Triumeq или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (вижте също точка 3).**
- емтрицитабин, етравирин, ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир за лечение на **ХИВ инфекция**
- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
- други лекарства, съдържащи ламивудин, използвани за лечение на **ХИВ инфекция** или **инфекция с хепатит В**
- кладрибин, използван за лечение на **космато клетъчна левкемия**
- рифампицин за лечение на туберкулоза и други **бактериални инфекции**
- триметоприм/сулфаметоксазол, антибиотик за лечение на **бактериални инфекции**
- фенитоин и фенобарбитал за лечение на **епилепсия**
- окскарбазепин и карбамазепин за лечение на **епилепсия** и **биполарно разстройство**
- **жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)**, билково лекарство за лечение на **депресия**
- **метадон**, който се използва като **заместител на хероина**. Абакавир увеличава скоростта на отделяне на метадон от организма. Ако приемате метадон, ще бъдете изследвани за симптоми на отнемане. Може да има нужда Вашата доза метадон да бъде променена.

→ **Информирайте Вашия лекар или фармацевт**, ако детето, за което се грижите, приема някое от тези лекарства. Вашият лекар може да реши да коригира дозата на детето или че детето се нуждае от допълнителни контролни прегледи.

## **Бременност**

Пациентки, които са бременни, смятат, че може да са бременни или планират бременност:

→ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на Truimeq.

Приемането на Truimeq към момента на зачеването или през първите шест седмици от бременността може да повиши риска от вроден дефект, наречен дефект на невралната тръба, като например спина бифида (нарушение в развитието на гръбначния стълб и гръбначния мозък).

Пациентки, които е възможно да забременеят, докато приемат Truimeq:

→ **Говорете с Вашия лекар** и обсъдете дали има нужда от контрацепция, като презерватив или противозачатъчни таблетки.

Уведомете незабавно лекаря си, ако забременеете или планирате бременност. Вашият лекар ще преразгледа лечението Ви. Не спирайте приема на Truimeq без да се консултирате с лекаря си, тъй като това може да навреди на Вас и на детето, с което сте бременна.

## **Кърмене**

**Не се препоръчва** кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Truimeq може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

## **Шофиране и работа с машини**

**Truimeq може да предизвика** замаяност и други нежелани реакции, които да доведат до намаляване на вниманието.

→ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако сте сигурни, че вниманието Ви не е засегнато.

## **Truimeq съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на диспергираща се таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да прилагате Truimeq**

Винаги прилагайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще прецени правилната доза Truimeq за детето, за което се грижите, в зависимост от теглото на детето.

Ако детето, за което се грижите, тежи под 14 kg, Truimeq не е подходящ за него, тъй като не е известно дали Truimeq е безопасен и ефективен. Вашият лекар трябва да предпише на детето съставките поотделно.

Truimeq може да се дава **със или без храна.**

Диспергиращите се таблетки трябва да се диспергират в питейна вода. Таблетките трябва да се диспергират напълно преди поглъщане. Не дъвчете, не режете и не разтрошавайте таблетките.

**Дозата Truimeq при деца** трябва да се коригира, тъй като те наддават на тегло.

→ Затова е важно децата да спазват **планираните прегледи при лекаря.**

Truimeq се предлага под формата на филмирани и диспергиращи се таблетки. Филмираните

таблетки и диспергиращите се таблетки не са еднакви. Затова не трябва да преминавате от филмирани към диспергиращи се таблетки и обратно, без първо да се посъветвате с Вашия лекар.

**Не прилагайте антиацид** 6 часа преди да приложите Triumeq или най-малко 2 часа след като приложите Triumeq. Други лекарства, понижаващи киселинността, като ранитидин и омепразол, могат да бъдат приемани едновременно с Triumeq.

→ Посъветвайте се с Вашия лекар относно приема на антиацидни лекарства заедно с Triumeq.

**Ако давате Triumeq с храна, може да давате добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий** по едно и също време с Triumeq. **Ако не давате Triumeq с храна**, не давайте добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий 6 часа преди да приложите Triumeq или най-малко 2 часа след като приложите Triumeq.

→ Посъветвайте се с Вашия лекар относно приема на добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, с Triumeq.

**Ако сте приложили повече от необходимата доза Triumeq**

Ако приложите прекалено много диспергиращи се таблетки Triumeq, **обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет**. Ако е възможно, покажете опаковката на Triumeq.

**Ако сте пропуснали да приложите Triumeq**

Ако пропуснете доза, приложете я възможно най-скоро, след като си спомните; но ако остават не повече от 4 часа до времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза и приложете следващата в обичайното време. След това продължете лечението на детето както преди.

→ **Не прилагайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

**Ако сте спрели приложението на Triumeq**

Ако сте спрели да давате Triumeq на детето поради някаква причина – особено защото мислите, че има нежелани реакции или защото има друго заболяване:

**Консултирайте се с Вашия лекар преди да започнете да давате лекарството отново.**

Вашият лекар ще прецени дали симптомите на детето се дължат на реакция на свръхчувствителност. Ако лекарят смята, че те може да са свързани с реакция на свръхчувствителност, **ще Ви каже никога повече да не давате Triumeq или друго лекарство, съдържащо абакавир или долутегравир**. Важно е да следвате този съвет.

Ако Вашият лекар Ви посъветва, че може отново да започнете приложението на Triumeq, може да се наложи да дадете първите дози на място, където детето ще има бърз достъп до медицински грижи при нужда.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечение на ХИВ инфекция, може да е трудно да се определи дали даден симптом е нежелана реакция, свързана с употребата на Triumeq или на други лекарства, които детето приема, или е проява на ХИВ болестта. **Затова е много важно да говорите с Вашия лекар за всички промени в здравословното състояние на детето.**

Абакавир може да причини реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция), особено при хора, които имат определен тип ген, наречен HLA-B\*5701. Дори пациенти, които нямат гена HLA-B\*5701, може да развият **реакция на свръхчувствителност**, която е описана в тази листовка в раздела „Реакции на свръхчувствителност”. **Много е важно да прочетете и да разберете информацията за тази тежка реакция.**

По време на комбинирана терапия за ХИВ, заедно с нежеланите реакции за Trіumeq, изброени по-долу, могат да се развият и други състояния.

Важно е да прочетете информацията в тази точка, в раздела „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ”.

### **Реакции на свръхчувствителност**

Trіumeq съдържа абакавир и долутегравир. Двете активни вещества могат да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност.

Реакции на свръхчувствителност са наблюдавани по-често при хора, приемащи лекарства, които съдържат абакавир.

### **Кой получава тези реакции?**

Всеки, който приема Trіumeq може да развие реакция на свръхчувствителност, която може да е животозастрашаваща, ако приемът на Trіumeq продължи.

Вероятността детето да развие тази реакция е по-голяма, ако има ген, наречен HLA-B\*5701 (но дори да няма този ген, може да получи реакция). Преди лекарят да предпише Trіumeq, би трябвало детето, за което се грижите, да е изследвано за наличие на този ген. Ако знаете, че има този ген, кажете на Вашия лекар.

### **Какви са симптомите?**

Най-честите симптоми са:

**треска** (висока температура) и **кожен обрив**.

Други чести симптоми са:

**гадене**, повръщане, диария, коремна (стомашна) болка, тежка умора.

Други симптоми включват:

болки в ставите или мускулите, подуване на шията, задух, възпалено гърло, кашлица, пристъпи на главоболие, възпаление на окото (конюнктивит), язви в устата, понижено кръвно налягане, изтръпване или вкочаненост на ръцете или краката.

### **Кога се развиват тези реакции?**

Реакциите на свръхчувствителност могат да започнат по всяко време, докато приемате Trіumeq, но най-често се появяват през първите 6 седмици от лечението.

**Незабавно се свържете с Вашия лекар:**

**1** ако детето получи кожен обрив, ИЛИ

**2** ако детето получи симптоми от най-малко **2** от следните групи:

- треска

- задух, възпалено гърло или кашлица

- гадене или повръщане, диария или коремна болка

- тежка умора или болки, или общо неразположение.

**Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приложението на Trіumeq.**

### **Ако сте спрели приложението на Trіumeq**

Ако сте спрели да давате Trіumeq на детето поради реакция на свръхчувствителност, **то НИКОГА ОТНОВО не трябва да приема Trіumeq, или друго лекарство, което съдържа абакавир**. Ако го направи, в рамките на часове може да настъпи опасно спадане на кръвното

налягане, което да доведе до смърт. Също така, то никога не трябва да приема лекарства, съдържащи долутегравир.

Ако детето е спряло приема на Триумеф поради някаква причина – особено ако мислите, че развива нежелани реакции или защото има друго заболяване:

**Консултирайте се с Вашия лекар преди да започнете да прилагате лекарството отново.** Вашият лекар ще прецени дали симптомите на детето се дължат на реакция на свръхчувствителност. Ако лекарят смята, че те може да са свързани, **ще Ви каже никога повече да не прилагате Триумеф или друго лекарство, съдържащо абакавир.** Също така, може да Ви бъде казано никога повече да не прилагате други лекарства, съдържащи долутегравир. Важно е да следвате този съвет.

Понякога реакции на свръхчувствителност се развиват при хора, които отново започват прием на лекарства, съдържащи абакавир и които са имали само един симптом от Сигналната карта, преди да спрат лечението.

Много рядко пациенти, които в миналото са приемали лекарства, съдържащи абакавир, без никакви симптоми на свръхчувствителност, развиват реакция на свръхчувствителност, когато започнат отново да приемат тези лекарства.

Ако Вашият лекар Ви посъветва, че може отново да започнете приложението на Триумеф, може да се наложи да приложите първите дози на място, където детето ще има бърз достъп до медицински грижи при нужда.

Ако детето е свръхчувствително към Триумеф, върнете всички неизползвани таблетки Триумеф за безопасно изхвърляне. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Опаковката на Триумеф включва **Сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за реакциите на свръхчувствителност. **Откъснете тази карта и винаги я носете със себе си.**

### **Много чести нежелани реакции**

Те могат да засегнат **повече от 1 на 10 човека**:

- главоболие
- диария
- гадене
- трудно заспиване (*безсъние*)
- липса на енергия (*умора*)

### **Чести нежелани реакции**

Те могат да засегнат **до 1 на 10 човека**:

- реакция на свръхчувствителност (*вижте „Реакции на свръхчувствителност” по-нагоре в тази точка*)
- загуба на апетит
- обрив
- сърбеж (*пруритус*)
- повръщане
- стомашна (*коремна*) болка
- стомашен (*коремен*) дискомфорт
- наддаване на тегло
- лошо храносмилане
- газове (*флатуленция*)
- замаяност
- необичайни сънища
- кошмари

- депресия (усещане за дълбока тъга и непълноценност)
- тревожност
- умора
- чувство на сънливост
- треска (*повишена температура*)
- кашлица
- възпаление на носа или хрема
- косопад
- мускулна болка и дискомфорт
- болка в ставите
- слабост
- общо неразположение

Чести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивото на чернодробните ензими

### **Нечести нежелани реакции**

Те могат да засегнат **до 1 на 100 човека**:

- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- мисли и опити за самоубийство (особено при пациенти, които са имали депресия или психични заболявания в миналото)
- пристъп на паника

Нечести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- намален брой на клетките, участващи в кръвосъсирването (*тромбоцитопения*)
- намаляване на броя на червените кръвни клетки (*анемия*) или намаляване на броя на белите кръвни клетки (*неутропения*)
- повишено ниво на захар (глюкоза) в кръвта
- повишено ниво на триглицериди (вид мазнини) в кръвта

### **Редки нежелани реакции**

Те могат да засегнат **до 1 на 1 000 човека**:

- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- разграждане на мускулна тъкан
- чернодробна недостатъчност (признаците може да включват пожълтяване на кожата и бялото на очите или необичайно тъмна урина)
- самоубийство (по-специално при пациенти, които в миналото са имали депресия или психични проблеми).

→ **Незабавно кажете на Вашия лекар**, ако получите някакви психични проблеми (вижте и другите психични проблеми, посочени по-горе).

Редки нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на билирубина (изследване на чернодробната функция)
- повишаване на нивото на ензим, наречен *амилаза*.

### **Много редки нежелани реакции**

Те могат да засегнат **до 1 на 10 000 човека**:

- изтръпване, мравучкане по кожата (изтръпване на крайниците)
- чувство на слабост в крайниците
- кожен обрив, който може да има мехурчета и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около нея) (*еритема мултиформе*)
- обширен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс–Джонсън*), както и по-тежка форма на този обрив, при която



- има белене на повече от 30% от кожата на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта).

Много редки нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- неспособност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (*чиста аплазия на червените кръвни клетки*).

Ако детето, за което се грижите, получи някакви нежелани реакции

→ **Говорете с Вашия лекар.** Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

## **Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ**

Комбинирана терапия като Triumeq може да предизвика развитие на други състояния по време на лечението на ХИВ.

### **Симптоми на инфекция и възпаление**

Хора с напреднала ХИВ инфекция или СПИН имат отслабена имунна система и е по-вероятно да развият сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*). Тези инфекции могат да бъдат „тихи“ и да не се откриват от отслабената имунна система преди започване на лечението. След започване на лечението, имунната система става по-силна и може да атакува инфекциите, което може да причини симптоми на инфекция или възпаление. Симптомите обикновено включват **треска** и някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднено дишане.

В редки случаи, тъй като имунната система става по-силна, тя може също да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни заболявания*). Симптомите на автоимунни заболявания може да се развият много месеци след като детето е започнало да приема лекарство за лечение на ХИВ инфекцията. Симптомите може да включват:

- палпитации (ускорен или неправилен сърдечен ритъм) или треперене
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

**Ако детето получи някакви симптоми на инфекция и възпаление или ако забележите някой от симптомите по-горе:**

→ **Уведомете незабавно Вашия лекар.** Не прилагайте други лекарства за инфекцията без съвета на Вашия лекар.

### **Ставна болка, скованост и проблеми с костите**

Някои хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, развиват състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние части от костната тъкан загиват, поради намалено кръвоснабдяване на костта. По-вероятно е пациентите да развият това състояние:

- ако продължително време са приемали комбинирана терапия
- ако също така приемат противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако пият алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

**Признаците на остеонекроза включват:**

- скованост на ставите
- болки (особено в таза, коляното или рамото)
- трудност при движение.

Ако забележите някой от тези симптоми:

→ Уведомете Вашия лекар.

### **Ефекти върху теглото, нивата на мастни вещества в кръвта и глюкоза в кръвта**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на мастните вещества и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а понякога е свързано със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще Ви прави изследвания за тези промени.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Triumeq**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя. Не гълтайте сушителя.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Triumeq**

- Активните вещества са долутегравир, абакавир и ламивудин. Всяка таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 5 mg долутегравир, 60 mg абакавир (под формата на сулфат) и 30 mg ламивудин.
- Другите съставки са ацесулфам калий, кросповидон, манитол (E421), микрокристална целулоза, повидон, силицифицирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид), натриев нишестен гликолат, натриев стеарилфумарат, аромат на сметана с ягоди, сукралоза, частично хидролизиран поливинилов алкохол, макрогол, талк, титанов диоксид (E171) и жълт железен оксид (E172).
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на диспергираща се таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **Как изглежда Triumeq и какво съдържа опаковката**

Triumeq диспергиращи се таблетки са жълти двойноизпъкнали таблетки с форма на капсула с вдлъбнато релефно означение “SV WTU” от едната страна.

Диспергиращите се таблетки се доставят в бутилки, съдържащи 90 таблетки.

Бутилката съдържа сушител за намаляване на влагата. След отваряне на бутилката, сушителят трябва да се държи в бутилката и да не се отстранява.

С опаковката се доставя и дозираща чашка.

### **Притежател на разрешението за употреба**

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Нидерландия

**Производител**

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Испания

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto:dk-info@gsk.com)

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
[viiv.med.info@viivhealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viivhealthcare.com)

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
[at.info@gsk.com](mailto:at.info@gsk.com)

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
[es-ci@viivhealthcare.com](mailto:es-ci@viivhealthcare.com)

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
[Infomed@viivhealthcare.com](mailto:Infomed@viivhealthcare.com)

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiv.fi.pt@viivhealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viivhealthcare.com)

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Указания за употреба стъпка по стъпка

Прочетете тези Указания за употреба, преди да приложите доза от лекарството.  
Следвайте стъпките, като използвате чиста питейна вода, за да пригответе и дадете доза на дете.

### Важна информация

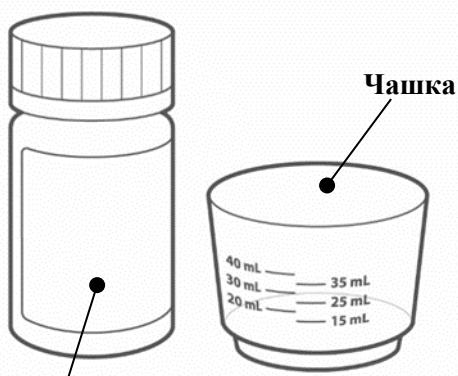
Винаги давайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият медицински специалист. Говорете с него, ако не сте сигурни.

**Не** дъвчете, **не** режете и **не** разтрошавайте таблетките.

Ако забравите да дадете доза от лекарството, дайте я веднага щом си спомните. Но ако времето за прием на следващата доза е в рамките на следващите 4 часа, прескочете пропуснатата доза и приложете следващата в обичайното време. След това продължете лечението както преди. Не давайте 2 дози по едно и също време или повече от предписаното от Вашия лекар.

Ако детето Ви не приеме или не може да приеме пълната доза, обадете се на Вашия лекар.

Ако дадете прекалено голямо количество от лекарството, веднага потърсете спешна медицинска помощ.



Бутилка

### Опаковката съдържа:

- Бутилка, съдържаща 90 таблетки.
- Дозираща чашка.

### Ще ви трябва и:

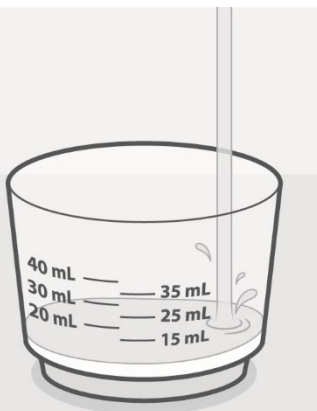
- Чиста питейна вода.

## Подготовка

### 1. Налейте вода

#### Указания за обем вода

Брой таблетки	Обем вода
5	20 ml
6	20 ml

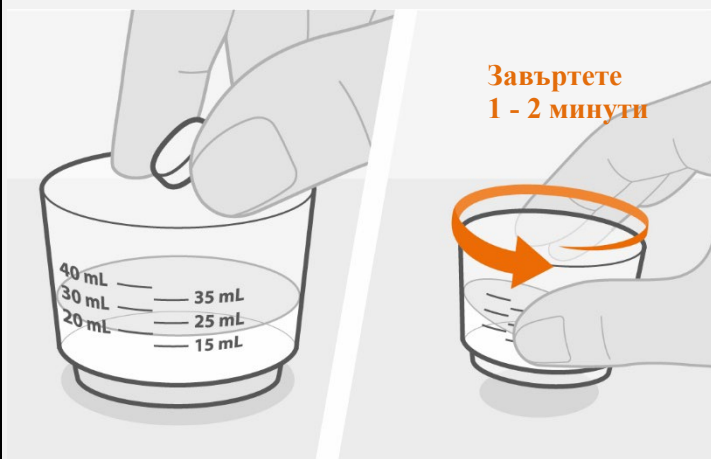


- Налейте чиста питейна вода в чашката.  
Указанията за обем вода по-горе показват необходимото количество вода за предписаната доза.

#### Използвайте само питейна вода.

- **Не** използвайте други напитки или храна, за да пригответе дозата

### 2. Пригответе лекарството



- Добавете предписания брой таблетки към водата.
- Въртете леко чашката в продължение на 1 до 2 минути, за да се диспергира(т) таблетката(ите). Лекарството ще стане мътно. Внимавайте да не го разлеее.
- Проверете дали лекарството е готово. Ако има парчета от таблетката, въртете чашката, докато изчезнат.

Ако разлеее част от лекарството, почистете разлятото.

Изхвърлете останалата част от приготвеното лекарство и пригответе нова доза.

Трябва да приложите дозата от лекарството до 30 минути след приготвяне на дозата. Ако са минали повече от 30 минути, изхвърлете цялата доза, изплакнете чашката с вода и пригответе нова доза от лекарството.

## Даване на лекарството

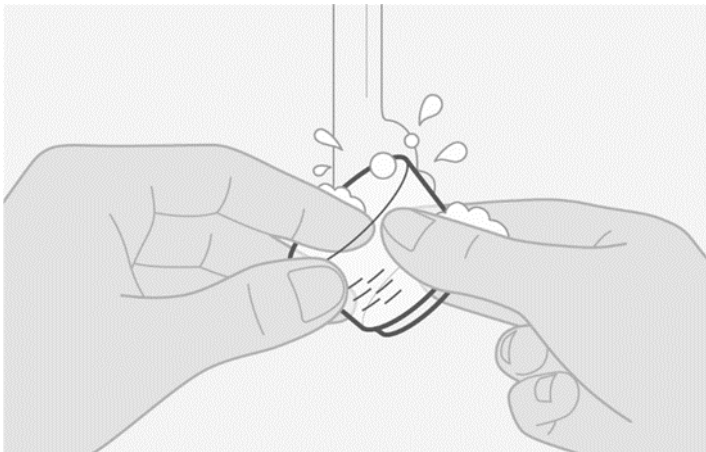
### 3. Дайте лекарството



- Уверете се, че детето е в изправено положение. Дайте на детето цялото приготвено количество лекарство.
- Добавете още 15 ml или по-малко питейна вода в чашката, разклатете и дайте на детето да я изпие.
- **Повторете, ако е останала някаква част от лекарството, за да сте сигурни, че детето ще получи цялата доза.**

## Почистване

### 4. Почистете дозиращата чашка



- Измийте чашката с вода.
- Чашката ще трябва да се почисти преди приготвянето на следващата доза.

### Информация за съхранение

Съхранявайте таблетките в бутилката. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Бутилката съдържа контейнерче със сушител, който помага таблетките да останат сухи. **Не** яжте сушителя. **Не** отстранявайте сушителя.

**Съхранявайте всички лекарства на място, недостъпно за деца.**

### Информация относно изхвърляне

Когато всички таблетки в бутилката са приети или вече не са необходими, изхвърлете бутилката и чашката. Изхвърлете ги съгласно местните указания за изхвърляне на домашни отпадъци.

В следващата опаковка ще получите нова чашка.



**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА  
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за долутегравир, долутегравир/абакавир/ламивудин, долутегравир/ламивудин, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за сърдечносъдови събития от литературата относно абакавир, които включват правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че предупрежденията и предпазните мерки при употреба за продуктите, съдържащи абакавир, трябва да бъдат редактирани, за да отразяват адекватно наличната понастоящем информация относно сърдечносъдови събития, както и че в съответствие с актуалните терапевтични ръководства в продуктова информация трябва да се включи препоръка за избягване на употребата на продукти, съдържащи абакавир, при пациенти с висок сърдечносъдов риск. PRAC заключава, че продуктова информация на продуктите, съдържащи абакавир, какъвто е случаят с Triumeq (долутегравир/абакавир/ламивудин), трябва да бъде изменена съответно.

След преглед на препоръката на PRAC CHMP се съгласява със заключенията на PRAC и с основанията за препоръката.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за долутегравир, долутегравир/абакавир/ламивудин, долутегравир/ламивудин CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) долутегравир/абакавир/ламивудин, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението за употреба на Triumeq.