

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg dolutegravīra (*dolutegravirum*) (nātrija sāls veidā), 600 mg abakavīra (*abacavirum*) (sulfāta veidā) un 300 mg lamivudīna (*lamivudinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Purpursarkanas, abpusēji izliektas, ovālas, aptuveni 22 x 11 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē ir iespiedums “572 Tri”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Triumeq indicēts, lai ārstētu ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) inficētus pieaugušos un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakavīru saturošām zālēm visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarīgi no rases piederības būtu jāveic skrīnings par HLA-B*5701 alēles nēsāšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Abakavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuri ir apstiprināti HLA-B*5701 alēles nēsātāji.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst ordinēt ārsts, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie un pusaudži (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)

Triumeq ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem ir pa vienai tabletei vienreiz dienā.

Triumeq nedrīkst lietot pieaugušajiem un pusaudžiem, kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, jo šī ir fiksētas devas tablete, tāpēc devu nevar samazināt.

Triumeq ir fiksētas devas tablete, un to nedrīkst ordinēt pacientiem, kuriem nepieciešama devas pielāgošana. Gadījumiem, kad nepieciešams pārtraukt terapiju ar kādu no šīm aktīvajām vielām vai veikt tās devas pielāgošanu, ir pieejami dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna atsevišķi preparāti. Šādos gadījumos ārstam jāseko norādījumiem šo atsevišķo zāļu aprakstos.

Izlaistas devas

Ja pacients izlaiž Triumeq devas lietošanu, pacientam to jālieto, cik drīz vien iespējams, ja vien nākamās devas lietošanas laiks nav tuvāk par 4 stundām. Ja nākamās devas lietošanas laiks ir tuvāk

par 4 stundām, pacientam izlaistā deva nav jālieto, bet vienkārši jāatsāk ievērot ierasto zāļu lietošanas shēmu.

Gados vecāki pacienti

Pieejamo datu par dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna lietošanu pacientiem, kuru vecums ir 65 vai vairāk gadu, ir maz. Nav pierādījumu, ka gados vecākiem pacientiem būtu vajadzīga citāda deva nekā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ar vecumu saistīto izmaiņu, piemēram, nieru darbības pavājināšanās un hematoloģisko parametru noviržu, dēļ šīs vecuma grupas pacientiem iesaka pievērst īpašu uzmanību.

Nieru darbības traucējumi

Triumeq neiesaka lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Abakavīrs metabolizējas galvenokārt aknās. Klīniski dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami, tāpēc Triumeq nav ieteicams lietot, ja vien to neuzskata par nepieciešamu. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5 - 6 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nepieciešama stingra kontrole, arī abakavīra līmeņa kontrole plazmā, ja tas ir iespējams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Triumeq drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav noskaidrota. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Triumeq var lietot neatkarīgi no uztura (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir organiskā katjonu transportētāja 2 (OCT2) substrāti, ieskaitot (bet ne tikai) fampridīnu (zināms arī kā dalfampridīns; skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

HIV transmisija

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Gan abakavīra, gan dolutegravīra lietošana ir saistīta ar paaugstinātas jutības reakciju (*hypersensitivity reactions*, HSR) risku (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tām ir dažas kopīgas pazīmes, piemēram, drudzis un/vai izsitumi kopā ar citiem simptomiem, kas liecina par daudzu orgānu bojājumu. Klīniski nav iespējams noteikt, vai HSR Triumeq lietošanas gadījumā izraisījis abakavīrs vai dolutegravīrs. Paaugstinātas jutības reakcijas biežāk novērotas abakavīra lietošanas gadījumā, dažas no tām bijušas dzīvību apdraudošas un retos gadījumos letālas, ja nav atbilstoši ārstētas. Augsts abakavīra izraisītu HSR risks ir pacientiem, kuriem ir pozitīvs HLA-B*5701 alēles testa rezultāts, taču šī HSR retos gadījumos radusies arī pacientiem, kuriem nav šīs alēles.

Tāpēc vienmēr jāievēro sekojoši norādījumi:

- Pirms terapijas uzsākšanas vienmēr jābūt dokumentētam HLA-B*5701 statusam.

- Triumeq terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar pozitīvu HLA-B*5701 statusu, kā arī pacientiem ar negatīvu HLA-B*5701 statusu, kuriem bijušas aizdomas par abakavīra izraisītu HSR, iepriekš lietojot abakavīru ietverošu terapijas shēmu.

- **Triumeq lietošana nekavējoties jāpārtrauc**, ja rodas aizdomas par HSR; tas jādara arī gadījumos, kad nav HLA-B*5701 alēles. Triumeq terapijas pārtraukšanas novilcināšana pēc paaugstinātas jutības reakcijas rašanās var izraisīt tūlītēju un dzīvību apdraudošu reakciju. Jākontrolē klīniskais stāvoklis, tai skaitā aknu aminotransferāžu un bilirubīna līmenis.

- Ja Triumeq terapija pārtraukta tāpēc, ka bijušas aizdomas par HSR, **Triumeq vai jebkuras citas abakavīru vai dolutegravīru saturošas zāles nekādā gadījumā vairs nedrīkst atsākt lietot.**

- Abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc iespējamās abakavīra izraisītas HSR var izraisīt strauju simptomu atjaunošanos dažu stundu laikā. Simptomu atjaunošanās parasti norit smagāk nekā sākotnējā izpausme un var ietvert dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāvi.

- Lai novērstu abakavīra un dolutegravīra lietošanas atsākšanu, pacientiem, kuriem bijusi iespējama HSR, jānorāda atbrīvoties no atlikušajām Triumeq tabletēm.

HSR klīniskais apraksts

Par paaugstinātas jutības reakcijām ziņots <1% ar dolutegravīru klīniskos pētījumos ārstēto pacientu, un to raksturīgās izpausmes bija izsitumi, konstitucionālas atrades un reizēm orgānu disfunkcija, tai skaitā smagas aknu reakcijas.

Abakavīra izraisītas HSR raksturīgās izpausmes ir labi zināmas no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas novērojumiem. Simptomi parasti parādījās pirmajās sešās nedēļās (laika mediāna līdz rašanās brīdim – 11 dienas) pēc ārstēšanas sākšanas ar abakavīru, **tomēr šīs reakcijas var rasties jebkurā brīdī terapijas laikā.**

Gandrīz visu abakavīra izraisīto HSR gadījumā rodas drudzis un/vai izsitumi. Citas pazīmes un simptomi, kas novēroti abakavīra izraisīto HSR gadījumā, sīkāk aprakstīti 4.8. apakšpunktā „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”, to skaitā respiratorie un gastrointestinālie simptomi. Svarīgi ievērot, ka šo simptomu dēļ **var rasties diagnostiska kļūda, uzskatot HSR izpausmes par elpceļu slimību (pneimoniju, bronhītu, faringītu) vai gastroenterītu.** Ar HSR saistītie simptomi terapijas turpināšanas gadījumā pastiprinās un **var apdraudēt dzīvību.** Parasti pēc abakavīra lietošanas pārtraukšanas šie simptomi izzūd.

Retos gadījumos dzīvību apdraudošas reakcijas dažu stundu laikā pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās arī pacientiem, kuri bija pārtraukuši abakavīra terapiju citu iemeslu, nevis HSR simptomu dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktā „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”). Šādos gadījumos abakavīra terapiju drīkst atsākt tikai vietā, kur nekavējoties ir pieejama medicīniskā palīdzība.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Aknu slimība

Triumeq lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav noteikta. Triumeq lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir aknu disfunkcija, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts, kombinētas pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju novirzes, un šādi pacienti jākontrolē atbilstoši parastai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas izpausmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana uz laiku vai pavisam.

Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts nopietnu un iespējami letālu aknu nevēlamo blakusparādību risks. Gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietota pretvīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, skatīt arī attiecīgo medikamentu zāļu aprakstus.

Triumeq sastāvā ir lamivudīns, kas darbojas pret B hepatīta vīrusu. Abakavīram un dolutegravīram nav šādas iedarbības. Lamivudīna monoterapiju parasti neuzskata par piemērotu, lai ārstētu B hepatītu, jo ir augsts B hepatīta vīrusu rezistences veidošanās risks. Ja Triumeq lieto pacientiem ar vienlaicīgu B hepatīta infekciju, parasti nepieciešams vēl kāds pretvīrusu līdzeklis. Sīkāku informāciju skatīt ārstēšanas vadlīnijās.

Ja pacientiem ar vienlaicīgu B hepatīta infekciju pārtrauc Triumeq lietošanu, ieteicams periodiski veikt gan aknu funkcionālos testus, gan pārbaudīt HBV replikācijas marķierus, jo lamivudīna lietošanas pārtraukšana var izraisīt akūtu hepatīta paasinājumu.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy – CART*) uzsākšanas laikā var attīstīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskiem patogēniem un izraisīt nopietnus klīniskos stāvokļus vai pastiprināt simptomus. Parasti šādas reakcijas novēro dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART terapijas uzsākšanas. Šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (bieži saukta par PCP). Jebkādi iekaisuma simptomi ir jāizvērtē un, ja nepieciešams, jāārstē. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Dažiem pacientiem ar vienlaicīgi esošu B un/vai C hepatīta infekciju dolutegravīra terapijas sākumā novērotas paaugstinātas aknu bioķīmisko raksturlielumu vērtības, kas atbilst imūnsistēmas reaktivācijas sindromam. Pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir B un/vai C hepatīta infekcija, ieteicams uzraudzīt aknu bioķīmiskos raksturlielumus (skatīt „Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu” iepriekš šajā apakšpunktā, kā arī 4.8. apakšpunktu).

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleozīdu un nukleotīdu analogi var dažādā pakāpē ietekmēt mitohondriju funkciju, kas novērots visizteiktāk, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai, kas pārsvarā bijis zidovudīnu saturošu terapijas shēmu lietošanas gadījumā. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktēmija, hiperlipazēmija). Šīs blakusparādības bieži bijušas pārejošas. Reti ziņots par dažiem vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šie neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šādu traucējumu iespējamība jāapsver katram bērnam, ieskaitot HIV negatīvos bērnus, kas *in utero* bijuši pakļauti nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai un kam ir smagi klīniski nezināmas etioloģijas simptomi, īpaši neiroloģiski. Šīs atrades neietekmē aktuālās nacionālās rekomendācijas par pretretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Miokarda infarkts

Novērojumi ir parādījuši saistību starp miokarda infarktu un abakavīra lietošanu. Pārsvarā novērojumos bija iekļauti pacienti, kuri iepriekš saņēmuši pretretrovīrusu terapiju. Klīniskos pētījumos miokarda infarkta gadījumu skaits bija mazs, un nevar izslēgt nelielu riska pieaugumu. Kopumā pieejamie dati no novērošanas grupām un randomizētiem pētījumiem ir nedaudz pretrunīgi, tāpēc nevar ne apstiprināt, ne noliegt cēloņsakarību starp abakavīra terapiju un miokarda infarkta risku. Līdz šim nav konstatēts bioloģiskais mehānisms, kas varētu izskaidrot potenciālo riska pieaugumu. Ordinējot Triumeq, jāveic nepieciešamās darbības visu ietekmējamo riska faktoru (piemēram, smēķēšanas, hipertensijas, hiperlipidēmijas) mazināšanai.

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, bifosfonāti, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Pacienti jāiesaka konsultēties ar ārstu, ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacienti jāinformē, ka Triumeq un jebkuras citas pretretrovīrusu zāles pilnībā neizārstē HIV infekciju un ka viņiem joprojām var attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ pacientiem ir jāpaliek šo, ar HIV saistīto slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā klīniskā uzraudzībā.

Rezistence pret zālēm

Dolutegravīra ieteicamā deva pacientiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoriem ir pa 50 mg divas reizes dienā, tāpēc Triumeq nav ieteicams lietot pacientiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoriem.

Zāļu mijiedarbība

Lieto kopā ar etravirīnu (bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastipriņošiem līdzekļiem), efavirenzu, nevirapīnu, rifampicīnu, tipranavīru/ritonavīru, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu un divšķautņu asinszāli saturošiem līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva ir pa 50 mg divas reizes dienā, tāpēc Triumeq nav ieteicams lietot pacientiem, kuri lieto minētās zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Triumeq nedrīkst lietot kopā ar polivalentus katjonus saturošiem antacīdiem līdzekļiem. Triumeq ieteicams lietot 2 stundas pirms vai 6 stundas pēc šo līdzekļu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Triumeq ieteicams lietot 2 stundas pirms vai 6 stundas pēc kalciju, dzelzi vai magniju saturošu preparātu vai multivitamīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dolutegravīrs palielināja metformīna koncentrāciju. Kad tiek uzsākta vai pārtraukta dolutegravīra lietošana vienlaikus ar metformīnu, jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, lai saglabātu glikēmijas kontroli (skatīt 4.5. apakšpunktu). Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, tādēļ vienlaicīgas dolutegravīra terapijas laikā ir svarīgi uzraudzīt nieru darbību. Šī kombinācija pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (3a stadija, kreatinīna klīrens [KrKl] 45–59 ml/min), var palielināt laktacidozes risku, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Stingri jāapsver metformīna devas samazināšana.

Lamivudīna un kladribīna kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Triumeq nedrīkst lietot ar citām zālēm, kuru sastāvā ir dolutegravīrs, abakavīrs, lamivudīns vai emtricitabīns.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Triumeq sastāvā ir dolutegravīrs, abakavīrs un lamivudīns, tāpēc visa informācija, kas zināma par šo atsevišķo zāļu mijiedarbību, attiecināma arī uz Triumeq. Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp dolutegravīru, abakavīru un lamivudīnu nav paredzama.

Citu zāļu ietekme uz dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētiku

Dolutegravīrs tiek eliminēts galvenokārt ar uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (*uridine diphosphate glucuronosyl transferase* – UGT) 1A1 metabolisma starpniecību. Dolutegravīrs ir arī UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts. Tādēļ Triumeq lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 un/vai P-gp, var paaugstināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Zāles, kas inducē minētos enzīmus vai transportvielas, var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā un tā terapeitisko iedarbību (skatīt 1. tabulu).

Dolutegravīra uzsūkšanos mazina daži antacīdie līdzekļi (skatīt 1. tabulu).

Abakavīru metabolizē UGT (UGT2B7) un alkohola dehidrogenāze; abakavīra iedarbību varētu mainīt vienlaicīgi lietoti UGT enzīmus inducējoši (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns un fenitoīns) vai inhibējoši (piemēram, valproiskābe) līdzekļi vai savienojumi, kas tiek eliminēti ar alkohola dehidrogenāzes starpniecību.

Lamivudīns tiek izvadīts caur nierēm. Lamivudīna aktīvā renālā sekrēcija urīnā notiek ar OCT 2 un vairāku zāļu un toksīnu izvades transportvielu MATE1 un MATE2-K starpniecību. Pierādīts, ka trimetoprims (šo zāļu transportvielu inhibitors) paaugstina lamivudīna koncentrāciju plazmā, tomēr rezultātā sasniegtais pieaugums nebija klīniski nozīmīgs (skatīt 1. tabulu). Dolutegravīrs ir OCT2 un MATE1 inhibitors, bet lamivudīna koncentrācija bija līdzīga, gan lietojot kopā ar dolutegravīru, gan bez tā, ko apstiprina krusteniska pētījumu analīze, liecinot, ka dolutegravīrs *in vivo* neietekmē lamivudīna kopējo iedarbību. Lamivudīns ir arī aknu saistīšanas transportvielas OCT1 substrāts. Tā kā eliminācijai caur aknām lamivudīna klīrensā ir neliela nozīme, nav sagaidāms, ka zāļu mijiedarbība OCT1 inhibīcijas dēļ būs klīniski nozīmīga.

Lai gan abakavīrs un lamivudīns *in vitro* ir BCRP un P-gp substrāti, tomēr abakavīra un lamivudīna absolūtā bioloģiskā pieejamība ir liela (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ nav sagaidāms, ka šo izplūdes transportvielu inhibitori klīniski nozīmīgi ietekmēs abakavīra vai lamivudīna koncentrāciju.

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo dolutegravīrs neietekmēja CYP3A4 substrātu midazolāmu. Pamatojoties uz *in vivo* un/vai *in vitro* datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir būtisko

enzīmu vai transportētāju, piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un P-gp, substrāti (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā).

In vitro dolutegravīrs inhibēja renālās transportvielas OCT2 un MATE1. *In vivo* pacientiem novēroja kreatinīna klīrensa (sekretorā frakcija ir atkarīga no OCT2 un MATE-1 transporta) samazinājumu par 10–14%. *In vivo* dolutegravīrs var paaugstināt koncentrāciju plazmā zālēm, kuru izvade ir atkarīga no OCT2 un/vai MATE-1 (piemēram, fampridīns [zināms arī kā dalfampridīns], metformīns) (skatīt 1. tabulu).

In vitro dolutegravīrs inhibēja organiskās anjonu transportvielas OAT1 un OAT3, kas nosaka nonākšanu nierēs. Ņemot vērā ietekmes neesamību uz OAT substrāta tenofovīra farmakokinētiku *in vivo*, OAT1 inhibīcija *in vivo* ir maz ticama. OAT3 inhibīcija *in vivo* nav pētīta. Dolutegravīrs var paaugstināt tādu zāļu, kuru izvade ir atkarīga no OAT3, koncentrāciju plazmā.

In vitro abakavīrs inhibēja MATE1; klīniskās sekas nav zināmas.

In vitro lamivudīns inhibēja OCT1 un OCT2; klīniskās sekas nav zināmas.

1. tabulā sniegts pārskats par pierādīto vai teorētiski iespējamo mijiedarbību ar noteiktiem pretretrovīrusu līdzekļiem un ne-pretretrovīrusu zālēm.

Mijiedarbības tabula

1. tabulā norādīta mijiedarbība starp dolutegravīru, abakavīru, lamivudīnu un vienlaicīgi lietotām zālēm (pieaugums ir apzīmēts ar “↑”, samazinājums — ar “↓”, izmaiņu neesamība — ar “↔”, laukums zem koncentrācijas un laika līknes — ar "AUC", maksimālā novērotā koncentrācija — ar "C_{max}", koncentrācija dozēšanas intervāla beigās - ar "C_τ"). Tabula nav uzskatāma par visaptverošu, bet tā raksturo pētītās zāļu grupas.

1. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Mijiedarbības vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Pretretrovīrusu līdzekļi		
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem / dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirīns ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem pazemināja dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Tā kā, lietojot vienlaikus ar etravirīnu bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā, pacientiem, kas lieto etravirīnu, Triumeq nav ieteicams, ja vien vienlaicīgi netiek lietots atazanavīrs/ritonavīrs, darunavīrs/ritonavīrs vai lopinavīrs/ritonavīrs (skatīt tālāk tabulā).
Lopinavīrs+ritonavīrs+ etravirīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.

	Etravirīns ↔	
Darunavīrs+ritonavīrs+ etravirīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ Etravirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
Efavirens/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirens ↔ (vēsturiska kontrolgrupa) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar efavirensu, dolutegravīra deva ir 50 mg divas reizes dienā, tāpēc Triumeq nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar efavirensu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nevirapīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, inducēšanas dēļ paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar efavirensu)	Vienlaicīga nevirapīna lietošana enzīmu indukcijas dēļ var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā, un tā nav pētīta. Nevirapīna ietekme uz dolutegravīra kopējo iedarbību varētu būt līdzīga vai mazāka nekā efavirensa ietekme. Lietojot kopā ar nevirapīnu, dolutegravīra deva ir 50 mg divas reizes dienā, tāpēc Triumeq nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar nevirapīnu.
Rilpivirīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Tenofovīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovīrs ↔	Deva nav jāpielāgo, ja Triumeq kombinē ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem.
Emtricitabīns, didanozīns, stavudīns, zidovudīns.	Mijiedarbība nav pētīta	Triumeq nav ieteicams lietot kombinācijā ar emtricitabīnu saturošām zālēm, jo gan lamivudīns (Triumeq sastāvā), gan emtricitabīns ir citidīna analogi (t.i., intracelulāras mijiedarbības risks (skatīt 4.4. apakšpunktu)).

<i>Proteāzes inhibitori</i>		
Atazanavīrs/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavīrs ↔ (vēsturiska kontrolgrupa) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Atazanavīrs+ ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Tipranavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā, tāpēc Triumeq nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar tipranavīru/ritonavīru.
Fosamprenavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Fosamprenavīrs/ritonavīrs pazemina dolutegravīra koncentrāciju, taču, balstoties uz nelielu datu apjomu, 3. fāzes pētījumu rezultāti neliecināja par efektivitātes mazināšanos. Deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs+ritonavīrs/ abakavīrs	Abakavīrs AUC ↓ 32%	
Darunavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Deva nav jāpielāgo.

Citi pretvīrusu līdzekļi		
Daklatasvīrs/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatasvīrs ↔	Daklatasvīrs neizraisīja klīniski nozīmīgas dolutegravīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Dolutegravīrs neizraisīja daklatasvīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Pretinfekcijas līdzekļi		
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/abakavīrs Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/lamivudīns (160 mg/800 mg vienreiz dienā 5 dienas/300 mg viena deva)	Mijiedarbība nav pētīta Lamivudīns: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprimis: AUC ↔ Sulfametoksazols: AUC ↔ (organisko katjonu transportvielu inhibīcija)	Triumeq deva nav jāpielāgo, ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifampicīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar rifampicīnu, dolutegravīra deva ir 50 mg divas reizes dienā, tāpēc Triumeq nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar rifampicīnu.
Rifabutīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Tā kā vienlaicīgas karbamazepīna lietošanas laikā dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā, pacientiem, kas lieto karbamazepīnu, Triumeq nav ieteicams.
Fenobarbitāls/dolutegravīrs Fenitoīns/dolutegravīrs Okskarbazepīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, paredzama samazināšanās UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Tā kā vienlaicīgas šo metabolisma induktoru lietošanas laikā dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā, pacientiem, kas lieto šos metabolisma induktorus, Triumeq nav ieteicams.

Antihistamīna līdzekļi (histamīna H2 receptoru antagonisti)		
Ranitidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama.	Deva nav jāpielāgo.
Cimetidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama.	Deva nav jāpielāgo.
Citotoksiskie līdzekļi		
Kladribīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>In vitro</i> lamivudīns inhibē kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kas potenciāli izraisa kladribīna efektivitātes zuduma risku, lietojot kombināciju klīniskos apstākļos. Arī dažas klīniskas atrades apstiprina iespējamo mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu.	Triumeq lietošana vienlaicīgi ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Opioidi		
Metadons/abakavīrs (40–90 mg vienreiz dienā 14 dienas/600 mg viena deva, tad pa 600 mg divas reizes dienā 14 dienas)	Abakavīrs: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadons: CL/F ↑22%	Vairumam pacientu metadona deva, visticamāk, nav jāpielāgo; reizēm var būt nepieciešama metadona devas atkārtota titrēšana.
Retinoīdi		
Retinoīdu savienojumi (piemēram, izotretinoīns)	Mijiedarbība nav pētīta Iespējama mijiedarbība, ņemot vērā kopējo eliminācijas ceļu ar alkohola dehidrogenāzes starpniecību (abakavīra sastāvdaļai).	Dati nav pietiekami, lai ieteiktu devas pielāgošanu.
Dažādi		
<i>Alkohols</i>		
Etanols/dolutegravīrs Etanols/lamivudīns Etanols/abakavīrs (0,7 g/kg reizes deva/600 mg reizes deva)	Mijiedarbība nav pētīta (Alkohola dehidrogenāzes inhibīcija) Abakavīrs: AUC ↑ 41% Etanols: AUC ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Sorbīts</i>		
Sorbīta šķīdums (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudīns	Viena deva 300 mg lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai	Ja iespējams, jāizvairās no Triumeq ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu

	Lamivudīns: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Jāapsver biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.
<i>Kālija kanāla bloķētāji</i>		
Fampridīns (zināms arī kā dalfampridīns)/dolutegravīrs	Fampridīns ↑	Vienlaicīga dolutegravīra lietošana var izraisīt krampjus paaugstinātās fampridīna koncentrācijas dēļ plazmā, nomācot OCT2 transportētāju; vienlaicīga lietošana nav pētīta. Fampridīna vienlaicīga lietošana ar Triumeq ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antacīdie līdzekļi un uztura bagātinātāji</i>		
Magniju/ alumīniju saturoši antacīdie līdzekļi/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	Magniju/ alumīniju saturoši antacīdie līdzekļi jālieto ar pietiekamu laika atstarpi no Triumeq lietošanas (vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms).
Uztura bagātinātāji ar kalciju/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	Kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīni jālieto ar pietiekamu laika atstarpi no Triumeq lietošanas (vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms).
Uztura bagātinātāji ar dzelzi/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	
Multivitamīnu preparāti (kalciju, dzelzi vai magniju saturoši)/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikosteroīdi</i>		
Prednizons	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Deva nav jāpielāgo.

<i>Pretidiabēta līdzekļi</i>		
Metformīns/dolutedravīrs	Metformīns ↑ Dolutedravīrs ↔ Lietojot vienlaikus ar dolutedravīru pa 50 mg vienu reizi dienā, metformīna AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Lietojot vienlaikus ar dolutedravīru pa 50 mg divas reizes dienā, metformīna AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Kad tiek uzsākta vai pārtraukta dolutedravīra lietošana vienlaikus ar metformīnu, jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, lai saglabātu glikēmijas kontroli. Attiecībā uz pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, vienlaicīgas dolutedravīra lietošanas laikā jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, jo pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, palielinātas metformīna koncentrācijas dēļ ir lielāks laktacidozes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Augu valsts līdzekļi</i>		
Divšķautņu asinszāle/dolutedravīrs	Dolutedravīrs ↓ (Nav pētīts, paredzama samazināšanās UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Tā kā vienlaicīgas divšķautņu asinszāli saturošu līdzekļu lietošanas laikā dolutedravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā, Triumeq nav ieteicams.
<i>Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (EE) un norgestromīns (NGMN)/dolutedravīrs	Dolutedravīra ietekme: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Dolutedravīra ietekme: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutedravīram netika konstatēta farmakodinamiska ietekme uz luteinizējošo hormonu (LH), folikulstimulējošo hormonu (FSH) un progesteronu. Lietojot vienlaicīgi ar Triumeq, perorālo pretapaugļošanās līdzekļu deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietes reproduktīvā vecumā jākonsultē par potenciālu nervu caurulītes defektu risku, lietojot dolutedravīru (Triumeq sastāvdaļa, skatīt turpmāk tekstā), tostarp jāapsver efektīvu kontracepcijas līdzekļu lietošana.

Ja sieviete plāno grūtniecību, ar pacientu jāapspriež ieguvums un risks, turpinot ārstēšanu ar Triumeq.

Grūtniecība

Pieredze, kas gūta dzemdību iznākumu novērojuma pētījumā Botsvānā, liecina par nedaudz lielāku nervu caurulītes defektu sastopamību; 7 gadījumi no 3591 dzemdības (0,19 %; 95 % TI 0,09 %, 0,40 %) mātēm, kuras apaugļošanās brīdī bija lietojušas dolutedravīru saturošas terapijas shēmas,

salīdzinot ar 21 gadījumu 19 361 dzemdībā (0,11 %: 95 % TI 0,07 %, 0,17 %) mātēm, kuras apaugļošanās brīdī bija lietojušas dolutegravīru nesaturošas terapijas shēmas.

Nervu caurulītes defekta sastopamība vispārējā populācijā svārstās no 0,5 līdz 1 gadījumam uz 1000 dzīvi dzimušiem zīdaiņiem (0,05-0,1 %). Lielākā daļa nervu caurulītes defektu rodas embrija attīstības pirmo 4 nedēļu laikā pēc apaugļošanās (apmēram 6 nedēļas pēc pēdējās menstruācijas). Ja grūtniecība ir apstiprināta pirmajā trimestrī Triumeq lietošanas laikā, ar pacienti jāapspriež turpmākas Triumeq lietošanas ieguvums un risks, salīdzinot ar citu pretretrovīrusu terapijas shēmu un ņemot vērā grūtniecības laiku un kritisko periodu, kurā attīstās nervu caurulītes defekti.

Analizētie *Antiretroviral Pregnancy Registry* (Pretretrovīrusu līdzekļu lietošanas grūtniecības laikā reģistrs) dati neliecina par smagu iedzimtu defektu riska palielināšanos vairāk nekā 600 sievietēm, kuras grūtniecības laikā bija lietojušas dolutegravīru, taču šo datu ir pārāk maz, lai pievērstos nervu caurulītes defektu riskam.

Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda nelabvēlīga ietekme uz attīstību, tostarp nervu caurulītes defekti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka dolutegravīrs dzīvniekiem šķērso placentāro barjeru.

Vairāk nekā 1000 dzemdību iznākumu pēc dolutegravīra lietošanas grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī liecina, ka nav pierādījumu par paaugstinātu toksiskas iedarbības uz augli/ jaundzimušo risku. Triumeq grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī var lietot, ja paredzamais ieguvums attaisno potenciālo risku auglim.

Liels datu daudzums par lamivudīnu (vairāk nekā 5200 grūtniecības iznākumu, kad zāles lietotas pirmajā trimestrī) neliecina par malformatīvu toksicitāti. Vidējs datu daudzums (vairāk nekā 1200 grūtniecības iznākumu, kad zāles lietotas pirmajā trimestrī) neliecina par malformatīvu abakavīra toksicitāti.

Abakavīrs un lamivudīns var inhibēt celulāro DNS replikāciju, un abakavīram atklāta kancerogēna iedarbība dzīvnieku modeļos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu klīniskā nozīme nav zināma.

Mitohondriju disfunkcija

In vitro un *in vivo* pierādīts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dolutegravīrs izdalās cilvēka pienā. Pieejamie toksikoloģisko pētījumu dati par dzīvniekiem liecina par dolutegravīra izdalīšanos pienā. Žurkām laktācijas periodā, kuras 10 dienas pēc mazuļu piedzimšanas saņēma vienreizēju perorālu devu 50 mg/kg, dolutegravīrs tika konstatēts pienā, un koncentrācija pienā parasti bija augstāka nekā asinīs.

Abakavīrs un tā metabolīti izdalās žurku mātišu pienā. Abakavīrs izdalās arī cilvēka pienā.

Ņemot vērā datus par vairāk nekā 200 mātes/bērna pāriem, kam ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija serumā ar krūti barotiem zīdaiņiem, kuru mātēm ārstē HIV infekciju, ir ļoti maza (< 4% no koncentrācijas serumā mātei) un pakāpeniski samazinās līdz nenosakāmam līmenim, kad ar krūti barotie zīdaiņi sasniedz 24 nedēļu vecumu. Dati par abakavīra un lamivudīna drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami.

Ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā neiesaka barot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Datu par dolutegravīra, abakavīra vai lamivudīna ietekmi cilvēkiem uz vīriešu vai sieviešu auglību nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina, ka dolutegravīrs, abakavīrs vai lamivudīns ietekmētu vīriešu vai sieviešu dzimuma auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par reiboni dolutegravīra terapijas laikā. Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un Triumeq nevēlamo blakusparādību spektrs.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, ko uzskata par iespējami vai varbūtēji saistītām ar dolutegravīra un abakavīra/lamivudīna lietošanu, bija slikta dūša (12%), bezmiegs (7%), reibonis (6%) un galvassāpes (6%).

Daudzas no tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām (slikta dūša, vemšana, caureja, drudzis, letarģija, izsitumi) bieži rodas pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret abakavīru. Tāpēc pacienti, kuriem rodas jebkurš no šiem simptomiem, ir rūpīgi jāizvērtē, vai tiem nav šīs paaugstinātās jutības (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ļoti reti ziņots par *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumiem, kad nebija iespējams izslēgt paaugstinātu jutību pret abakavīru. Šādos gadījumos pilnīgi jāpārtrauc abakavīru saturošo zāļu lietošana.

Smagākā nevēlamā blakusparādība, kas iespējami saistīta ar ārstēšanu ar dolutegravīru un abakavīru/lamivudīnu un novērota atsevišķiem pacientiem, bija paaugstinātas jutības reakcija, kas ietvēra izsitumus un smagus aknu darbības traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” 4.8. apakšpunktā).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības, ko uzskata par vismaz iespējami saistītām ar Triumeq sastāvdaļu lietošanu un kas atklātas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, 2. tabulā norādītas pa organisma sistēmām, orgānu grupām un pēc absolūtā biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

2. tabula. Kopsavilkums tabulā par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar dolutegravīra + abakavīra/lamivudīna kombinācijas lietošanu, analizējot apvienotos datus no 2.b līdz 3.b fāzes klīniskajiem pētījumiem vai no pēcreģistrācijas uzraudzības laika, un dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna terapijas nevēlamajām blakusparādībām klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, lietojot šīs zāles kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	neitropēnija ¹ , anēmija ¹ , trombocitopēnija ¹
Ļoti reti:	izolēta sarkano asins šūnu aplāzija ¹
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	paaugstināta jutība (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Retāk:	imūnsistēmas reaktivācijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Bieži:	anoreksija ¹
Retāk:	hipertrigliceridēmija, hiperglikēmija
Ļoti reti:	laktacidoze ¹
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	bezmiegs
Bieži:	patoloģiski sapņi, depresija, trauksme ¹ , murgi, miega traucējumi
Retāk	Pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums (īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē)
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	galvassāpes
Bieži:	reibonis, miegainība, letarģija ¹
Ļoti reti:	perifēriska neiropātija ¹ , parestēzija ¹
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži:	klepus ¹ , deguna simptomi ¹
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša, caureja
Bieži:	vemšana, meteorisms, sāpes vēderā, sāpes pakrūtē, vēdera pūšanās, diskomforta sajūta vēderā, gastroezofageālā atvērta slimība, dispepsija
Reti:	pankreatīts ¹
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	hepatīts ¹
Reti	akūta aknu mazspēja ¹
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	izsitumi, nieze, alopēcija ¹
Ļoti reti:	<i>erythema multiforme</i> ¹ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ , toksiska epidermas nekrolīze ¹
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	artralģija ¹ , muskuļu bojājumi ¹ (tai skaitā mialģija ¹)
Reti:	rabdomiolīze ¹
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	nogurums
Bieži:	astēnija, drudzis ¹ , savārgums ¹
<i>Izmeklējumi</i>	
Bieži:	paaugstināts KFK līmenis, paaugstināts ALAT/ASAT līmenis
Reti:	paaugstināts amilāzes līmenis ¹
¹ Šī nevēlamā blakusparādība tika atklāta klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas	

uzraudzības laikā dolutegravīram, abakavīram vai lamivudīnam, lietojot kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, vai Triumeq pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas

Gan abakavīra, gan dolutegravīra lietošana ir saistīta ar paaugstinātas jutības reakciju (HSR) risku, kas biežāk novērotas abakavīra lietošanas gadījumā. Paaugstinātas jutības reakcijām, kas novērotas katru tālāk minēto zāļu lietošanas gadījumā, ir dažas kopīgas pazīmes, piemēram, drudzis un/vai izsitumi kopā ar citiem simptomiem, kas liecina par daudzu orgānu bojājumiem. Parasti gan ar abakavīra, gan dolutegravīra lietošanu saistītās reakcijas parādās pēc 10–14 dienām, lai gan reakcijas pret abakavīru iespējamas jebkurā brīdī terapijas laikā. Ja, balstoties uz klīnisko novērtējumu, HSR nevar izslēgt, ārstēšana ar Triumeq vai citām abakavīru vai dolutegravīru saturošām zālēm nekavējoties jāpārtrauc, un to nekad vairs nedrīkst atsākt. Vairāk informācijas par pacientu ārstēšanu iespējamas HSR gadījumā pret Triumeq lūdzu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Paaugstināta jutība pret dolutegravīru

Tās simptomi bija izsitumi, konstitucionālas atrades un reizēm orgānu disfunkcija, tai skaitā smagas aknu reakcijas.

Paaugstināta jutība pret abakavīru

Šīs HSR pazīmes un simptomi norādīti tālāk. Tie novēroti vai nu klīniskos pētījumos, vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Simptomi, par kuriem ziņots **vismaz 10% pacientu** ar hipersensitivitātes reakciju, ir atzīmēti treknrakstā.

Gandrīz visiem pacientiem, kam attīstās paaugstinātas jutības reakcija, kā sindroma izpausme parādās drudzis un/vai izsitumi (parasti makulopapulozi vai urtikāri), tomēr ir bijušas reakcijas arī bez izsitumiem vai drudža. Citi galvenie simptomi ir gastrointestinālie, respiratorie vai konstitucionālie simptomi, piemēram, letargija un savārgums.

<i>Ādas</i>	Izsitumi (parasti makulopapulozi vai urtikāri)
<i>Kuņģa-zarnu trakta</i>	Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā , čūlu rašanās mutē
<i>Elpceļu</i>	Apgrūtināta elpošana, klepus , rīkles iekaisums, pieaugušo respiratorā distresa sindroms, elpošanas mazspēja
<i>Dažādi</i>	Drudzis, letargija, savārgums , tūska, limfadenopātija, hipotensija, konjunktivīts, anafilakse
<i>Neiroloģiskie/Psihiatriskie</i>	Galvassāpes , parestēzija
<i>Hematoloģiskie</i>	Limfopēnija
<i>Aknu/aizkuņģa dziedzerā</i>	Paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāji , hepatīts, aknu mazspēja
<i>Skeleta-muskuļu</i>	Mialģija , retos gadījumos miolīze, artralģija, kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās
<i>Uroloģiskie</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, nieru mazspēja

Ar šo HSR saistītie simptomi ārstēšanas turpināšanas gadījumā pastiprinās un var apdraudēt dzīvību, kā arī retos gadījumos ir izraisījuši nāves iestāšanos.

Abakavīra lietošanas atsākšana pēc HSR izraisa strauju simptomu atjaunošanos dažu stundu laikā. Šī HSR atjaunošanās parasti ir smagāka nekā sākotnējie simptomi, un tā var ietvert dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāvi. Retumis līdzīgas reakcijas radušās arī pēc abakavīra lietošanas atsākšanas pacientiem, kuriem pirms abakavīra lietošanas pārtraukšanas bijis tikai viens no galvenajiem paaugstinātas jutības simptomiem (skatīt iepriekš); ļoti retos gadījumos tās novērotas arī pacientiem, kuri atsākuši terapiju un kuriem iepriekš nav bijuši HSR simptomi (t. i., pacientiem, kuriem iepriekš uzskatīts, ka bijusi laba abakavīra panesamība).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai ilgstošu CART ietekmi. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem CART uzsākšanas laikā ir smags imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskām vai reziduālām oportūnistiskām infekcijām. Ir ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko bioķīmisko vērtību novirzes

Pirmajā dolutegravīra terapijas nedēļā radās paaugstināta kreatinīna koncentrācija serumā, kas saglabājās stabila 96 nedēļas. SINGLE pētījumā pēc 96 ārstēšanas nedēļām vidējā novērotā izmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 12,6 μmol/l. Šīs izmaiņas neatspoguļo glomerulārās filtrācijas ātruma izmaiņas, tāpēc tās neuzskata par klīniski nozīmīgām.

Dolutegravīra terapijas gadījumā ziņots arī par asimptomātisku kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanos, galvenokārt saistībā ar fizisku slodzi.

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija

Dolutegravīra 3. fāzes pētījumos bija atļauts iesaistīties pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta infekciju, ja vien sākotnējos aknu ķīmisko parametru noteikšanas testos to vērtības nebija augstākas par 5 reizes pārsniegtām normas augšējām robežvērtībām (NAR). Kopumā lietošanas drošuma raksturojums pacientiem, kuriem bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, bija līdzīgs tam, kādu novēroja pacientiem bez vienlaicīgas B vai C hepatīta infekcijas, lai gan visās ārstēšanas grupās to pacientu apakšgrupā, kam bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, biežāk tika konstatētas ASAT un ALAT vērtību novirzes.

Pediātriskā populācija

Klīnisku pētījumu datu par Triumeq iedarbību pediātriskā populācijā nav. Atsevišķās sastāvdaļas pētītas pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem).

Pamatojoties uz ierobežotajiem pieejamajiem datiem par vienas aktīvās vielas – dolutegravīra – lietošanu kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem pusaudžu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ārstēšanai, netika konstatēti nekādi citi nevēlamo blakusparādību veidi, kā vien pieaugušo populācijā novērotie.

Abakavīra un lamivudīna monopreparāti pētīti atsevišķi un arī kā duālā nukleozīdu terapija kombinētās pretretrovīrusu terapijas pamatā, ko lietoja ART iepriekš nesāņēmušu un ART iepriekš sāņēmušu ar HIV inficētu pediātrisko pacientu ārstēšanā (pieejamie dati par abakavīra un lamivudīna

lietošanu zīdaiņiem līdz trīs mēnešu vecumam ir ierobežoti). Netika konstatēti nekādi citi nevēlamo blakusparādību veidi, kā vien pieaugušo populācijā novērotie.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēc akūtas dolutegravīra, abakavīra vai lamivudīna pārdozēšanas nav atklāti nekādi specifiski simptomi vai pazīmes, izņemot tos, kas norādīti kā nevēlamas blakusparādības.

Turpmākajā ārstēšanā jāvadās pēc klīniskajām indikācijām vai nacionālo toksikoloģijas centru ieteikumiem, ja tādi ir pieejami. Triumeq pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas terapijas. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstīgu uzraudzību, ko piemēro pēc vajadzības. Lamivudīnu var izdalīt ar dialīzes palīdzību, tāpēc pārdozēšanas ārstēšanā var izmantot nepārtrauktu hemodialīzi, tomēr tas nav pētīts. Nav zināms, vai abakavīru var izvadīt ar peritoneālās dialīzes vai hemodialīzes palīdzību. Dolutegravīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc maz ticams, ka to varētu būtiskā apjomā izvadīt dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR13

Darbības mehānisms

Dolutegravīrs inhibē HIV integrāzi, saistoties pie integrāzes aktīvās daļas un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrācijas pavediena pārnesei etapu, kas ir būtiski svarīgs HIV replikācijas cikla norisei.

Abakavīrs un lamivudīns ir spēcīgi selektīvi HIV-1 un HIV-2 inhibitori. Gan abakavīru, gan lamivudīnu sekvenciāli metabolizē intracelulārās kināzes līdz attiecīgajam 5'-trifosfātam (TP), kas ir aktīvās vielas ar papildzinātu intracelulāro eliminācijas pusperiodu, tāpēc tos var lietot vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lamivudīna-TP (citidīna analogs) un karbovīra-TP (abakavīra aktīvā trifosfāta forma, guanozīna analogs) ir HIV reversās transkriptāzes (RT) substrāti un konkurējoši inhibitori. Tomēr to galvenā pretvīrusu aktivitāte tiek sasniegta, monofosfāta formā iekļaujoties vīrusa DNS ķēdē, kas rada ķēdes termināciju. Abakavīra un lamivudīna trifosfāti uzrāda ievērojami zemāku afinitāti pret saimnieka šūnu DNS polimerāzēm.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu darbība in vitro

Pierādīts, ka dolutegravīrs, abakavīrs un lamivudīns inhibē HIV laboratorijas celmu un klīnisko izolātu replikāciju vairāku šūnu veidu gadījumā, ieskaitot transformētu T šūnu līnijas, monocītu/makrofāgu atvasinātās līnijas un aktivētu perifēro asiņu vienkodolu šūnu (*peripheral blood mononuclear cells*; PBMC) un monocītu/makrofāgu primārās kultūras. Aktīvās vielas koncentrācija, kas nepieciešama vīrusu replikācijas mazināšanai par 50% (IC₅₀ – puse no maksimālās inhibējošās koncentrācijas), mainījās atkarībā no vīrusa un saimnieka šūnu tipa.

Dolutegravīra IC50 vērtība dažādiem laboratorijas celmiem, izmantojot PBMC, bija 0,5 nM; izmantojot MT-4 šūnas, tā variēja no 0,7 līdz 2 nM. Līdzīgas IC50 vērtības novērotas arī ar klīniskiem izolātiem, un netika konstatētas būtiskas atšķirības starp apakštipiem; 24 HIV-1 izolātu panelī, kurā ietilpa A, B, C, D, E, F un G celmi, kā arī O grupa, vidējā IC50 vērtība bija 0,2 nM (diapazons 0,02-2,14). Vidējā IC50 vērtība 3 HIV-2 izolātiem bija 0,18 nM (diapazons 0,09-0,61).

Abakavīra vidējā IC50 pret HIV-1III B un HIV-1HXB2 laboratorijas celmiem bija robežās no 1,4 līdz 5,8 µM. Lamivudīna mediānās vai vidējās IC50 vērtības pret HIV-1 laboratorijas celmiem bija robežās no 0,007 līdz 2,3 µM. Vidējā IC50 pret HIV-2 laboratorijas celmiem (LAV2 un EHO) abakavīram bija robežās no 1,57 līdz 7,5 µM un lamivudīnam no 0,16 līdz 0,51 µM.

Abakavīra IC50 vērtības pret HIV-1 M grupas apakštipiem (A-G) bija robežās no 0,002 līdz 1,179 µM, pret O grupu no 0,022 līdz 1,21 µM un pret HIV-2 izolātiem no 0,024 līdz 0,49 µM. Lamivudīnam IC50 vērtības pret HIV-1 apakštipiem (A-G) bija robežās no 0,001 līdz 0,170 µM, pret O grupu no 0,030 līdz 0,160 µM un pret HIV-2 izolātiem no 0,002 līdz 0,120 µM perifēro asiņu mononukleārās šūnās.

HIV-1 izolāti (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; un C apakštīps vai CRF_AC, n=13) no 37 neārstētiem pacientiem Āfrikā un Āzijā bija jutīgi pret abakavīru (IC50 kārtas izmaiņa (*fold change*) <2,5) un lamivudīnu (IC50 kārtas izmaiņa <3,0), izņemot divus CRF02_AG izolātus ar kārtas izmaiņām 2,9 un 3,4 abakavīram. O grupas izolāti no pretvīrusu līdzekļus iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kuriem pārbaudīja lamivudīna iedarbību, bija ļoti jutīgi.

Abakavīra un lamivudīna kombinācijai pierādīta pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrā pret ne-B apakštipa izolātiem un HIV-2 izolātiem ar līdzvērtīgu pretvīrusu aktivitāti kā B apakštipa izolātiem.

Pretvīrusu darbība kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem

In vitro nav konstatēta antagonistiska darbība starp dolutegravīru un citiem pārbaudītajiem pretretrovīrusu līdzekļiem: stavudīnu, abakavīru, efavirenzu, nevirapīnu, lopinavīru, amprenavīru, enfuvirtīdu, maraviroku, adefovīru un raltegravīru. Turklāt ribavirīnam nebija pamanāmas ietekmes uz dolutegravīra aktivitāti.

Abakavīra pretvīrusu darbība šūnu kultūrās netika antagonizēta, kombinējot to ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofoviru, zalcitabīnu vai zidovudīnu, un nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) nevirapīnu, kā arī ar proteāzes inhibitoru (PI) amprenavīru.

In vitro nav konstatēta antagonistiska iedarbība, lietojot lamivudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus (pārbaudītie līdzekļi: abakavīrs, didanozīns, nevirapīns, zalcitabīns un zidovudīns).

Cilvēka seruma ietekme

100% cilvēka serumā vidējā dolutegravīra aktivitātes kārtas izmaiņa bija 75, kā rezultātā pēc olbaltumvielām koriģētā IC90 vērtība ir 0,064 µg/ml. Pētījumi *in vitro* par saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām liecina, ka abakavīrs terapeitiskā koncentrācijā ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās maz vai mēreni (~49%). Lamivudīnam terapeitisko devu robežās ir lineāra farmakokinētika, tas maz saistās ar plazmas olbaltumvielām (mazāk nekā 36%).

Rezistence

Rezistence in vitro (dolutegravīrs)

In vitro rezistences attīstības pētīšanai izmanto pasāžu sēriju. Izmantojot HIVIII laboratorijas celmu pasāžā, kuras ilgums pārsniedza 112 dienas, mutācijas radās lēni, ar aizstāšanu pozīcijā S153Y un F. Klīniskajos pētījumos ar dolutegravīru ārstētiem pacientiem šīs mutācijas neveidojās. Izmantojot celmu NL432, radās mutācijas E92Q (kārtas izmaiņa 3) un G193E (kārtas izmaiņa 3). Šīs mutācijas radās pacientiem ar iepriekš bijušu rezistenci pret raltegravīru, kurus pēc tam ārstēja ar dolutegravīru (tās noteiktas kā sekundāras dolutegravīra izraisītas mutācijas).

Turpmākos selekcijas eksperimentos, izmantojot B apakštīpa klīniskos izolātus, visiem pieciem izolātiem konstatēja mutāciju R263K (pēc 20 nedēļām un vēlāk). C apakštīpa (n=2) un A/G apakštīpa izolātos (n=2) integrāzes aizvietošana R263K radās vienam izolātam, bet G118R – diviem izolātiem. Klīniskajā programmā pacientiem, kuri bija lietojuši ART, bet nebija lietojuši INI, R263K konstatēja diviem atsevišķiem pacientiem ar B apakštīpu un C apakštīpu, taču tas neietekmēja jutīgumu pret dolutegravīru *in vitro*. G118R mazina vietas noteiktu mutantu (kārtas izmaiņa 10) jutīgumu pret dolutegravīru, taču 3. fāzes programmā pacientiem, kuri lietoja dolutegravīru, to nekonstatēja.

Primārās mutācijas, kas saistītas ar raltegravīru/elvitegravīru (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I), atsevišķu mutāciju veidā neietekmē jutīgumu pret dolutegravīru *in vitro*. Eksperimentos ar vietas noteiktiem mutantiem minētās primārās mutācijas papildinot ar mutācijām, kas uzskatāmas par sekundārām ar integrāzes inhibitoriem (raltegravīru/elvitegravīru) saistītām mutācijām, jutīgums pret dolutegravīru joprojām palika savvaļas tipa vīrusam raksturīgā līmenī vai tuvu tam, izņemot Q148 mutāciju. Q148 mutāciju vīrusu gadījumā dolutegravīra kārtas izmaiņas pieaugums atbilst sekundāro mutāciju skaita palielinājumam. Q148 mutāciju (H/R/K) ietekme bija līdzīga arī pasāžu eksperimentos *in vitro* ar vietas noteiktiem mutantiem. Pasāžu sērijā ar NL432 celma vietas noteiktiem mutantiem, kam bija N155H vai E92Q, turpmāka rezistences selekcija netika novērota (kārtas izmaiņas vērtība nemainīgi bija ap 1). Turpretī, sākot pasāžu ar mutantiem, kam bija mutācija Q148H (kārtas izmaiņa 1), uzkrājās dažādas sekundāras mutācijas, kas saistītas ar rezistenci pret raltegravīru, ar konsekventu kārtas izmaiņas vērtības pieaugumu līdz pat >10.

Klīniski nozīmīga fenotipiska robežvērtība (kārtas izmaiņa pret savvaļas tipa vīrusu) nav noteikta; labāks iznākuma prognostiskais faktors bija genotipiskā rezistence.

Jutīgumu pret dolutegravīru noteica septiņsimt pieciem pret raltegravīru rezistentiem izolātiem, kas bija izdalīti no pacientiem, ārstētiem ar raltegravīru. Dolutegravīra kārtas izmaiņa aptuveni 94% no 705 klīniskajiem izolātiem bija <10.

Rezistence in vivo (dolutegravīrs)

Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri saņēma dolutegravīru + 2 NRTI 2.b un 3. fāzes pētījumos, rezistences veidošanos pret integrāzes vai NRTI grupas līdzekļiem nekonstatēja (n=876, novērošanas ilgums 48–96 nedēļas).

Iepriekš nesekmīgi ārstētiem, bet integrāzes grupas līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem (pētījums SAILING) ar integrāzes inhibitoriem saistītu aizstāšanu novēroja 4 no 354 pacientiem (novērošanas ilgums 48 nedēļas), kurus ārstēja ar dolutegravīru, ko lietoja kombinācijā ar pētnieka izvēlētu fona shēmu (FS). Divām no šīm četrām pētāmajām personām bija unikāla R263K integrāzes aizstāšana ar maksimālo kārtas izmaiņas vērtību 1,93, vienam pacientam bija polimorfiska V151V/I integrāzes aizstāšana ar maksimālo kārtas izmaiņas vērtību 0,92 un vienai pētāmajai personai bija jau iepriekš bijušas integrāzes mutācijas, un viņu atzina par vai nu iepriekš lietojušu integrāzes grupas līdzekļus, vai par inficētu ar vīrusu, kas transmisijas laikā bijis rezistents pret integrāzes grupas līdzekļiem. *In vitro* tika iegūta arī mutācija R263K (skatīt iepriekš).

Rezistence in vitro un in vivo (abakavīrs un lamivudīns)

In vitro un *in vivo* konstatēti pret abakavīru rezistenti HIV-1 izolāti, kas saistīti ar specifiskām genotipa izmaiņām RT kodona reģionā (kodoni M184V, K65R, L74V un Y115). *In vitro* vispirms notika abakavīra selekcija M184V mutācijai, un tā rezultātā IC50 palielinājās aptuveni 2 reizes, kas bija zem abakavīra klīniskās robežvērtības – 4,5 kārtu izmaiņa. Turpinot pasāžu ar zālēm pieaugošā koncentrācijā, notika vīrusu ar dubultu RT mutāciju 65R/184V un 74V/184V vai ar trīskāršu RT mutāciju 74V/115Y/184V selekcija. Divas mutācijas izraisīja abakavīra jutīguma izmaiņas par 7 – 8 reizēm un, lai jutīgums mainītos vairāk nekā par 8 reizēm, bija nepieciešama trīs mutāciju kombinācija.

HIV-1 rezistence pret lamivudīnu ir saistīta ar M184I vai M184V aminoskābes maiņa tuvu vīrusa RT aktīvajai vietai. Šis variants rodas gan *in vitro*, gan ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kas ārstēti ar lamivudīnu saturošu pretretrovīrusu terapijas shēmu. M184V mutantiem ir stipri samazināta jutība pret lamivudīnu un samazināta vīrusu replikācijas spēja *in vitro*. M184V saistīta ar aptuveni 2 reizes lielāku rezistenci pret abakavīru, bet neizraisa klīnisku rezistenci pret abakavīru.

Izolātiem, kas ir rezistenti pret abakavīru, var būt arī samazināta jutība pret lamivudīnu. Pierādīts, ka abakavīra/lamivudīna kombinācijai ir samazināta jutība pret vīrusiem, kam ir aizstāšanas K65R kopā ar M184V/I aizstāšanu vai bez tās, un pret vīrusiem ar L74V plus M184V/I aizstāšanu.

Krusteniska rezistence starp dolutegravīru vai abakavīru, vai lamivudīnu un citu grupu pretretrovīrusu līdzekļiem, piemēram, PI vai NNRTI, nav sagaidāma.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Lietojot dolutegravīra devas, kas aptuveni 3 reizes pārsniedza klīnisko devu, būtisku ietekmi uz QTc intervālu nekonstatēja. Ne ar abakavīru, ne lamivudīnu līdzīgi pētījumi nav veikti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Triumeq efektivitāte ar HIV inficētām, iepriekš neārstētām pētāmām personām pamatojas uz vairāku pētījumu datu analīzi. Analīzēs ietverti divi randomizēti, starptautiski, dubultmaskēti pētījumi ar aktīvām kontrolgrupām – SINGLE (ING114467) un SPRING-2 (ING113086), starptautisks, atklāts pētījums ar aktīvu kontrolgrupu FLAMINGO (ING114915) un randomizēts, nemaskēts, daudzcentru, līdzvērtīguma pētījums ar aktīvu kontrolgrupu ARIA (ING117172).

STRIIVING pētījums (201147) bija randomizēts, nemaskēts, daudzcentru, līdzvērtīguma, terapijas maiņas pētījums ar aktīvu kontrolgrupu pētāmām personām ar vīrusu nomākumu, kurām nebija dokumentētas rezistences anamnēzes pret kādas grupas zālēm.

Pētījumā SINGLE 833 pacienti saņēma terapiju ar dolutegravīru 50 mg vienreiz dienā kopā ar fiksētas devas abakavīra-lamivudīna kombināciju (DTG + ABC/3TC) vai fiksētas devas efavirenza-tenofovīra-emtricitabīna kombināciju (EFV/TDF/FTC). Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediānas bija 35 gadi, 16% bija sievietes, 32% nepiederēja baltajai rasei, 7% bija vienlaicīga C hepatīta infekcija, un 4% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas, un šie raksturlielumi abās terapijas grupās bija līdzīgi. 48. nedēļas rezultāti (tai skaitā svarīgāko sākotnējo kovariātu rezultāti) ir parādīti 3. tabulā.

3. tabula. Randomizētas terapijas virusoloģiskie rezultāti SINGLE pētījuma 48. nedēļā (*Snapshot algoritms*)

	48 nedēļas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC vienreiz dienā N=414	EFV/TDF/FTC vienreiz dienā N=419
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	88%	81%
Atšķirība starp ārstēšanas veidiem*	7,4% (95% TI: 2,5%; 12,3%)	
Nav virusoloģiskas atbildes reakcijas†	5%	6%
Nav virusoloģisku datu 48. nedēļā	7%	13%
Iemesli		
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ‡	2%	10%
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana cita iemesla dēļ§	5%	3%
Trūkst datu par konkrēto brīdi, taču piedalās pētījumā	0	<1%
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml atkarībā no sākotnējiem kovariātu raksturlielumiem		
Sākotnējā vīrusu slodze plazmā (kopijas/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Sākotnējais CD4+ skaits (šūnas/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
no 200 līdz <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Dzimums		
Vīrieši	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Sievietes	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rase		
Baltā	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afroamerikāņu/afrikāņu izcelsme/cita	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vecums (gadi)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
* Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem. † Iekļautas pētāmās personas, kas pārtrauca pētījumu pirms 48. nedēļas efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, kā arī pētāmās personas, kurām 48 nedēļu laika logā ir ≥50 kopijas. ‡ Iekļautas pētāmās personas, kas jebkurā brīdī izstājās nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ, sākot no 1. dienas līdz 48. nedēļas analīzes brīdim, ja tādējādi netika iegūti virusoloģiskie dati par ārstēšanu analīzes periodā. § Ietver tādus iemeslus, kā piekrišanas atsaukšana, zudis novērošanai, pārcēlies, protokola pārkāpumi. Piezīmes: ABC/3TC = abakavīrs 600 mg, lamivudīns 300 mg Kivexa/Epzicom fiksēto devu kombinācijas (FDK) formā. EFV/TDF/FTC = efavirenzis 600 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg, emtricitabīns 200 mg Atripla FDK formā.		

Primārajā 48 nedēļu analīzē pacientu daļa, kam bija vīrusu nomākums, dolutegravīra + ABC/3TC grupā, bija lielāka nekā EFV/TDF/FTC grupā (p=0,003), un tādu pašu atšķirību starp ārstēšanas veidiem novēroja pētāmām personām, kas definētas pēc sākotnējā HIV RNS līmeņa (< vai > 100 000

kopijas/ml). Laika mediāna līdz vīrusu nomākumam, lietojot ABC/3TC + DTG, bija mazāka (28, salīdzinot ar 84 dienām, $p < 0,0001$). Koriģētā vidējā CD4+ T šūnu skaita izmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 267 šūnas, salīdzinot ar 208 šūnām/mm³ ($p < 0,001$). Gan laiks līdz vīrusu nomākumam, gan izmaiņu analīzes, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija iepriekš noteiktas un koriģētas pēc multiplicitātes. Pēc 96 nedēļām atbildes reakcija bija attiecīgi 80% un 72%. Mērķa kritērija atšķirība saglabājās statistiski nozīmīga ($p = 0,006$). Statistiski labāko atbildes reakciju pret DTG+ABC/3TC noteica biežākā izstāšanās nevēlamu blakusparādību dēļ EFV/TDF/FTC grupā neatkarīgi no vīrusu slodzes datiem. Vispārējās atšķirības starp ārstēšanas veidiem 96. nedēļā attiecināmas uz pacientiem ar lielu un mazu sākotnējo vīrusu slodzi. Pēc 144 nedēļām SINGLE atklātajā fāzē vīrusu nomākums saglabājās, dolutegravīra + ABC/3TC grupā (71%) tas bija pārāks nekā EFV/TDF/FTC grupā (63%), atšķirība starp ārstēšanas veidiem bija 8,3% (2,0; 14,6).

Pētījumā SPRING-2 822 pacienti tika ārstēti vai nu ar dolutegravīru 50 mg vienreiz dienā, vai raltegravīru 400 mg divas reizes dienā (maskēti), abos gadījumos kopā ar fiksētas devas ABC/3TC (apmēram 40%) vai TDF/FTC (apmēram 60%), ko saņēma atklātā veidā. Demogrāfiskie dati pētījuma sākumā un iznākumi apkopoti 4. tabulā. Dolutegravīrs bija līdzvērtīgs raltegravīram, tai skaitā pacientu apakšgrupā, kas saņēma abakavīra/lamivudīna fona shēmu.

4. tabula. Demogrāfiskie dati un virusoloģiskie randomizētas terapijas iznākumi SPRING-2 pētījumā (Snapshot algoritms)

	DTG 50 mg vienreiz dienā + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg divreiz dienā + 2 NRTI N=411
Demogrāfiskie dati		
Vecuma mediānas (gadi)	37	35
Sievietes	15%	14%
Ne baltās rases pārstāvji	16%	14%
B un/vai C hepatīts	13%	11%
CDC C grupa	2%	2%
ABC/3TC pamatterapija	41%	40%
48. nedēļas efektivitātes rezultāti		
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	88%	85%
Atšķirība starp ārstēšanas veidiem*	2,5% (95% TI: -2,2%; 7,1%)	
Nav virusoloģiskās atbildes reakcijas†	5%	8%
Nav virusoloģisko datu 48. nedēļā	7%	7%
Iemesli		
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ‡	2%	1%
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana cita iemesla dēļ§	5%	6%
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml dalībniekiem, kas lietoja ABC/3TC	86%	87%
96. nedēļas efektivitātes rezultāti		
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	81%	76%
Atšķirība starp ārstēšanas veidiem*	4,5% (95% TI: -1,1%; 10,0%)	
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml dalībniekiem, kas lietoja ABC/3TC	74%	76%
* Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.		
† Iekļautas pētāmās personas, kas pārtrauca pētījumu pirms 48. nedēļas efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, kā arī pētāmās personas, kurām 48 nedēļu laika logā ir ≥ 50 kopijas.		
‡ Iekļautas pētāmās personas, kas jebkurā brīdī izstājās nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ, sākot no 1. dienas līdz 48. nedēļas analīzes brīdim, ja tādējādi netika iegūti virusoloģiskie dati par ārstēšanu analīzes periodā.		
§ Ietver tādus iemeslus, kā protokola pārkāpumi, zudis novērošanai un piekrišanas atsaukšana.		
Piezīmes: DTG = dolutegravīrs, RAL = raltegravīrs.		

FLAMINGO pētījumā 485 pacienti tika ārstēti vai nu ar dolutegravīru 50 mg vienreiz dienā, vai ar darunavīru/ritonavīru (DRV/r) 800 mg/100 mg vienreiz dienā, abos gadījumos kopā ar ABC/3TC (apmēram 33%) vai TDF/FTC (apmēram 67%). Visas zāles tika lietotas atklāti. Galvenie demogrāfiskie dati un iznākumi apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Demogrāfiskie dati un virusoloģiskie randomizētas terapijas iznākumi 48. nedēļā FLAMINGO pētījumā (*Snapshot* algoritms)

	DTG 50 mg vienreiz dienā + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg vienreiz dienā +2 NRTI N=242
Demogrāfiskie dati		
Vecuma mediānas (gadi)	34	34
Sievietes	13%	17%
Ne baltās rases pārstāvji	28%	27%
B un/vai C hepatīts	11%	8%
CDC C grupa	4%	2%
ABC/3TC terapija	33%	33%

48. nedēļas efektivitātes rezultāti		
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	90%	83%
Atšķirība starp ārstēšanas veidiem*	7,1% (95% TI: 0,9%; 13,2%)	
Nav virusoloģiskās atbildes reakcijas†	6%	7%
Nav virusoloģisko datu 48. nedēļā	4%	10%
<u>Iemesli</u>		
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ‡	1%	4%
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana cita iemesla dēļ§	2%	5%
Trūkst datu par konkrēto brīdi, taču pētījumā piedalās	<1%	2%
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml dalībniekiem, kas lietoja ABC/3TC	90%	85%
Mediānais laiks līdz vīrusu nomākumam**	28 dienas	85 dienas
* Koriģējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem, p=0,025.		
† Iekļautas pētāmās personas, kas pārtrauca pētījumu pirms 48. nedēļas efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, kā arī pētāmās personas, kurām 48 nedēļu laika logā ir ≥50 kopijas.		
‡ Iekļautas pētāmās personas, kas jebkurā brīdī izstājās nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ, sākot no 1. dienas līdz 48. nedēļas analīzes brīdim, ja tādējādi netika iegūti virusoloģiskie dati par ārstēšanu analīzes periodā.		
§ Ietver tādus iemeslus, kā piekrišanas atsaukšana, zudis novērošanai, protokola pārkāpumi.		
** p<0,001.		
Piezīmes: DRV+RTV =darunavīrs + ritonavīrs, DTG = dolutegravīrs.		

Pēc 96 nedēļām vīrusu nomākums dolutegravīra grupā (80%) bija pārāks nekā DRV/r grupā (68%) (koriģētā atšķirība starp ārstēšanas veidiem [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% TI: [4,7; 20,2]). Atbildes reakcijas rādītāji pēc 96 nedēļām bija 82% DTG+ABC/3TC grupā un 75% DRV/r+ABC/3TC grupā.

ARIA (ING117172) – randomizētā, nemaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu, līdzvērtīguma pētījumā ar aktīvu kontrolgrupu – attiecībā 1:1 tika randomizētas 499 ar HIV-1 inficētas, ART iepriekš nesaņēmušas pieaugušas sievietes, lai saņemtu vai nu DTG/ABC/3TC FDK 50 mg/600 mg/300 mg, vai atazanavīru 300 mg plus ritonavīru 100 mg plus tenofovīra dizoproksilu / emtricitabīnu 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDK), visus lietojot vienreiz dienā.

6. tabula. Demogrāfiskie dati un virusoloģiskie randomizētas terapijas iznākumi 48. nedēļā ARIA pētījumā (*Snapshot* algoritms)

	DTG/ABC/3TC FDK N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDK N=247
Demogrāfiskie dati		
Vecuma mediāna (gadi)	37	37
Sievietes	100%	100%
Ne baltās rases pārstāvji	54%	57%
B un/vai C hepatīts	6%	9%
CDC C grupa	4%	4%
48. nedēļas efektivitātes rezultāti		
HIV-1 RNS <50 kopiju/ml	82%	71%
Atšķirība starp ārstēšanas veidiem	10,5 (no 3,1% līdz 17,8%) [p=0,005]	
Nav virusoloģiskās atbildes reakcijas	6%	14%
<u>Iemesli</u>		
Dati par konkrēto brīdi, kas nav zem 50 kopiju/ml sliekšņa	2%	6%
Pārtraukts pētījums efektivitātes trūkuma dēļ	2%	<1%
Pārtraukts pētījums cita iemesla dēļ, bet nav zem sliekšņa	3%	7%
Nav virusoloģisko datu	12%	15%
Pārtraukts pētījums BP vai nāves dēļ	4%	7%
Pārtraukts pētījums cita iemesla dēļ	6%	6%
Trūkst datu par konkrēto brīdi, taču pētījumā piedalās	2%	2%
BP = blakusparādība. HIV-1 – 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīruss. DTG/ABC/3TC FDK – abakavīra/dolutegravīra/lamivudīna fiksētas devas kombinācija. ATV+RTV+TDF/FTC FDK – atazanavīra plus ritonavīra plus tenofovīra dizoproksila/emtricitabīna fiksētas devas kombinācija.		

STRIIVING (201147) ir 48 nedēļu, randomizēts, nemaskēts, daudzcentru, līdzvērtīguma pētījums ar aktīvu kontrolgrupu pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi neveiksmīga terapija un nav dokumentēta rezistence pret kādas grupas zālēm. Pētāmās personas ar vīrusu nomākumu (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml) tika nejaušināti iedalītas (1:1) turpināt jau esošo ART shēmu (2 NRTI plus vai nu PI, NNRTI, vai INI) vai pāriet uz ABC/DTG/3TC FDK vienreiz dienā (agrīna nomaiņa). Vienlaicīga B hepatīta infekcija bija viens no galvenajiem izslēgšanas kritērijiem.

Pacienti pārsvarā bija baltās (66%) vai melnās rases pārstāvji (28%), vīrieši (87%). Galvenie iepriekšējie pārnese ceļi bija homoseksuāls (73%) vai heteroseksuāls (29%) sakars. Daļa ar pozitīvu HCV seroloģiju bija 7%. Laika mediāna no pirmās ART sākšanas bija ap 4,5 gadiem.

7. tabula. Randomizētās terapijas iznākumi STRIIVING pētījumā (*Snapshot* algoritms)

Pētījuma iznākumi (HIV-1 RNS plazmā <50 kopiju/ml) 24. nedēļā un 48. nedēļā – <i>Snapshot</i> analīze (ITT-E populācija)				
	ABC/DTG/3TC FDK N=275 n (%)	Pašlaik lietotā ART N=278 n (%)	Agrīna nomaiņa ABC/DTG/3TC FDK N=275 n (%)	Vēlīna nomaiņa ABC/DTG/3TC FDK N=244 n (%)
Iznākuma brīdis	1. diena – 24. nedēļa	1. diena – 24. nedēļa	1. diena – 48. nedēļa	24. – 48. nedēļa
Ir virusoloģiska atbildes reakcija	85%	88%	83%	92%
Nav virusoloģiskas atbildes reakcijas	1%	1%	<1%	1%
Iemesli				
Dati konkrētajā brīdī nav zem slietkšņa	1%	1%	<1%	1%
Nav virusoloģisko datu	14%	10%	17%	7%
Pārtraukts pētījums BP vai nāves dēļ	4%	0%	4%	2%
Pārtraukts pētījums cita iemesla dēļ	9%	10%	12%	3%
Trūkst datu par konkrēto brīdi, taču pētījumā piedalās	1%	<1%	2%	2%
ABC/DTG/3TC FDK = abakavīra/dolutegravīra/lamivudīna fiksēto devu kombinācija; BP = blakusparādība; ART = pretretrovīrusu terapija; HIV-1 = cilvēka imūndeficīta 1. tipa vīruss; ITT-E = ārstēšanai paredzētā grupa, pakļauti.				

Vīrusu nomākums (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml) ABC/DTG/3TC FDK grupā (85%) pēc 24 nedēļām bija statistiski līdzvērtīgs pašreizējās ART grupās (88%). Koriģētā daļas atšķirība un 95% TI [ABC/DTG/3TC, salīdzinot ar ART] bija 3,4%; 95% TI: [-9,1, 2,4]. Pēc 24 nedēļām visas atlikušās pētāmās personas sāka lietot ABC/DTG/3TC FDK (vēlīna nomaiņa). Pēc 48 nedēļām agrīnās un vēlīnās nomaiņas grupās saglabājās līdzīgs vīrusu nomākuma līmenis.

De novo rezistence pacientiem ar nesekmīgu terapiju SINGLE, SPRING-2 un FLAMINGO pētījumā

De novo rezistenci pret integrāzes grupas vai NRTI grupas līdzekļiem neatklāja nevienam pacientam, kuru ārstēja ar dolutegravīru + abakavīru/lamivudīnu trijos minētajos pētījumos.

Salīdzinājuma zālēm tipiska rezistence tika atklāta, lietojot TDF/FTC/EFV (SINGLE; sešiem ar NNRTI saistīta rezistence un vienam nozīmīga rezistence pret NRTI) un 2 NRTI + raltegravīru (SPRING-2; četriem nozīmīga rezistence pret NRTI un vienam pret raltegravīru), bet *de novo* rezistenci neatklāja nevienam ar 2 NRTI + DRV/RTV ārstētam pacientam (FLAMINGO).

Pediātriskā populācija

48 nedēļas ilgā, atklātā, daudzcentru 1./2. fāzes pētījumā (P1093/ING112578) ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vērtēja dolutegravīra farmakokinētiskos raksturlielumus, drošumu, panesamību un efektivitāti kombinētajās shēmās.

Pēc 24 nedēļām 16 no 23 (69%) pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), kurus ārstēja ar dolutegravīru vienreiz dienā (35 mg n=4, 50 mg n=19) un OBR, tika sasniegta vīrusu slodze <50 kopijas/ml.

Divdesmit no 23 bērniem un pusaudžiem (87%) pēc 24 nedēļām HIV-1 RNS samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija $>1 \log_{10}$ kopijas/ml vai HIV-1 RNS bija <400 kopijas/ml. Četrām pētāmajām personām bija virusoloģiska neveiksme, un nevienai no tām virusoloģiskās neveiksmes laikā nebija rezistences pret INI.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pierādīts, ka Triumeq tablete ir bioekvivalenta dolutegravīra monopreparāta tabletei un abakavīra/lamivudīna fiksēto devu kombinētajai tabletei (ABC/3TC FDK), kas lietotas atsevišķi. Tas tika pierādīts vienas devas, divvirzienu krusteniskā Triumeq bioekvivalences pētījumā (tukšā dūšā), salīdzinot ar 1 x 50 mg dolutegravīra tableti kopā ar 1 x 600 mg abakavīra/300 mg lamivudīna tableti (tukšā dūšā) veselām pētāmām personām (n=66). Treknas maltītes ietekmi uz Triumeq tableti šajā pētījumā vērtēja pētāmo personu apakšgrupā (n=12). Dolutegravīra C_{max} plazmā un AUC pēc Triumeq lietošanas kopā ar treknu maltīti bija attiecīgi par 37% un 48% lielāka nekā pēc Triumeq lietošanas tukšā dūšā. To neuzskata par klīniski nozīmīgu (skatīt "Uzsūkšanās"). Uztura ietekme uz abakavīra un lamivudīna kopējo daudzumu plazmā pēc Triumeq lietošanas kopā ar treknu maltīti bija ļoti līdzīga iepriekš novērotajai uztura ietekmei, lietojot ABC/3TC FDK. Šie rezultāti liecina, ka Triumeq var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tālāk aprakstītas dolutegravīra, lamivudīna un abakavīra farmakokinētiskās īpašības.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas dolutegravīrs, abakavīrs un lamivudīns ātri uzsūcas. Dolutegravīra absolūtā biopieejamība nav noskaidrota. Perorāli lietota abakavīra un lamivudīna absolūtā biopieejamība pieaugušajiem ir attiecīgi aptuveni 83% un 80–85%. Pēc tabletes zāļu formas lietošanas vidējais laiks līdz maksimālai dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna koncentrācijai serumā (t_{max}) ir attiecīgi apmēram 2–3 stundas, 1,5 stundas un 1,0 stunda.

Dolutegravīra kopējā iedarbība veselām pētāmām personām un ar HIV-1 inficētām pētāmām personām parasti bija līdzīga. Ar HIV-1 inficētām pieaugušām pētāmām personām pēc dolutegravīra lietošanas pa 50 mg vienreiz dienā līdzsvara stāvokļa farmakokinētiskie raksturlielumi (ģeometriskie vidējie lielumi [%CV]), ņemot vērā populācijas farmakokinētiskas analīzes, bija $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ un $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pēc vienas 600 mg abakavīra devas lietošanas vidējā (CV) C_{max} ir 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) un vidējais (CV) AUC_{∞} ir 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Pēc vairāku perorālu lamivudīna 300 mg devu lietošanas vienreiz dienā septiņas dienas vidējā (CV) līdzsvara stāvokļa C_{max} ir 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) un vidējais (CV) AUC_{24} ir 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

Dolutegravīra C_{max} un AUC plazmā pēc Triumeq lietošanas kopā ar treknu maltīti bija par attiecīgi 37% un 48% lielāks nekā pēc Triumeq lietošanas tukšā dūšā. Abakavīra C_{max} samazinājās par 23% un AUC nemainījās. Lamivudīna kopējā iedarbība, lietojot to kopā ar uzturu un atsevišķi, bija līdzīga. Šie rezultāti liecina, ka Triumeq var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Aprēķinātais dolutegravīra šķietamais izklijes tilpums (pēc suspensijas zāļu formas iekšķīgas lietošanas, Vd/F) ir 12,5 l. Intravenozas ievadīšanas pētījumi ar abakavīru un lamivudīnu liecina, ka vidējais šķietamais izklijes tilpums ir attiecīgi 0,8 un 1,3 l/kg.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dolutegravīrs izteikti (>99% apmērā) saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Dolutegravīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav atkarīga no dolutegravīra koncentrācijas. Kopējās ar zālēm saistītās radioaktivitātes koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā bija no 0,441 līdz 0,535, kas liecina par minimālu radioaktivitātes saistību ar asins šūnām. Nesaistītā dolutegravīra frakcija plazmā pieauga, ja bija zema albumīnu koncentrācija serumā (<35 g/l), kā novērots pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pētījumi par saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām *in vitro* liecina, ka abakavīrs terapeitiskā koncentrācijā ar cilvēka plazmas

olbaltumvielām saistās maz vai mēreni (~49%). Lamivudīnam ir lineāra farmakokinētika terapeitiskajā devu diapazonā, un tas maz saistās ar plazmas olbaltumvielām *in vitro* (<36%).

Dolutegravīrs, abakavīrs un lamivudīns konstatējams cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ).

13 iepriekš neārstētām pētāmām personām, kas lietoja stabilu dolutegravīra un abakavīra/lamivudīna shēmu, dolutegravīra koncentrācija CSŠ vidēji bija 18 ng/ml (salīdzināma ar nesaistītās frakcijas koncentrāciju plazmā un pārsniedz IC50). Pētījumi ar abakavīru parāda CSŠ un plazmas AUC attiecību no 30 līdz 44%. Novērotās maksimālo koncentrāciju vērtības bija 9 reizes lielākas nekā abakavīra IC50 – 0,08 µg/ml vai 0,26 µM, ja abakavīrs tika lietots pa 600 mg divas reizes dienā. Vidējā CSŠ/seruma lamivudīna koncentrācijas attiecība 2-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas bija aptuveni 12%. Patiesais lamivudīna CNS penetrācijas apjoms un tā saistība ar jebkādu klīnisko efektivitāti nav zināma.

Dolutegravīrs ir konstatējams sieviešu un vīriešu dzimumorgānu sistēmā. AUC cervikovaginālajā šķidrumā, dzemdes kakla audos un maksts audos bija 6-10% no atbilstošās zāļu koncentrācijas plazmā līdzsvara stāvoklī. AUC spermā bija 7%, bet taisnās zarnas audos – 17% no koncentrācijas plazmā līdzsvara fāzē.

Biotransformācija

Dolutegravīrs tiek primāri metabolizēts ar UGT1A1 starpniecību ar nelielu CYP3A līdzdalību (9,7% kopējās devas, kas lietota cilvēka masas līdzsvara pētījumā). Dolutegravīrs ir dominējošais plazmā cirkulējošais savienojums; neizmainītas aktīvas vielas izvide caur nierēm ir neliela (< 1% devas). Piecdesmit trīs procenti kopējās perorālās devas tiek izvadīti nemainītā veidā ar izkārnījumiem. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai tā daļu veido neabsorbētā aktīvā viela vai glikuronīda konjugāta izvide caur žultsceļiem, kas zarnu lūmenā var šķelties tālāk, veidojot sākotnējo savienojumu. Trīsdesmit divi procenti kopējās perorāli uzņemtās devas tiek izvadīti ar urīnu dolutegravīra glikuronīda ētera (18,9% kopējās devas), N-dealkilācijas metabolīta (3,6% kopējās devas) un benzilgrupas oglekļa oksidācijas metabolīta (3,0% kopējās devas) formā.

Primārais abakavīra metabolisms notiek aknās, aptuveni 2% lietotās devas izdalās caur nierēm nemainītā veidā. Galvenie metabolisma ceļi cilvēka organismā ir ar alkohola dehidrogenāzi un glikuronidēšanu, veidojot 5'-karboksilskābi un 5'-glikuronīdu, kas veido aptuveni 66% lietotās devas. Šie metabolīti tiek izdalīti ar urīnu.

Lamivudīna metabolisms ir tā eliminācijas mazākā daļa. Lamivudīns galvenokārt izdalās renālās ekskrecijas ceļā nemainīta lamivudīna veidā. Lamivudīna metaboliskā mijiedarbība ar citām zālēm tā nelielā aknu metabolisma (5–10%) dēļ ir maz ticama.

Zāļu mijiedarbība

In vitro konstatēts, ka dolutegravīram nepiemīt tieša ietekme vai ka tas vāji inhibē (IC50>50 µM) citohroma P450 (CYP) enzīmus 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 vai UGT2B7, vai Pgp, BCRP, BSEP, organisko anjonu transporta polipeptīda 1B1 (*organic anion transporting polypeptide* 1B1 – OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, ar rezistenci pret vairākām zālēm saistīta proteīna 2 (*multidrug resistance-associated protein 2* – MRP2) vai MRP4 transportētājus. *In vitro* dolutegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Pamatojoties uz šiem datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir galveno enzīmu vai transportētāju substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dolutegravīrs nebija cilvēka OATP1B1, OATP1B3 vai OCT1 substrāts.

In vitro abakavīrs neinhibēja un neinducēja CYP enzīmus (piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un CYP2D6), un ir konstatēts, ka tas neinhibē vai vāji inhibē OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP un P-gp vai MATE2-K, tāpēc nav sagaidāms, ka abakavīrs ietekmēs tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras ir šo enzīmu vai transportvielu substrāti.

Abakavīru CYP enzīmi nozīmīgi nemetabolizēja. *In vitro* abakavīrs nebija OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 un MRP4 substrāts, tāpēc nav sagaidāms, ka zāles, kuras modulē šīs transportvielas, ietekmēs abakavīra koncentrāciju plazmā.

In vitro lamivudīns neinhibēja un neinducēja CYP enzīmus (piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un CYP2D6), un ir konstatēts arī, ka tas neinhibēja vai vāji inhibēja OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 un MATE2-K, tāpēc nav sagaidāms, ka lamivudīns ietekmēs zāļu, kuras ir šo enzīmu vai transportvielu substrāti, koncentrāciju plazmā.

Lamivudīnu CYP enzīmi nozīmīgi nemetabolizēja.

Eliminācija

Dolutegravīra terminālais eliminācijas pusperiods ir ~14 stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) ar HIV inficētiem pacientiem ir aptuveni 1 l/h.

Abakavīra vidējais eliminācijas pusperiods ir apmēram 1,5 stundas. Ģeometriskais vidējais terminālais aktīvā savienojuma – karbovirtrifosfāta (TP) – eliminācijas pusperiods līdzsvara stāvoklī ir 20,6 stundas. Pēc daudzkārtējām perorālām abakavīra devām pa 300 mg divas reizes dienā nerodas nozīmīga abakavīra akumulācija. Abakavīra eliminācija notiek ar aknu metabolisma palīdzību un sekojošu metabolītu ekskreciju galvenokārt urīnā. Metabolīti un nemainīts abakavīrs urīnā atbilst aptuveni 83% ievadītās abakavīra devas, atlikumu izvada ar izkārnījumiem.

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 5–7 stundas. Pacientiem, kuri lieto lamivudīnu pa 300 mg vienreiz dienā, terminālais intracelulārais lamivudīna-TP eliminācijas pusperiods ir 16 – 19 stundas. Vidējais sistēmiskais lamivudīna klīrenss ir aptuveni 0,32 l/h/kg, galvenokārt renālais klīrenss (>70%) caur organisko katjonu transporta sistēmu. Pētījumi par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem liecina, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju. Devas samazināšana ir nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Randomizētā devu noteikšanas pētījumā ar HIV-1 inficētām pētāmām personām, kas tika ārstētas ar dolutegravīra monoterapiju (ING11521), tika pierādīta strauja un no devas atkarīga pretvīrusu aktivitāte: vidējais HIV-1 RNS daudzuma samazinājums par 2,5 log₁₀, lietojot 50 mg devu, tika konstatēts 11. dienā. Šāda pretvīrusu atbildes reakcija 50 mg grupā saglabājās 3–4 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

Intracelulārā farmakokinētika

Ģeometriskais vidējais karbovīra-TP intracelulārais eliminācijas pusperiods līdzsvara koncentrācijā bija 20,6 stundas, salīdzinot ar abakavīra ģeometrisko vidējo plazmas eliminācijas pusperiodu 2,6 stundas. Galīgais intracelulārais lamivudīna-TP eliminācijas pusperiods bija paildzināts līdz 16–19 stundām, salīdzinot ar lamivudīna eliminācijas pusperiodu plazmā, kas ir 5-7 stundas, apstiprinot ABC un 3TC lietošanu vienreiz dienā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētikas dati iegūti atsevišķi.

Dolutegravīra metabolismu un elimināciju nodrošina galvenokārt aknas. Astonām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 8 atbilstošiem veselīgiem pieaugušajiem, kas veidoja kontroles grupu, lietoja vienreizēju 50 mg dolutegravīra devu. Lai gan kopējā dolutegravīra koncentrācija plazmā bija līdzīga, pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselām pētāmām personām no

kontroles grupas, bija vērojama 1,5–2 reizes lielāka nesaisītā dolutegravīra kopējā iedarbība. Uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz dolutegravīra farmakokinētiku nav pētīta.

Abakavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Abakavīra farmakokinētika pētīta pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (5–6 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), kas saņēma vienu 600 mg devu. Rezultāti liecina, ka abakavīra AUC vidēji bija 1,89 reizes lielāks [1,32; 2,70] un eliminācijas pusperiods 1,58 reizes ilgāks [1,22; 2,04]. Tomēr nav iespējams sniegt ieteikumus par devas samazināšanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, jo abakavīra kopējā iedarbība ir ļoti mainīga.

Dati, kas iegūti par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, parāda, ka aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku.

Ņemot vērā par abakavīru iegūtos datus, Triumeq nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Dolutedgravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētikas dati iegūti atsevišķi.

Nemainītas aktīvās vielas renālais klīrenss ir maznozīmīgs dolutedgravīra eliminācijas ceļš. Veikts pētījums par dolutedgravīra farmakokinētiku pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min). Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min) un atbilstošām veselām pētāmām personām nenovēroja. Dolutedgravīrs nav pētīts pacientiem, kuriem veic dialīzi, tomēr kopējās iedarbības atšķirības nav sagaidāmas.

Abakavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās, un aptuveni 2% abakavīra izdalās ar urīnu nemainītā veidā. Abakavīra farmakokinētika pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā ir līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Pētījumi ar lamivudīnu liecina, ka koncentrācija plazmā (AUC) pacientiem ar renālu disfunkciju ir paaugstināta samazinātā klīrensa dēļ.

Ņemot vērā par lamivudīnu iegūtos datus, Triumeq nav ieteicams pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min.

Gados vecāki pacienti

Dolutedgravīra populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot datus par pieaugušajiem ar HIV-1 infekciju, liecināja, ka vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dolutedgravīra kopējo iedarbību.

Farmakokinētisko datu par dolutedgravīra, abakavīra un lamivudīna lietošanu pētāmām personām pēc 65 gadu vecuma ir maz.

Pediatriskā populācija

Dolutedgravīra farmakokinētika 10 ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), kuri saņēmuši ārstēšanu ar pretretrovīrusu līdzekļiem, liecināja, ka 50 mg dolutedgravīra vienreiz dienā viņiem radīja līdzīgu dolutedgravīra kopējo iedarbību kā 50 mg dolutedgravīra vienreiz dienā pieaugušajiem.

Pieejami ierobežoti dati par pusaudžiem, kas dienā lieto 600 mg abakavīra un 300 mg lamivudīna devu. Farmakokinētikas raksturlielumi līdzinās pieaugušajiem ziņotajiem.

Zāles metabolizējošo enzīmu polimorfismi

Nav pierādījumu, ka biežāk sastopamie zāles metabolizējošo enzīmu polimorfismi klīniski nozīmīgā apmērā ietekmētu dolutegravīra farmakokinētiku. Metaanalīzē, kurā izmantoja klīniskajos pētījumos no veselīgiem indivīdiem iegūtos farmakogenomiskos paraugus, pētāmajām personām ar UGT1A1 (n=7) genotipiem, kas nosaka vāju dolutegravīra metabolismu, bija par 32% mazāks dolutegravīra klīrenss un par 46% lielāks AUC nekā pētāmajām personām, kurām bija ar normālu UGT1A1 metabolismu saistīts genotips (n=41).

Dzimums

Populācijas FK analīzēs, izmantojot apkopotus farmakokinētiskos datus no 2.b un 3. fāzes pētījumiem ar pieaugušajiem, nekonstatēja klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz dolutegravīra kopējo iedarbību. Nav pierādījumu, ka vajadzētu pielāgot dolutegravīra, abakavīra vai lamivudīna devu, ņemot vērā dzimuma ietekmi uz FK raksturlielumiem.

Rase

Populācijas FK analīzēs, izmantojot apkopotus farmakokinētiskos datus no 2.b un 3. fāzes pētījumiem ar pieaugušajiem, nekonstatēja klīniski nozīmīgu rases ietekmi uz dolutegravīra kopējo iedarbību. Dolutegravīra farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas devas lietošanas japāņu izcelsmes pētāmām personām pētītajos parametros šķita līdzīga kā Rietumu (ASV) izcelsmes pētāmām personām. Nav pierādījumu, ka vajadzētu pielāgot dolutegravīra, abakavīra vai lamivudīna devu, ņemot vērā rases ietekmi uz FK raksturlielumiem.

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīgai C hepatīta vīrusa infekcijai nebija klīniski būtiskas ietekmes uz dolutegravīra ekspozīciju. Farmakokinētiskie dati par pētāmām personām ar vienlaicīgu B hepatīta infekciju ir ierobežoti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dati par dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna kombinācijas ietekmi uz dzīvniekiem, izņemot negatīvu *in vivo* žurku kodoliņu testa rezultātu, kad tika pārbaudīta abakavīra un lamivudīna kombinācijas ietekme, nav pieejami.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Dolutegravīrs nebija mutagēns vai klastogēns *in vitro* testos ar baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām, un *in vivo* grauzēju kodoliņu testā.

Ne abakavīrs, ne lamivudīns, pētot baktērijas, nav bijuši mutagēni, bet, tāpat kā citi nukleozīdu analogi, veicot *in vitro* pētījumus ar zīdītāju šūnām, piemēram, peļu limfomas testā, tie inhibē DNS replikāciju šūnās. Kodoliņu testā žurkām *in vivo* ar abakavīra un lamivudīna kombināciju rezultāti bija negatīvi.

Lamivudīnam nav atklāta nekāda genotoksiska iedarbība *in vivo* pētījumos. Abakavīram augstā pētāmajā koncentrācijā ir neliels hromosomu bojājuma izraisīšanas potenciāls gan *in vitro*, gan *in vivo*.

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna kombinācijas kancerogēnais potenciāls nav pētīts. Dolutegravīrs nebija kancerogēns ilgtermiņa pētījumos ar pelēm un žurkām. Perorāli lietota lamivudīna ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām neatklāja nekādu kancerogenitātes potenciālu. Perorāli lietota abakavīra kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām atklāja ļaundabīgu un labdabīgu audzēju sastopamības palielināšanos. Abām sugām ļaundabīgie audzēji radās priekšādiņas dziedzeros tēviņiem un klitora dziedzeros mātītēm, bet žurkām arī vairogdziedzerī tēviņiem un aknās, urīnpūslī, limfmezglos un zemādas audos mātītēm.

Vairums šo audzēju radās, lietojot lielākās abakavīra devas – 330 mg/kg dienā pelēm un 600 mg/kg dienā žurkām. Izņēmums bija audzējs priekšādiņas dziedzeros, kas pelēm radās, lietojot 110 mg/kg devu. Sistēmiskā koncentrācija, kad neizpaudās šie efekti, pelēm un žurkām bija attiecīgi 3 un 7 reizes lielāka nekā sistēmiskā koncentrācija cilvēkiem terapijas laikā. Kaut arī šo atražu klīniskā nozīme nav zināma, šie dati liecina, ka iespējamais klīniskais ieguvums ir būtiskāks nekā kancerogenitātes risks cilvēkiem.

Atkārtotu devu toksicitāte

Ietekme, kādu rada ilgstoša lielu dolutegravīra devu lietošana katru dienu, novērtēta atkārtotu perorālu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām (līdz 26 nedēļām) un pērtiķiem (līdz 38 nedēļām). Primārais dolutegravīra efekts bija gastrointestināla nepanesība vai kairinājums žurkām un pērtiķiem, lietojot devas, kas veido tādu sistēmisko ekspozīciju, kas aptuveni attiecīgi 38 un 1,5 reizes pārsniedz klīnisko ekspozīciju cilvēkam, lietojot 50 mg devu, pamatojoties uz AUC. Uzskata, ka gastrointestinālo (GI) nepanesību nosaka lokāla aktīvās vielas lietošana, tāpēc mg/kg vai mg/m² mērījumi ir atbilstošas drošuma determinantes šādas toksicitātes gadījumā. Gastrointestināla nepanesība pērtiķiem radās, lietojot devu, kas 30 reizi pārsniedza devu cilvēkiem, izsakot mg/kg (par pamatu ņemot cilvēku ar ķermeņa masu 50 kg), un 11 reizes pārsniedza devu cilvēkam, izsakot mg/m², ja klīniskā deva ir 50 mg dienā.

Toksikoloģijas pētījumos abakavīra terapija palielināja aknu masu žurkām un pērtiķiem. Šis atrades klīniskā nozīmība nav zināma. Klīniskos pētījumos nav atrasti pierādījumi, ka abakavīrs būtu hepatotoksisks. Cilvēkam nav novērota arī abakavīra metabolisma autoindukcija vai citu aknās metabolizētu zāļu vielmaiņas indukcija.

Pēc divus gadus ilgas abakavīra lietošanas pelēm un žurkām novēroja nelielu miokarda deģenerāciju. Sistēmiskās koncentrācijas bija 7–21 reizes lielākas nekā sagaidāmā sistēmiskā koncentrācija cilvēkiem. Šis atrades klīniskā nozīmība nav noskaidrota.

Reproduktīvā toksikoloģija

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka dolutegravīrs, lamivudīns un abakavīrs šķērso placentu.

Dolutegravīra perorāla lietošana devās līdz 1000 mg/kg dienā grūsnām žurkām no 6. līdz 17. gestācijas dienai neizraisīja toksicitāti mātiņai, attīstības toksicitāti vai teratogenitāti (50 reizi pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, lietojot 50 mg devu kombinācijā ar abakavīru un lamivudīnu, pamatojoties uz AUC).

Dolutegravīra perorāla lietošana devās līdz 1000 mg/kg dienā grūsnēm trušiem no 6. līdz 18. gestācijas dienai neizraisīja attīstības toksicitāti vai teratogenitāti (0,74 reizes no klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem, lietojot 50 mg devu kombinācijā ar abakavīru un lamivudīnu, pamatojoties uz AUC). Trušiem ar 1000 mg/kg devu (0,74 reizes no klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem, lietojot 50 mg devu kombinācijā ar abakavīru un lamivudīnu, pamatojoties uz AUC) novēroja toksisku ietekmi uz grūsnā māti (samazināta barības uzņemšana, samazināts fēču/urīna daudzums vai to iztrūkums, kavēts ķermeņa masas pieaugums).

Pētījumos ar dzīvniekiem lamivudīns nebija teratogēns, bet bija norādes, ka lamivudīns palielina embriju bojāejas biežumu agrīnās attīstības stadijās trušiem, kad ir relatīvi maza sistēmiskā iedarbība, salīdzinot ar to, kas tiek sasniegta cilvēkam. Līdzīgu efektu žurkām nenovēro pat tad, ja sistēmiskā iedarbība ir ļoti liela.

Konstatēta toksiska abakavīra iedarbība uz embriju un augli žurkām, bet ne trušiem. Atrades bija samazināta augļa masa, augļa tūska, skeleta variāciju/ malformāciju palielināšanās, agrīna intrauterīna bojāeja un nedzīvi dzimušo skaita palielināšanās. Šis embriofetālās toksicitātes dēļ nav iespējams izdarīt secinājumus par abakavīra teratogēno potenciālu.

Fertilitātes pētījumi ar žurkām liecina, ka dolutegravīrs, abakavīrs un lamivudīns neietekmē ne tēviņu, ne mātišu auglību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons K29/32

Cietes nātrija glikolāts

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts – daļēji hidrolizēts

titāna dioksīds

makrogols

talks

melnais dzelzs oksīds

sarkanais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņemt desikantu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltas ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un ar polietilēnu indukcijas karstuma aizzīmogojumu. Katra pudele satur 30 apvalkotās tabletes un desikantu.

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 90 (3 iepakojumus pa 30) apvalkotās tabletes. Katrā 30 apvalkoto tablešu iepakojumā ir desikants.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 2. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja (-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
09400 Burgos,
Spānija

vai

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., UL. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES KASTĪTE (TIKAI ATSEVIŠĶAJĀM KASTĪTĒM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur
50 mg dolutegravīra (nātrija sāls veidā),
600 mg abakavīra (sulfāta veidā),
300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Atdaliet pievienoto Brīdinājuma kartīti – tajā ir svarīga informācija par drošumu.

BRĪDINĀJUMS

Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju, NEKAVĒJOTIES sazinieties ar savu ārstu.

Pastumt šeit (ar pievienotu Brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņemt desikantu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

triumeq

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES KASTĪTE (TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM – AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur
50 mg dolutegravīra (nātrija sāls veidā),
600 mg abakavīra (sulfāta veidā),
300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 (3 iepakojumi pa 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS! Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju,
NEKAVĒJOTIES sazinieties ar savu ārstu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņemt desikantu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

triumeq

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ VIDĒJĀ IEPAKOJUMA

VIDĒJĀ KASTĪTE (BEZ *BLUE BOX* – VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur
50 mg dolutegravīra (nātrija sāls veidā),
600 mg abakavīra (sulfāta veidā),
300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Atdaliet pievienoto Brīdinājuma kartīti – tajā ir svarīga informācija par drošumu.

BRĪDINĀJUMS

Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju, **NEKAVĒJOTIES** sazinieties ar savu ārstu.

Pastumt šeit (ar pievienotu Brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņemt desikantu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

triumeq

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletes
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur
50 mg dolutegravīra (nātrija sāls veidā),
600 mg abakavīra (sulfāta veidā),
300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņemt desikantu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

TRIUMEQ TABLEŠU BRĪDINĀJUMA KARTĪTE PACIENTAM

1. PUSE

SVARĪGI – BRĪDINĀJUMA KARTĪTE PACIENTAM
Triumeq (dolutegravīra / abakavīra / lamivudīna) tabletes
Vienmēr nēsājiet šo kartīti līdzī

Triumeq sastāvā ir abakavīrs, tāpēc dažiem pacientiem, kuri lieto Triumeq, iespējama paaugstinātas jutības reakcija (smaga alerģiska reakcija). Šī reakcija **var apdraudēt dzīvību**, ja ārstēšanu ar Triumeq turpina. **NEKAVĒJOTIES SAZINIETIES AR SAVU ĀRSTU, lai saņemtu padomu par to, vai pārtraukt Triumeq lietošanu, ja:**

- 1) **Jums rodas ādas izsitumi VAI**
- 2) **Jums rodas viens vai vairāki simptomi no vismaz DIVĀM tālāk minētajām grupām:**
 - drudzis,
 - elpas trūkums, sāpes kaklā vai klepus,
 - slikta dūša vai vemšana, vai caureja, vai sāpes vēderā,
 - stiprs nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta.

Ja esat pārtraucis Triumeq lietošanu šīs reakcijas dēļ, **JŪS VAIRS NEKAD NEDRĪKSTAT LIETOT** Triumeq vai kādas citas abakavīru saturošas zāles, jo tas var **dažu stundu laikā** izraisīt dzīvībai bīstamu asinsspiediena pazemināšanos vai nāvi.

(skatīt kartītes otru pusi)

2. PUSE

Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu, ja uzskatāt, ka Jums ir paaugstinātas jutības reakcija pret Triumeq. Lūdzu, uzrakstiet zemāk informāciju par savu ārstu:

Ārsts:..... Tālrunis:.....

Ja Jūsu ārsts nav pieejams, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība citur (piemēram, tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā).

Lai iegūtu vispārēju informāciju par Triumeq, sazinieties ar...

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg apvalkotās tabletes *dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Triumeq un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Triumeq lietošanas
3. Kā lietot Triumeq
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Triumeq
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Triumeq un kādam nolūkam to lieto

Triumeq ir zāles, kuru sastāvā ir trīs aktīvās vielas HIV infekcijas ārstēšanai: abakavīrs, lamivudīns un dolutegravīrs. Abakavīrs un lamivudīns pieder pie pretretrovīrusu zāļu grupas, ko sauc par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI)*, un dolutegravīrs pieder pie pretretrovīrusu zāļu grupas, ko sauc par *integrāzes inhibitoriem (INI)*.

Triumeq lieto **HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas** ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma, kuri sver vismaz 40 kg.

Pirms Triumeq parakstīšanas ārsts liks veikt pārbaudi, lai noskaidrotu, vai Jums ir īpaša veida gēns, ko sauc par HLA-B*5701. Triumeq nedrīkst lietot pacientiem, par kuriem ir zināms, ka viņiem ir šis HLA-B*5701 gēns. Pacientiem ar šo gēnu ir liels smagas paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas risks, ja viņi lieto Triumeq (skatīt „Paaugstinātas jutības reakcijas” 4. punktā).

Triumeq neizārstē HIV infekciju; tas samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam palielināties. Tas arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir balto asins šūnu paveids, kam ir svarīga loma, palīdzot organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki pret ārstēšanu ar Triumeq nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdzī ārstēšanas efektivitātei.

2. Kas Jums jāzina pirms Triumeq lietošanas

Nelietojiet Triumeq šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret dolutegravīru, abakavīru (vai jebkurām citām abakavīru saturošām zālēm) vai lamivudīnu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. **Uzmanīgi izlasiet informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām 4. punktā;**
- ja Jūs lietojat zāles, kuru nosaukums ir **fampridīns** (zināms arī kā dalfampridīns; to lieto multiplās sklerozes gadījumā).

→ Ja domājat, ka kaut kas no tā ir attiecināms uz Jums, informējiet savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

SVARĪGI — Paaugstinātas jutības reakcijas

Triumeq sastāvā ir abakavīrs un dolutegravīrs. Abas šīs aktīvās sastāvdaļas var izraisīt smagu alerģisku reakciju, ko dēvē par paaugstinātas jutības reakciju. Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat atkārtoti lietot abakavīru vai abakavīru saturošas zāles, ja Jums ir paaugstinātas jutības reakcija: tā var apdraudēt dzīvību.

Jums ir uzmanīgi jāizlasa visa informācija 4. punkta sadaļā zem virsraksta „Paaugstinātas jutības reakcijas”.

Triumeq iepakojumā ir **Brīdinājuma kartīte**, lai Jums un medicīnas darbiniekiem atgādinātu par paaugstināto jutību. **Atdaliet šo kartīti un vienmēr nēsājiet to līdzi.**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Triumeq vai citas kombinētas zāles HIV infekcijas ārstēšanai, ir augstāks smagu blakusparādību risks. Jums jāzina par šiem papildu riskiem:

- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi,
 - ja Jums kādreiz bijusi **aknu slimība**, tai skaitā B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet Triumeq lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu, jo hepatīts var atjaunoties),
 - ja Jums ir nieru darbības traucējumi.
- **Pirms Triumeq lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.** Jums var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, arī asins analīzes, kamēr lietojat šīs zāles. Vairāk informācijas skatiet 4. punktā.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru

Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija).

→ **Uzmanīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

Sirdslēkmes risks

Nevar izslēgt iespēju, ka abakavīrs paaugstina sirdslēkmes risku.

→ **Pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, ja smēķējat vai ja Jums ir citas slimības, kas varētu paaugstināt sirds slimību risku, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai cukura diabēts. Nepārtrauciet lietot Triumeq, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi.

Tie var būt:

- infekciju un iekaisuma simptomi;
- sāpes locītavās, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas.

Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, no kā jāuzmanās, lietojot Triumeq.

→ **Izlasiet informāciju, kas sniegta šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā "Citas iespējamās kombinētas HIV terapijas blakusparādības”.**

Sargiet citus cilvēkus

HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties dzimumattiecībās ar inficējušos personu vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu). Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā, tāpēc ir svarīgi lietot zāles tieši tā, kā ieteicis jūsu ārsts. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Bērni

Šīs zāles nav paredzētas bērniem līdz 12 gadu vecumam. Triumeq lietošana bērniem līdz 12 gadu vecumam vēl nav pētīta.

Citas zāles un Triumeq

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Triumeq kopā ar šādām zālēm:

- fampridīnu (zināms arī kā dalfampridīns), ko lieto **multiplās sklerozes** gadījumā.

Dažas zāles var ietekmēt Triumeq darbību vai paaugstināt blakusparādību risku. Arī Triumeq var ietekmēt dažu citu zāļu darbību.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no *tālāk minētajām* zālēm:

- metformīns **cukura diabēta** ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par **antacīdiem līdzekļiem, gremošanas traucējumu un grēmu** ārstēšanai. **Nelietojiet antacīdos līdzekļus** 6 stundu laikā pirms Triumeq lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Triumeq lietošanas (*skatīt arī 3. punktu*);
- kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīnu preparāti. **Nelietojiet kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus** 6 stundu laikā pirms Triumeq lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Triumeq lietošanas (*skatīt arī 3. punktu*);
- emtricitabīns, etravirīns, efavirenzis, nevirapīns vai tipranavīrs/ritonavīrs **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- sorbītu un citus daudzvērtīgos spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri;
- citas zāles, kas satur lamivudīnu, ko lieto **HIV infekcijas** vai **B hepatīta** ārstēšanai;
- kladribīns, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai;
- rifampicīns tuberkulozes (TB) un citu **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- trimetoprimis/sulfometoksazols – antibakteriāls līdzeklis **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- fenitoīns vai fenobarbitāls, ko lieto **epilepsijas** ārstēšanai;
- okskarbazepīns un karbamazepīns **epilepsijas** vai **bipolāru traucējumu** ārstēšanai;
- **asinszāle** (*Hypericum perforatum*) – augu valsts līdzeklis, ko lieto **depresijas** ārstēšanai;
- **metadons**, ko lieto kā **heroīna aizstājēju**. Abakavīrs palielina ātrumu, ar kādu metadons tiek izvadīts no organisma. Ja lietojat metadonu, tiks veiktas pārbaudes, vai Jums nav radušies abstinences simptomi. Var būt nepieciešams mainīt metadona devu.

→ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Jūsu ārsts var izlemt pielāgot devu vai ka nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību,

→ **pārrunājiet ar ārstu** ar Triumeq lietošanu saistīto risku un ieguvumu.

Triumeq lietošana bērna ieņemšanas vai grūtniecības pirmo sešu nedēļu laikā var paaugstināt iedzimta defekta, ko sauc par nervu caurulītes defektu, risku, piemēram, *spina bifida* (muguras smadzeņu defekts).

Ja Jums var iestāties grūtniecība Triumeq lietošanas laikā:

→ **aprunājieties ar ārstu** un apspriediet, vai nepieciešams lietot kontracepcijas līdzekļus, piemēram, prezervatīvus vai tabletes.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Ārsts pārskatīs Jūsu ārstēšanu. Nepārtrauciet Triumeq lietošanu bez apspriešanās ar ārstu, jo tas var kaitēt Jums un Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti

HIV pozitīvām sievietēm nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Neliels daudzums Triumeq sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,

→ **nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Triumeq var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.

→ **Nevadiet transportlīdzekļi un neapkalpoiet mehānismus**, ja vien neesat pilnīgi drošs, ka Jums nav modrības traucējumu.

Svarīga informācija par Triumeq tablešu sastāvu

Šīs zāles satur mazāk kā 1mmol nātrija (23 mg) devā, praktiski tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Triumeq

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- **Parastā deva ir pa vienai tabletei vienreiz dienā**

Norijiet tableti, uzdzerot nelielu šķidruma daudzumu. Triumeq var lietot neatkarīgi no uztura.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērni un pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuri sver vismaz 40 kg, var lietot pieaugušajiem paredzēto devu, proti, pa vienai tabletei vienreiz dienā.

Nelietojiet antacīdos līdzekļus 6 stundu laikā pirms Triumeq lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc tā lietošanas. Citas skābes līmeni pazeminošas zāles, piemēram, ranitidīnu un omeprazolu, var lietot vienlaicīgi ar Triumeq.

→Lai saņemtu papildu ieteikumus par antacīdo zāļu lietošanu kopā ar Triumeq, konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnus

6 stundu laikā pirms Triumeq lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc tā lietošanas.

→Lai saņemtu papildu ieteikumus par kalciju, dzelzi vai magniju saturošu uztura bagātinātāju vai multivitamīnu lietošanu kopā ar Triumeq, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Triumeq vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Triumeq tablešu, **sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu ieteikumus**. Ja iespējams, parādiet viņiem Triumeq iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Triumeq

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja 4 stundu laikā jālieto nākamā deva, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamā devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet ārstēšanu kā iepriekš.

→ **Nelietojiet dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja esat pārtraucis lietot Triumeq

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis lietot Triumeq, jo īpaši, ja domājat, ka Jums ir blakusparādības, vai kādas citas slimības dēļ:

pirms atsākt lietošanu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tie varētu būt saistīti ar paaugstinātas jutības

reakciju, **Jums norādīs nekad vairs nelietot Triumeq vai jebkuras citas abakavīru vai dolutegravīru saturošas zāles.** Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Ja Jūsu ārsts teiks, ka varat atsākt lietot Triumeq, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur Jums nepieciešamības gadījumā būs tūlīt pieejama medicīniskā palīdzība.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Triumeq vai citu lietoto zāļu blakusparādība, vai HIV slimības izpausme. **Tāpēc ir ļoti svarīgi pārrunāt ar ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

Abakavīrs var izraisīt paaugstinātas jutības reakciju (nopietnu alerģisku reakciju), īpaši cilvēkiem, kuriem ir HLA-B*5701 gēns. Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija**, kas šajā lietošanas instrukcijā aprakstīta sadaļā zem virsraksta "Paaugstinātas jutības reakcijas". **Ir ļoti svarīgi, lai Jūs izlasītu un izprastu informāciju par šo nopietno reakciju.**

Bez tālāk minētajām Triumeq blakusparādībām kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā sadaļā sniegto informāciju zem virsraksta "Citas iespējamās blakusparādības kombinētas HIV terapijas gadījumā".

Paaugstinātas jutības reakcijas

Triumeq satur abakavīru un dolutegravīru. Abas šīs aktīvās sastāvdaļas var izraisīt smagu alerģisku reakciju, ko sauc par paaugstinātas jutības reakciju.

Šīs paaugstinātas jutības reakcijas biežāk novērotas cilvēkiem, kuri lieto abakavīru saturošas zāles.

Kam rodas šādas reakcijas?

Ikvienam Triumeq lietotājam var rasties paaugstinātas jutības reakcija, un tā var būt bīstama dzīvībai, ja tiek turpināta Triumeq lietošana.

Ja Jums ir gēns, ko sauc par HLA-B*5701, šīs reakcijas rašanās iespējamība ir lielāka (taču reakcija var būt arī tad, ja Jums nav šī gēna). Pirms Triumeq parakstīšanas Jums vajadzētu būt noteiktam šim gēnam. Ja zināt, ka Jums ir šis gēns, informējiet par to ārstu.

Kādi ir simptomi?

Biežākie simptomi ir:

drudzis (paaugstināta temperatūra) un **ādas izsitumi**.

Citi bieži sastopami simptomi ir:

slikta dūša (nelabums), vemšana, caureja, sāpes vēderā, izteikts nogurums.

Citi simptomi:

sāpes locītavās vai muskuļos, kakla pietūkums, elpas trūkums, sāpes kaklā, klepus, dažkārt galvassāpes, acs iekaisums (konjunktivīts), čūlas mutes dobumā, zems asinsspiediens, tirpšana vai nejutīgums plaukstās vai pēdās.

Kad rodas šādas reakcijas?

Paaugstinātas jutības reakcijas var sākties jebkurā brīdī Triumeq terapijas laikā, taču lielāka to rašanās iespējamība ir pirmajās 6 ārstēšanas nedēļās.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

1. ja Jums rodas izsitumi uz ādas VAI
2. ja Jums rodas simptomi no vismaz 2 tālāk minētajām grupām:
 - drudzis,
 - elpas trūkums, sāpes kaklā vai klepus,
 - slikta dūša vai vemšana, caureja vai vēdersāpes,
 - izteikts nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta.

Ārsts Jums var ieteikt pārtraukt lietot Triumeq.

Ja esat pārtraucis lietot Triumeq

Ja esat pārtraucis lietot Triumeq paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, **Jūs NEKĀDĀ GADĪJUMĀ NEDRĪKSTAT ATKĀRTOTI lietot Triumeq vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles.** Ja tomēr to darīsiet, dažu stundu laikā iespējama bīstama asinsspiediena pazemināšanās, kas var izraisīt nāvi. Jūs nekad vairs nedrīkstat lietot arī citas zāles, kuru sastāvā ir dolutegravīrs.

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis lietot Triumeq, jo īpaši, ja domājat, ka Jums ir blakusparādības, vai citas slimības dēļ:

pirms atsākt lietošanu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tie varētu būt saistīti, **Jums norādīs nekad vairs nelietot Triumeq vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles.** Jums var arī norādīt nekad vairs nelietot zāles, kuru sastāvā ir dolutegravīrs. Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Reizēm paaugstinātas jutības reakcijas radušās cilvēkiem, kuri atkal sākuši lietot abakavīru saturošas zāles, lai arī pirms tā lietošanas pārtraukšanas bijis tikai viens simptoms no Brīdinājuma kartītes.

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri agrāk bija lietojuši abakavīru saturošas zāles bez jebkādiem paaugstinātas jutības simptomiem, radās paaugstinātas jutības reakcija, kad viņi atsāka lietot šīs zāles.

Ja Jūsu ārsts teiks, ka varat atsākt lietot Triumeq, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur Jums nepieciešamības gadījumā būs tūlīt pieejama medicīniskā palīdzība.

Ja Jums ir paaugstināta jutība pret Triumeq, atdodiet visas neizlietotās Triumeq tabletes, lai tās varētu droši iznīcināt. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Triumeq iepakojumā ir **Brīdinājuma kartīte**, lai Jums un medicīnas darbiniekiem atgādinātu par paaugstinātas jutības reakcijām. **Atdaliet šo kartīti un vienmēr nēsājiet to līdz.**

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

- galvassāpes,
- caureja,
- slikta dūša,
- miega traucējumi (*bezmiēgs*),
- enerģijas trūkums (*nogurums*).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**:

- paaugstinātas jutības reakcija (*skatīt „Paaugstinātas jutības reakcijas” iepriekš šajā sadaļā*),
- ēstgribas zudums,
- izsitumi,
- nieze,
- vemšana,
- sāpes vēderā,
- diskomforta sajūta vēderā,
- gremošanas traucējumi,
- vēdera uzpūšanās (*meteorisms*),
- reibonis,
- dīvaini sapņi,
- murgi,
- depresija (dziļu skumju un bezvērtības sajūta),
- trauksme,
- nogurums,
- miegainība,
- drudzis (*paaugstināta temperatūra*),
- klepus,
- deguna kairinājums vai tecēšana,
- matu izkrišana,
- muskuļu sāpes un diskomforts,
- locītavu sāpes,
- vājums,
- slikta vispārējā pašsajūta.

Biežas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100 cilvēkiem**:

- aknu iekaisums (hepatīts),
- pašnāvnieciskas domas un uzvedība (īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai garīgās veselības traucējumi).

Retākas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- asinsrecē iesaistīto šūnu skaita samazināšanās (*trombocitopēnija*),
- mazs sarkano asins šūnu skaits (*anēmija*) vai mazs balto asins šūnu skaits (*neitropēnija*),
- cukura (glikozes) līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- triglicerīdu (taukvielu paveida) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000 cilvēkiem**:

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*),
- muskuļaudu sabrukums,
- aknu mazspēja (simptomi var būt šādi: ādas un acu baltumu dzelte vai neparasti tumšs urīns).

Retas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- enzīma, ko sauc par *amilāzi*, līmeņa paaugstināšanās.

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 000 cilvēkiem**:

- nejutīgums, tirpšanas sajūta ādā (dedzinoša un durstoša sajūta),
- locekļu vājuma sajūta,

- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*erythema multiforme*),
- plaši izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, jo īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30% ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermas nekrolīze*);
- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs).

Ļoti retas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- kaulu smadzeņu nespēja radīt jaunas sarkanās asins šūnas (izolēta sarkano šūnu aplāzija).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības,

→ **konsultējieties ar ārstu**. Tas attiecas arī uz visām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Citas iespējamās kombinētas HIV terapijas blakusparādības

Cilvēkiem, kuri lieto kombinēto terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, *Triumeq*, var rasties citas blakusparādības.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju vai AIDS ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu infekciju (*oportūnistisku infekciju*) rašanās iespējamība. Pirms ārstēšanas sākšanas šādas infekcijas varēja būt “slēptas” un vājā imūnsistēmā tās varēja neatpazīt. Pēc ārstēšanas sākšanas imūnsistēma nostiprinās un var sākt cīnīties pret infekcijām, izraisot infekcijas vai iekaisuma simptomus. Simptomi parasti ir **drudzis** kopā ar kādu no tālāk minētajiem simptomiem:

- galvassāpēm,
- vēdersāpēm,
- apgrūtinātu elpošanu.

Retos gadījumos, imūnsistēmai nostiprinoties, tā var uzbrukt arī veselīgiem ķermeņa audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūnu traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad uzsākat zāļu lietošanu HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt šādi:

- sirdsklauves (ātra vai neregulāra sirdsdarbība) vai trīce,
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums),
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu rumpja virzienā.

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas un iekaisuma simptomi vai pamanāt kādus iepriekš minētos simptomus:

→ **nekavējoties izstāstiet to ārstam**. Bez ārsta norādījuma nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai.

Locītavu sāpes, stīvums un kaulu bojājumi

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto kombinētu terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tās gadījumā daļa kaulaudu atmirst nepietiekamas kaulu apasiņošanas dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kuri kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kuri lieto alkoholu;
- kuriem ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kuriem ir liekā ķermeņa masa.

Osteonekrozes pazīmes:

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

→ **ziņojiet par to savam ārstam**.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Triumeq

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “Derīgs līdz” vai EXP.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņem mitruma saistītāju.

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Triumeq satur

- Aktīvās vielas ir dolutegravīrs, abakavīrs un lamivudīns. Katra tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, 600 mg abakavīra (sulfāta veidā) un 300 mg lamivudīna.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze, povidons K29/32, cietes nātrija glikolāts, magnija stearāts, daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols/PEG, talks, melnais dzelzs oksīds un sarkanais dzelzs oksīds).

Triumeq ārējais izskats un iepakojums

Triumeq apvalkotās tabletes ir purpursarkanas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “572 Tri” vienā pusē. Apvalkotās tabletes ir pieejamas pudelēs pa 30 tabletēm.

Pudelē ir desikants, lai mazinātu mitrumu. Pēc tam, kad pudele atvērta, atstājiet desikantu pudelē, neizņemiet to.

Pieejams arī vairāku kastīšu iepakojums ar 90 apvalkotām tabletēm (3 iepakojumi pa 30 apvalkotajām tabletēm). Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spānija

VAI

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., UL. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polija.

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {mēnesis GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.