I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg dolutegraviro (natrio druskos pavidalu), 600 mg abakaviro (sulfato pavidalu) ir 300 mg lamivudino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Purpurinės spalvos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos, maždaug 22 x 11 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „572 Trı".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Triumeq skirtas žmogaus pirmojo tipo imunodeficito virusu (ŽIV-1) infekuotų suaugusiųjų, paauglių ir vaikų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Prieš pradedant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra abakaviro, visus ŽIV infekuotus pacientus, nepriklausomai nuo rasės, reikia ištirti dėl HLA-B*5701 alelio nešiojimo (žr. 4.4 skyrių). Jeigu žinoma, kad pacientas yra HLA-B*5701 alelio nešiotojas, tokiam pacientui abakaviro vartoti negalima.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą skirti turi gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

<u>Dozavimas</u>

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg)
Rekomenduojama dozė yra viena tabletė vieną kartą per parą.

Triumeq plėvele dengtų tablečių negalima skirti suaugusiesiems, paaugliams ar vaikams kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg, nes tai yra fiksuotų dozių tabletė, kurioje esančios dozės negalima sumažinti. Ne jaunesniems kaip 3 mėnesių kūdikiams ir vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg, turėtų būti skiriamos Triumeq disperguojamosios tabletės.

Tiekiami atskiri dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino vaistiniai preparatai tiems atvejams, kai reikia nutraukti vienos veikliosios medžiagos vartojimą arba keisti vienos veikliosios medžiagos dozę. Tokiais atvejais gydytojas turi remtis kiekvieno šių vaistinių preparatų informacija.

Jeigu dėl sąveikos su kitais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, jonažolės vaistiniais preparatais, etravirinu (be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių), efavirenzu, nevirapinu ar tipranaviru / ritonaviru) reikia keisti dozę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius), skiriama atskira dolutegraviro dozė (plėvele dengtos tabletės arba disperguojamosios tabletės).

Disperguojamosios tabletės
Yra tiekiamos Triumeq disperguojamosios tabletės, kurios skiriamos ne jaunesniems kaip 3 mėnesių pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg. Plėvele dengtose tabletėse ir disperguojamosiose tabletėse esančio dolutegraviro biologinis prieinamumas yra nepalyginamas, todėl jos negali būti tiesiogiai keičiamos vienos kitomis (žr. 5.2 skyrių).

Praleistos dozės
Jeigu pacientas praleidžia Triumeq dozę, pacientas turi ją kiek galima greičiau išgerti, jeigu kitos dozės vartojimo laikas yra ne greičiau kaip po 4 valandų. Jeigu kitos dozės vartojimo laikas yra greičiau kaip po 4 valandų, pacientas turi negerti praleistosios dozės, o tiesiog toliau vartoti vaistinį preparatą pagal įprastą dozavimo planą.

Ypatingos populiacijos

Senyviems žmonėms
Duomenys apie dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams yra riboti. Duomenų, kad senyviems pacientams reikėtų kitokios dozės nei jauniems suaugusiems pacientams, nėra (žr. 5.2 skyrių). Šios amžiaus grupės pacientus rekomenduojama gydyti ypač atsargiai dėl su amžiumi susijusių pokyčių, pavyzdžiui: inkstų funkcijos susilpnėjimo ir pasikeitusių kraujo parametrų.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 30 ml/min. (žr. 5.2 skyrių). Dozavimo keisti pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia. Tačiau lamivudino ekspozicija labai padidėja pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Daugiausia abakaviro biotransformuojama kepenyse. Apie pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą klinikinių duomenų nėra, todėl jų gydyti Triumeq nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai toks gydymas neabejotinai būtinas. Pacientus, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh* skalę) reikia atidžiai stebėti, įskaitant, jei įmanoma, abakaviro koncentracijų plazmoje stebėjimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija
Triumeq saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 3 mėnesių amžiaus, ar kurių kūno masė yra mažesnė kaip 6 kg, dar neištirti.

Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.
Triumeq galima vartoti su maistu arba be maisto (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, turinčiais siaurą terapinį langą, kurie yra organinių katijonų 2-ojo nešiklio (angl. *organic cation transporter 2*, *OCT2*) substratai, įskaitant, bet neapsiribojant fampridinu (dar vadinamu dalfampridinu) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. 4.8 skyrių)

Ir abakaviras, ir dolutegraviras yra susiję su padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR) rizika (žr. 4.8 skyrių), kurios turi kai kurių bendrų požymių, pavyzdžiui: karščiavimas ir (arba) išbėrimas, pasireiškiantys su kitais simptomais, kurie rodo daugelio organų pažeidimą. Kliniškai neįmanoma nustatyti, kas vartojant Triumeq sukėlė PJR: abakaviras ar dolutegraviras. Vartojant abakavirą, padidėjusio jautrumo reakcijos buvo stebėtos dažniau, o kai kurios iš jų kėlė pavojų gyvybei ir retais atvejais buvo mirtinos, jeigu nebuvo tinkamai gydytos. Didelė PJR į abakavirą rizika yra pacientams, kuriems buvo aptiktas HLA-B*5701 alelis. Vis dėlto retais atvejais buvo pranešta apie PJR į abakavirą, pasireiškusias pacientams, kurie nėra šio alelio nešiotojai.

Todėl visada reikia laikytis toliau išvardytų taisyklių.

- Prieš pradedant gydymą, visada turi būti dokumentuota, ar yra HLA-B*5701 alelis.

- Gydymo Triumeq jokiais atvejais negalima pradėti pacientams, kuriems yra aptiktas HLA-B*5701 alelis, arba pacientams, kuriems HLA-B*5701 alelio neaptikta, bet anksčiau taikant gydymą, kurio sudėtyje buvo abakaviras, buvo įtarta PJR į abakavirą.

- Net neaptikus HLA-B*5701 alelio, **Triumeq vartojimą reikia nedelsiant nutraukti**, jeigu yra įtariama PJR. Jeigu pasireiškus padidėjusiam jautrumui vėluojama nutraukti gydymą Triumeq, gali kilti greita ir gyvybei pavojinga reakcija. Reikia stebėti paciento klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą ir bilirubino koncentracijas.

- Nutraukus gydymą Triumeq dėl įtartos PJR, **daugiau jokiais atvejais negalima atnaujinti Triumeq arba bet kurio kito vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra abakaviro arba dolutegraviro, vartojimo.**

- Atnaujinus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, vartojimą po įtartos PJR į abakavirą, simptomai per keletą valandų gali atsinaujinti. Atsinaujinę simptomai paprastai būna sunkesni už pasireiškusius pradinius simptomus ir gali pasireikšti gyvybei pavojinga hipotenzija ir mirtis.

- Kad nebūtų atnaujintas abakaviro ir dolutegraviro vartojimas pacientams, kuriems įtariama, kad pasireiškė PJR, reikia nurodyti, kad sunaikintų jiems likusias Triumeq tabletes.

Klinikinis PJR apibūdinimas

Buvo pranešta, kad padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė < 1 % pacientų, gydytų dolutegraviru klinikinių tyrimų metu, ir jos buvo apibūdintos išbėrimu, konstituciniais pokyčiais ir kartais organų funkcijos sutrikimu, įskaitant sunkias kepenų reakcijas.

PJR į abakavirą buvo gerai apibūdintos klinikinių tyrimų metu ir per stebėjimo po pateikimo į rinką laikotarpį. Simptomai dažniausiai pasireiškė per pirmąsias šešias savaites (laikotarpio, per kurį atsirado simptomai, mediana yra 11 parų) nuo gydymo abakaviru pradžios, **nors tokios reakcijos gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpiu**.

Beveik visais PJR į abakavirą atvejais pasireiškia karščiavimas ir (arba) išbėrimas. Kiti požymiai ir simptomai, kurie buvo stebėti pasireiškus PJR į abakavirą, išsamiai aprašyti 4.8 skyriuje („Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“), įskaitant kvėpavimo ir virškinimo trakto sutrikimų simptomus. Svarbu, kad dėl šių simptomų **vietoj PJR gali būti klaidingai diagnozuota kvėpavimo organų liga (pneumonija, bronchitas, faringitas) ar gastroenteritas**. Šie su PJR susiję simptomai sunkėja tęsiant gydymą ir **gali kelti pavojų gyvybei**. Nutraukus abakaviro vartojimą, šie simptomai dažniausiai išnyksta.

Retais atvejais pacientams, kurie nutraukė abakaviro vartojimą dėl kitokių priežasčių nei PJR simptomai, irgi pasireiškė gyvybei pavojingos reakcijos per keletą valandų po gydymo abakaviru atnaujinimo (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Šiems pacientams abakaviro vartojimą reikia atnaujinti tokiomis sąlygomis, kuriomis būtų galima skubiai suteikti medicininę pagalbą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontrole ir gyvenimo būdu. Kai kuriais atvejais yra įrodymų, kad lipidų ir kūno masės pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Kepenų liga

Triumeq saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas, nenustatytas. Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, dažniau pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimai antiretrovirusinio gydymo vaistinių preparatų deriniais metu ir jie turi būti stebimi, remiantis įprastine praktika. Jeigu yra duomenų, kad tokių pacientų kepenų liga sunkėja, reikia spręsti dėl gydymo pertraukos arba nutraukimo.

Pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu B ar C

Pacientams, kurie serga lėtiniu hepatitu B ar C ir yra gydomi antiretrovirusinių vaistinių preparatų deriniais, yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Kartu taikant antivirusinį hepatito B ar C gydymą, taip pat reikia remtis ir atitinkama šių vaistinių preparatų informacija.

Triumeq sudėtyje yra lamivudino, kuris veikia hepatitą B. Abakaviras ir dolutegraviras tokio poveikio nesukelia. Monoterapija lamivudinu paprastai nelaikoma pakankamu gydymu hepatito B atveju, nes yra labai didelė hepatito B atsparumo atsiradimo rizika. Todėl jeigu Triumeq vartojamas pacientams, kurie kartu yra infekuoti hepatito B virusu, dažniausiai reikia skirti papildomą antivirusinį vaistinį preparatą. Reikia remtis gydymo rekomendacijomis.

Jeigu nutraukiamas Triumeq vartojimas pacientams, kurie kartu yra infekuoti hepatito B virusu, rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkcijos tyrimų ir HBV replikacijos rodmenis, nes nutraukus lamivudino vartojimą, hepatitas gali paūmėti.

Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradedant kombinuotąjį antiretrovirusinį gydymą (KARG) yra sunkus imunodeficitas, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus ir gali sukelti sunkias klinikines būkles arba simptomų pablogėjimą. Tokios reakcijos dažniausiai buvo stebėtos per pirmąsias kelias savaites ar mėnesius po to, kai buvo pradėtas KARG. Svarbūs pavyzdžiai yra *citomegalo* virusų sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų sukeltos infekcinės ligos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija (dažnai dar vadinama PCP). Reikia įvertinti visus uždegimo simptomus ir, jeigu reikia, pradėti gydymą. Be to, buvo pranešta, kad imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais pasitaikė autoimuninių sutrikimų (pvz., Greivso (*Graves*) liga ir autoimuninis hepatitas), vis dėlto jų atsiradimo

laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti, praėjus daug mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas.

Pradėjus gydymą dolutegraviru, kai kuriems pacientams, kartu infekuotiems hepatito B ir (arba) C virusu, buvo stebėtas biocheminių kepenų funkcijos rodmenų padidėjimas, būdingas imuniteto reaktyvacijos sindromui. Rekomenduojama stebėti pacientų, kurie kartu yra infekuoti hepatito B ir (arba) C virusu, biocheminius kepenų funkcijos rodmenis (apie pacientus, sergančius lėtiniu hepatitu B ar C, žr. pirmiau šiame skyriuje ir taip pat 4.8 skyrių).

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas po poveikio gimdoje

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Pranešta apie ŽIV neužkrėstų kūdikių, kuriuos gimdoje ir (arba) po gimimo veikė nukleozidų analogai, mitochondrijų funkcijos sutrikimą; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Pagrindinės nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo kraujo sutrikimai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo sutrikimai (hiperlaktemija, hiperlipazemija). Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai buvo pranešta apie kai kuriuos vėlai atsiradusius neurologinius sutrikimus (hipertoniją, traukulius, elgesio sutrikimus). Šiuo metu nežinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini ar nuolatiniai. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris gimdoje buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Šie duomenys nekeičia dabartinių nėščiųjų gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais nacionalinių rekomendacijų, skirtų apsaugoti nuo vertikalaus ŽIV perdavimo.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Nors turimi gydymo abakaviru klinikinių ir stebėjimo tyrimų duomenys yra prieštaringi, keli tyrimai rodo, kad abakavirą vartojantiems pacientams yra didesnė širdies ir kraujagyslių reiškinių (ypač miokardo infarkto) pasireiškimo rizika. Todėl skiriant vartoti Triumeq, reikia imtis priemonių iki minimumo sumažinti visus modifikuojamuosius rizikos veiksnius (pvz.: rūkymą, hipertenziją, hiperlipidemiją).

Be to, gydant pacientus, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kuriais galima pakeisti gydymą abakaviru.

Osteonekrozė

Nors manoma, kad etiologija yra susijusi su daugeliu veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, bisfosfonatų ir alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) paveiktiems ilgalaikės KARG ekspozicijos. Pacientams reikia patarti kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jiems pasireiškia sąnarių maudimas ir skausmas, sąnarių sustingimas arba pasunkėja judėjimas.

Oportunistinės infekcijos

Pacientams reikia paaiškinti, kad Triumeq arba bet kuris kitas antiretrovirusinis gydymas neišgydo ŽIV infekcijos ir jiems vis dar gali pasireikšti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos bei kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę ir toliau turi atidžiai prižiūrėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

Vartojimas asmenims, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30-49 ml/min., vartojantiems Triumeq, lamivudino ekspozicija (AUC) gali būti 1,6-3,3 karto didesnė nei pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 50 ml/min. Atsitiktinės atrankos būdu atliktų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose Triumeq būtų lyginamas su atskirais komponentais pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 49 ml/min.

ir kurie vartojo pakoreguotą lamivudino dozę, saugumo duomenų nėra. Pirminių lamivudino kartu su zidovudinu registracijos tyrimų metu didesnė lamivudino ekspozicija buvo susijusi su didesniu hematologinio toksiškumo (neutropenijos ir anemijos) dažniu, nors nutraukti gydymą dėl neutropenijos ar anemijos teko po < 1 % tiriamųjų. Gali pasireikšti ir kitų su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reiškinių (pvz., virškinimo trakto ir kepenų sutrikimų).

Pacientai, kurių nuolatinis kreatinino klirensas yra 30-49 ml/min. ir kurie vartoja Triumeq, turi būti stebimi dėl su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, ypač hematologinio toksiškumo. Jei atsiranda nauja arba pasunkėja neutropenija ar anemija, rekomenduojama koreguoti lamivudino dozę pagal nurodytą lamivudino skyrimo informaciją, dozės korekcija negali būti pasiekiama vartojant Triumeq. Jei reikia koreguoti lamivudino dozę, Triumeq vartojimą reikia nutraukti ir gydymo schemai sudaryti naudoti atskirus komponentus.

Atsparumas vaistiniams preparatams

Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškė atsparumas integrazių inhibitoriams, nes suaugusiems pacientams rekomenduojama 50 mg dolutegraviro dozė du kartus per parą yra siejama su atsparumu integrazių inhibitoriams ir nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti dolutegraviro dozę paaugliams, vaikams ir kūdikiams, kuriems pasireiškia atsparumas integrazių inhibitoriams.

Vaistinių preparatų sąveika

Rekomenduojama dolutegraviro dozė vartojant kartu su rifampicinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, jonažolės vaistiniais preparatais, etravirinu (be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių), efavirenzu, nevirapinu ar tipranaviru / ritonaviru yra 50 mg du kartus per parą (žr. 4.5 skyrių).

Triumeq negalima vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų. Triumeq nerekomenduojama vartoti 2 valandas iki arba 6 valandas po šių vaistinių preparatų vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu vartojamas kartu su maistu, Triumeq ir papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku. Jeigu Triumeq vartojamas be maisto, papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, rekomenduojama išgerti praėjus 2 valandoms po Triumeq išgėrimo arba likus 6 valandoms iki Triumeq vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Dolutegraviras padidino metformino koncentracijas. Reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą pradedant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė (žr. 4.5 skyrių). Metforminas eliminuojamas per inkstus ir todėl, vartojant kartu su dolutegraviru, svarbu stebėti inkstų funkciją. Tokio derinio vartojimas gali didinti laktoacidozės riziką pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (3a stadijos, kreatinino klirensas [KrKl] 45-59 ml/min.), ir rekomenduojama atsargesnė taktika. Labai svarbu apsvarstyti metformino dozės sumažinimo galimybę.

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

Triumeq negalima vartoti su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra dolutegraviro, abakaviro, lamivudino ar emtricitabino, išskyrus, kai dėl sąveikos su kitais vaistiniais preparatais reikia keisti dolutegraviro dozę (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Triumeq tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Triumeq sudėtyje yra dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino, todėl visi sąveikos atvejai, susiję su atskiromis veikliosiomis medžiagomis, yra svarbūs ir Triumeq. Kliniškai reikšmingos sąveikos tarp dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino nesitikima.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino farmakokinetikai

Dolutegraviras daugiausiai yra eliminuojamas uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 veikiamo metabolizmo būdu. Be to, dolutegraviras taip pat yra UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoproteino (P-gp) bei krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, *BCRP*) substratas. Todėl Triumeq vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 ir (arba) P-gp, dolutegraviro koncentracijos plazmoje gali padidėti. Vaistiniai preparatai, kurie sužadina šiuos fermentus ar nešiklius, gali mažinti dolutegraviro koncentraciją plazmoje ir sumažinti dolutegraviro gydomąjį poveikį (žr. 1 lentelę).

Tam tikri antacidiniai vaistiniai preparatai mažina dolutegraviro absorbciją (žr. 1 lentelę).

Abakaviras yra metabolizuojamas veikiant UGT (UGT2B7) ir alkoholdehidrogenazei. Kartu vartojami šių UGT fermentų induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas ir fenitoinas) ar inhibitoriai (pvz. valpro rūgštis) arba medžiagos, kurios eliminuojamos veikiant alkoholdehidrogenazei, gali keisti abakaviro ekspoziciją.

Lamivudinas yra šalinamas per inkstus. Lamivudinas inkstuose yra aktyviai sekretuojamas į šlapimą antrojo tipo organinių katijonų nešiklių (*OCT2*) ir vaistų bei toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklių (angl. *multidrug and toxin extrusion transporter [MATE]*) *MATE1* ir *MATE2K* pagalba. Nustatyta, kad trimetoprimas (šių vaistinių medžiagų nešiklių inhibitorius) didina lamivudino koncentracijas plazmoje, tačiau sukeltas padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas (žr. 1 lentelę). Dolutegraviras yra *OCT2* ir *MATE1* inhibitorius, vis dėlto remiantis persipinančiojo tyrimo duomenų analize, vartojant ir nevartojant kartu dolutegraviro, lamivudino koncentracijos buvo panašios, o tai rodo, kad dolutegraviras neveikia lamivudino ekspozicijos *in vivo*. Lamivudinas taip pat yra ir pasisavinimo kepenyse nešiklio *OCT1* substratas. Kadangi eliminacijos per kepenis reikšmė lamivudino klirensui yra maža, kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos dėl *OCT1* slopinimo nesitikima.

Nors abakaviras ir lamivudinas yra *BCRP* ir P-gp substratai *in vitro*, atsižvelgiant į didelį absoliutų abakaviro ir lamivudino biologinį prieinamumą (žr. 5.2 skyrių), nesitikima, kad šie šalinimo iš ląstelės nešiklių inhibitoriai darytų kliniškai reikšmingą įtaką abakaviro ar lamivudino koncentracijoms.

Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Remiantis tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras neveikia midazolamo (CYP3A4 bandinys) metabolizmo. Remiantis tyrimų *in vivo* ir (arba) *in vitro* duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra kurio nors iš šių fermentų substratai ar nešikliai, pavyzdžiui, CYP3A4, CYP2C9 ir P-gp, farmakokinetines savybes (daugiau informacijos žr. 5.2 skyriuje).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino *OCT2* ir *MATE1* nešiklius. Remiantis tyrimų *in vivo* duomenimis, pacientams buvo apskaičiuotas kreatinino klirenso sumažėjimas 10-14 % (sekretuojama frakcija priklauso nuo *OCT2* ir *MATE1* nešiklių). Tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OCT2* ir/arba *MATE1* (pvz., fampridino [dar vadinamo dalfampridinu], metformino), koncentracijas plazmoje (žr. 1 lentelę).

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino inkstų apykaitos pirmojo tipo organinių anijonų nešiklį (angl. *uptake organic anion transporter*, *OAT1*) ir *OAT3*. Kadangi poveikio *OAT* substrato tenofoviro farmakokinetinėms savybėms *in vivo* nepasireiškia, *OAT1* slopinimo *in vivo* nesitikima. *OAT3* slopinimas *in vivo* netirtas. Dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OAT3*, koncentracijas plazmoje.

Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad abakaviras gali slopinti CYP1A1 ir silpnai slopina CYP3A4 veikiamą metabolizmą. Abakaviras yra *MATE1* inhibitorius. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, lamivudinas yra *MATE1* ir *OCT2* inhibitorius. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Nustatyta ir teorinė sąveika su atrinktais antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardyta 1 lentelėje.

Sąveikos lentelė

Dolutegraviro, abakaviro, lamivudino ir kartu vartojamų vaistinių preparatų sąveika išvardyta 1 lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nėra – „↔“, plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (angl. *the area under the concentration versus time curve*) – „*AUC*“, didžiausia išmatuotoji koncentracija (angl. *maximum observed concentration*) – „C_{max}“), koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje – „C_{τ}“. Lentelė neturėtų būti laikoma išsamia, joje nurodytos tirtos vaistinių preparatų grupės.

1 lentelė. Vaistinių preparatų sąveika

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritis	**Geometrinio vidurkio pokytis (%) dėl sąveikos**	**Vartojimo kartu rekomendacijos**
Antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)		
Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_{τ} ↓ 88 % Etravirino ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių mažina dolutegraviro koncentraciją plazmoje. Rekomenduojama dolutegraviro dozė pacientams, kartu vartojantiems etraviriną be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių, yra 50 mg du kartus per parą. Triumeq yra fiksuotos dozės tabletė, todėl etravirino, skiriamo be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių, vartojimo kartu laikotarpiu, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą 50 mg dolutegraviro tabletę (tokiam dozės keitimui tiekiamas atskiras dolutegraviro vaistinis preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Lopinaviras + ritonaviras + etravirinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_{τ} ↑ 28 % Lopinaviro ↔ Ritonaviro ↔ Etravirino ↔	Dozės keisti nereikia.

Darunaviras + ritonaviras + etravirinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_{τ} ↓ 36 % Darunaviro ↔ Ritonaviro ↔ Etravirino ↔	Dozės keisti nereikia.
Efavirenzas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_{τ} ↓ 75 % Efavirenzo ↔ (remiantis istorijos duomenimis) (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Rekomenduojama dolutegraviro dozė vartojant kartu su efavirenzu yra po 50 mg du kartus per parą. Triumeq yra fiksuotos dozės tabletė, todėl efavirenzo vartojimo kartu laikotarpiu, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą 50 mg dolutegraviro tabletę (tokiam dozės keitimui tiekiamas atskiras dolutegraviro vaistinis preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Nevirapinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, bet dėl sužadinimo tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip vartojant efavirenzą)	Nevirapino vartojimas kartu gali mažinti dolutegraviro koncentraciją plazmoje dėl fermentų sužadinimo ir yra netirtas. Tikėtina, kad nevirapino poveikis dolutegraviro ekspozicijai yra panašus ar mažesnis už efavirenzo. Rekomenduojama dolutegraviro dozė vartojant kartu su nevirapinu yra po 50 mg du kartus per parą. Triumeq yra fiksuotos dozės tabletė, todėl nevirapino vartojimo kartu laikotarpiu, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą 50 mg dolutegraviro tabletę (tokiam dozės keitimui tiekiamas atskiras dolutegraviro vaistinis preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Rilpivirinas	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % C_{τ} ↑ 22 % Rilpivirino ↔	Dozės keisti nereikia.
Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
Tenofoviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % C_{τ} ↓ 8 % Tenofoviro ↔	Triumeq vartojant kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, dozės keisti nereikia.
Emtricitabinas, didanozinas, stavudinas, zidovudinas.	Sąveika netirta.	Triumeq nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, nes ir lamivudinas (Triumeq), ir emtricitabinas yra citidino analogai (t. y. viduląstelės sąveikos rizika) (žr. 4.4 skyrių)

Proteazės inhibitoriai		
Atazanaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % C_{τ} ↑ 180 % Atazanaviro ↔ (remiantis istorijos duomenimis) (UGT1A1 ir CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nereikia.
Atazanaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % C_{τ} ↑ 121 % Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔	Dozės keisti nereikia.
Tipranaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_{τ} ↓ 76 % Tipranaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Rekomenduojama dolutegraviro dozė, vartojant kartu su tipranaviru / ritonaviru, yra po 50 mg du kartus per parą. Triumeq yra fiksuotos dozės tabletė, todėl tipranaviro / ritonaviro vartojimo kartu laikotarpiu, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą 50 mg dolutegraviro tabletę (tokiam dozės keitimui tiekiamas atskiras dolutegraviro vaistinis preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Fosamprenaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_{τ} ↓ 49 % Fosamprenaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Fosamprenaviras / ritonaviras mažina dolutegraviro koncentracijas, bet remiantis ribotais duomenimis, nemažino veiksmingumo III fazės tyrimų metu. Dozės keisti nereikia.
Lopinaviras + ritonaviras / dolutegraviras Lopinaviras + ritonaviras / abakaviras	Dolutegraviro ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinaviro ↔ Ritonaviro ↔ Abakaviro AUC ↓ 32 %	Dozės keisti nereikia.

Darunaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % C_{τ} ↓ 38 % Darunaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės keisti nereikia.
Kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Daklatasviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % C_{τ} ↑ 45 % Daklatasviro ↔	Daklatasviras kliniškai reikšmingai nekeičia dolutegraviro koncentracijos plazmoje. Dolutegraviras nekeičia daklatasviro koncentracijos plazmoje. Dozės keisti nereikia.
Vaistiniai preparatai infekcinėms ligoms gydyti		
Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / abakaviras Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / lamivudinas (160 mg / 800 mg vieną kartą per parą 5 dienas / 300 mg vienkartinė dozė)	Sąveika netirta. Lamivudino AUC ↑43 % C_{max} ↑7 % Trimetoprimo AUC ↔ Sulfametoksazolo AUC ↔ (organinių katijonų nešiklio slopinimas)	Triumeq dozės keisti nereikia, išskyrus atvejus, kai pacientui yra inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifampicinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_{τ} ↓ 72 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su rifampicinu, reikia vartoti 50 mg dolutegraviro dozę du kartus per parą. Triumeq yra fiksuotos dozės tabletė, todėl rifampicino vartojimo kartu laikotarpiu, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą 50 mg dolutegraviro tabletę (tokiam dozės keitimui tiekiamas atskiras dolutegraviro vaistinis preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Rifabutinas	Dolutegraviro ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_{τ} ↓ 30 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės keisti nereikia.

Vaistiniai preparatai traukuliams gydyti		
Karbamazepinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_{τ} ↓ 73 %	Kartu su karbamazepinu rekomenduojama vartoti 50 mg dolutegraviro dozę du kartus per parą. Triumeq yra fiksuotos dozės tabletė, todėl karbamazepino vartojimo kartu laikotarpiu, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą 50 mg dolutegraviro tabletę (tokiam dozės keitimui tiekiamas atskiras dolutegraviro vaistinis preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Fenobarbitalis / dolutegraviras Fenitoinas / dolutegraviras Okskarbazepinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, tikimasi sumažėjimo dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo, tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip ir vartojant karbamazepiną)	Kartu su šiais metabolizmą sužadinančiais vaistiniais preparatais rekomenduojama vartoti 50 mg dolutegraviro dozę du kartus per parą. Triumeq yra fiksuotos dozės tabletė, todėl vartojimo kartu su šiais metabolizmą sužadinančiais vaistiniais preparatais laikotarpiu, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą 50 mg dolutegraviro tabletę (tokiam dozės keitimui tiekiamas atskiras dolutegraviro vaistinis preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Antihistamininiai vaistiniai preparatai (histamino H_2 receptorių antagonistai)		
Ranitidinas	Sąveika netirta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Cimetidinas	Sąveika netirta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Citototoksiniai vaistiniai preparatai		
Kladribinas / lamivudinas	Sąveika netirta. Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse *in vitro*, dėl to kartu vartojamas kladribinas gali tapti neveiksmingu. Kai kurie klinikinių tyrimų duomenys taip pat pagrindžia galimą sąveiką.	Triumeq vartoti kartu su kladribinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Opioidai		
Metadonas / abakaviras (nuo 40 iki 90 mg vieną kartą per parą 14 dienų / 600 mg vienkartinė dozė, vėliau po 600 mg du kartus per parą 14 dienų)	Abakaviro *AUC* ↔ C_{max} ↓35 % Metadono *CL/F* ↑22 %	Daugumai pacientų metadono dozės keisti greičiausiai neprireiks. Kartais gali prireikti iš naujo titruoti metadono dozę.
Retinoidai		
Retinoidų dariniai (pvz., izotretinoinas)	Sąveika netirta. Galima sąveika dėl bendro eliminacijos veikiant alkoholdehidrogenazei būdo (abakaviro sudedamoji dalis).	Nepakanka duomenų, kad būtų galima pateikti dozės keitimo rekomendacijas.
Įvairūs		
Alkoholis		
Etanolis / dolutegraviras Etanolis / lamivudinas Etanolis / abakaviras (0,7 g/kg vienkartinė dozė / 600 mg vienkartinė dozė)	Sąveika netirta. (alkoholdehidrogenazės slopinimas) Abakaviro *AUC* ↑ 41 % Etanolio *AUC* ↔	Dozės keisti nereikia.
Sorbitolis		
Sorbitolio tirpalas (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudinas	Vienkartinė 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo dozė Lamivudino: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Triumeq vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio arba kitokių osmozės būdu veikiančių polialkoholių ar monosacharidinių alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu neįmanoma išvengti ilgalaikio vartojimo kartu, reikia apsvarstyti galimybę dažniau matuoti ŽIV-1 viruso kopijų skaičių.
Kalio kanalų blokatoriai		
Fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu) / dolutegraviras	Fampridino ↑	Dėl OCT2 nešiklio slopinimo gali padidėti kartu su dolutegraviru vartojamo fampridino koncentracija plazmoje ir tai gali sukelti traukulių priepuolius. Vartojimas kartu netirtas. Fampridino draudžiama vartoti kartu su Triumeq (žr. 4.3 skyrių).
Antacidiniai vaistiniai preparatai ir papildai		
Antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra magnio ar aliuminio / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (kompleksinis prisijungimas prie polivalentinių jonų)	Antacidinius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra magnio ar aliuminio, reikia išgerti kitu laiku nei vartojamas Triumeq (praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po Triumeq išgėrimo ar likus ne mažiau kaip 6 valandoms iki Triumeq vartojimo).

Kalcio papildai / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (kompleksinis prisijungimas prie polivalentinių jonų)	- Jeigu vartojamas valgant, Triumeq ir papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku. - Jeigu Triumeq vartojamas be maisto, tokius papildus reikia išgerti ne anksčiau kaip praėjus 2 valandoms po Triumeq išgėrimo arba likus 6 valandoms iki Triumeq vartojimo. Nurodytas dolutegraviro ekspozicijos sumažėjimas buvo pastebėtas vartojant dolutegraviro kartu su šiais papildais nevalgius. Kai vartojama valgant, ekspozicijos pokyčiai po suvartojimo kartu su kalcio ar geležies papildais pakinta dėl maisto poveikio ir ekspozicija tampa panašia į tą, kuri stebima dolutegraviro vartojant nevalgius.
Geležies papildai / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (kompleksinis prisijungimas prie polivalentinių jonų)	
Multivitaminai (kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio) / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 %	
Kortikosteroidai		
Prednizonas	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % C_{τ} ↑ 17 %	Dozės keisti nereikia.
Vaistiniai preparatai cukriniam diabetui gydyti		
Metforminas / dolutegraviras	Metformino ↑ Dolutegraviro ↔ Vartojant kartu su 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą: metformino *AUC* ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Vartojant kartu su 50 mg dolutegraviro du kartus per parą: metformino *AUC* ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %	Reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą pradedant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia apsvarstyti kartu su dolutegraviru skiriamo metformino dozės koregavimo galimybę, nes pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra didesnė laktoacidozės rizika dėl padidėjusios metformino koncentracijos (žr. 4.4 skyrių).
Vaistažolių vaistiniai preparatai		
Jonažolė / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, tikimasi sumažėjimo dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo, tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip ir vartojant karbamazepiną)	Kartu su jonažolių vaistiniais preparatais rekomenduojama vartoti 50 mg dolutegraviro dozę du kartus per parą. Triumeq yra fiksuotos dozės tabletė, todėl jonažolės vaistinių preparatų vartojimo kartu laikotarpiu, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą 50 mg dolutegraviro tabletę (tokiam dozės

		keitimui tiekiamas atskiras dolutegraviro vaistinis preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Geriamieji kontraceptikai		
Etinilestradiolis (EE) ir norgestrominas (NGMN) / dolutegraviras	Dolutegraviro poveikis EE ↔ *AUC* ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Dolutegraviro poveikis NGMN ↔ *AUC* ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Dolutegraviras nesukėlė farmakodinaminio poveikio liuteinizuojančiajam hormonui (LH), folikulus stimuliuojančiajam hormonui (FSH) ir progesteronui. Kartu su Triumeq vartojamų geriamųjų kontraceptikų dozės keisti nereikia.
Kraujospūdį mažinantys vaistiniai preparatai		
Riociguatas / abakaviras	Riociguato ↑ Abakaviras slopina CYP1A1 *in vitro*. Kartu suvartojus vienkartinę riociguato dozę (0,5 mg) ŽIV infekuotiems pacientams, vartojantiems abakaviro / dolutegraviro / lamivudino (600 mg / 50 mg / 300 mg vieną kartą per parą) derinį, riociguato $AUC_{(0-\infty)}$ padidėjo maždaug trimis kartais, palyginti su istoriškai žinomu riociguato $AUC_{(0-\infty)}$ sveikų tiriamųjų organizme.	Gali tekti sumažinti riociguato dozę. Dozavimo rekomendacijas žr. riociguato vartojimo informaciniuose dokumentuose.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jei kliniškai reikalinga, Triumeq galima vartoti nėštumo metu.

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau kaip 1 000 paveiktų nėštumų baigčių) nerodo su dolutegraviru susijusio poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui. Daug tyrimų duomenų, gautų nėščias moteris gydant abakaviru (daugiau kaip 1 000 paveiktų nėštumų baigčių), nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui. Daug tyrimų duomenų, gautų nėščias moteris gydant lamivudinu (daugiau kaip 1 000 paveiktų nėštumų baigčių), nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui.

Duomenų apie šio trigubo derinio vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (mažiau kaip 300 nėštumų baigčių).

Du dideli gimdymo baigčių stebėjimo tyrimai (daugiau kaip 14 000 nėštumų baigčių) Botsvanoje (Tsepamo) ir Esvatinyje bei kiti šaltiniai nerodo nervinio vamzdelio pažaidos rizikos padidėjimo po dolutegraviro ekspozicijos.

Nervinio vamzdelio pažaidos dažnis bendrojoje populiacijoje yra nuo 0,5 iki 1 atvejo 1 000 gyvų gimusių naujagimių (0,05–0,1%).

Tsepamo tyrimo duomenys neparodė reikšmingo nervinio vamzdelio pažaidos paplitimo (0,11 %) skirtumo tarp kūdikių, kurių motinos pastojimo metu vartojo dolutegravirą (daugiau kaip 9 400 ekspozicijos atvejų), palyginti su kūdikiais motinų, kurios pastojimo metu buvo gydytos pagal antiretrovirusinio gydymo planus, kurių sudėtyje nėra dolutegraviro (0,11 %), arba palyginti su kūdikiais motinų, kurios nebuvo užsikrėtusios ŽIV (0,07 %).

Esvatinio tyrimo duomenys parodė tokį pat nervinio vamzdelio pažaidos paplitimą (0,08 %) tarp kūdikių, kurių motinos pastojimo metu vartojo dolutegravirą (daugiau kaip 4 800 ekspozicijos atvejų), palyginti su kūdikiais motinų, kurios nebuvo užsikrėtusios ŽIV (0,08 %).

Išanalizuoti antiretrovirusinio gydymo nėštumo registro (angl. *Antiretroviral Pregnancy Registry*, *APR*) duomenys, apimantys daugiau kaip 1 000 nėštumų, kurių pirmąjį trimestrą buvo gydyta dolutegraviru, daugiau kaip 1 000 nėštumų, kurių pirmąjį trimestrą buvo gydyta abakaviru, ir daugiau kaip 1 000 nėštumų, kurių pirmąjį trimestrą buvo gydyta lamivudinu, nerodo didžiųjų apsigimimų rizikos padidėjimo vartojant dolutegravirą, lamivudiną ar abakavirą, palyginti su foniniu dažnumu arba ŽIV užsikrėtusių moterų grupėje. *APR* duomenų nėra arba yra tik nedaug duomenų apie dolutegraviro + lamivudino + abakaviro vartojimą moterims nėštumo metu (mažiau kaip 300 ekspozicijos pirmąjį nėštumo trimestrą atvejų).

Su gyvūnais atliktų dolutegraviro toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims, įskaitant nervinio vamzdelio pažaidą, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Dolutegraviras prasiskverbia per žmogaus placentą. Nėščioms moterims, sergančioms ŽIV, dolutegraviro koncentracijos vaisiaus virkštelėje mediana buvo maždaug 1,3 karto didesnė, palyginti su koncentracija motinos periferinėje plazmoje. Įrodyta, kad abakaviras ir (arba) su juo susiję metabolitai prasiskverbia per žmogaus placentą. Įrodyta, kad lamivudinas prasiskverbia per žmogaus placentą.

Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiui nepakanka.

Su gyvūnais atlikti abakaviro tyrimai parodė toksinį poveikį žiurkių, bet ne triušių embrionų ir vaisių vystymuisi. Su gyvūnais atlikti lamivudino tyrimai atskleidė, kad padaugėjo triušių, bet ne žiurkių embrionų ankstyvosios žūties atvejų (žr. 5.3 skyrių).

Abakaviras ir lamivudinas gali slopinti DNR replikaciją ląstelėje, o abakaviras parodė kancerogeninį poveikį tyrimuose su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas
Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai įvairiu laipsniu pažeidžia mitochondrijas. Gauta pranešimų apie mitochondrijų funkcijos sutrikimą kūdikiams, kuriems nebuvo aptikta ŽIV, bet buvo paveikti nukleozidų analogais *gimdoje* ir (arba) po gimdymo (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Mažas dolutegraviro kiekis išsiskiria į motinos pieną (nustatyta, kad dolutegraviro koncentracijos motinos piene ir plazmoje santykio mediana yra 0,033). Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiams ar kūdikiams nepakanka.

Abakaviro ir jo metabolitų išsiskyrė į žiurkių pieną laktacijos laikotarpiu. Be to, abakaviro išsiskiria į motinos pieną.

Remiantis daugiau kaip 200 motinų, gydytų nuo ŽIV, ir jų vaikų porų duomenimis, lamivudino koncentracijos nuo ŽIV gydomų motinų žindomų kūdikių serume yra labai mažos (< 4 % koncentracijos, išmatuotos motinos serume) ir progresuojančiai mažėja iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomiems kūdikiams sulaukus 24 savaičių amžiaus. Duomenų apie abakaviro ir lamivudino vartojimo saugumą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams nėra.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Triumeq gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientams reikia pasakyti, kad gydymo dolutegraviru metu buvo pranešta apie galvos svaigimą. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie Triumeq nepageidaujamas reakcijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Su dolutegraviru ir abakaviru / lamivudinu susijusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo pykinimas (12 %), nemiga (7 %), svaigulys (6 %) ir galvos skausmas (6 %).

Daugelis šių nepageidaujamų reakcijų, kurios yra išvardytos toliau esančioje lentelėje, pasireiškia dažnai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, letargija, išbėrimas) pacientams, kurių jautrumas abakavirui yra padidėjęs. Todėl pacientus, kuriems pasireiškia kuris nors iš šių simptomų, reikia atidžiai ištirti ir nustatyti, ar jų jautrumas nėra padidėjęs (žr. 4.4 skyrių). Labai retais atvejais buvo pranešta apie daugiaformę eritemą, Stevenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę ir nebuvo galima paneigti padidėjusio jautrumo abakavirui. Tokiais atvejais vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Sunkiausia su gydymu dolutegraviru ir abakaviru / lamivudinu susijusi nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė pavieniams pacientams, buvo padidėjusio jautrumo reakcija, kurios metu pasireiškė išbėrimas ir sunkus poveikis kepenims (žr. 4.4 skyrių ir šiame skyriuje skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė Triumeq sudėtyje esančių medžiagų, klinikinių tyrimų metu ir po vaistinių preparatų pateikimo į rinką, yra išvardytos 2 lentelėje pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su dolutegraviro + abakaviro / lamivudino derinio vartojimu, sąrašas lentelėje, remiantis visų nuo IIb iki IIIb fazės klinikinių tyrimų duomenų ar

duomenų, gautų po vaistinio preparato pateikimo į rinką, analize, ir nepageidaujamų reakcijų į gydymą dolutegraviru, abakaviru ir lamivudinu, pasireiškusių klinikinių tyrimų metu ir po vaistinių preparatų pateikimo į rinką, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais

Dažnis	**Nepageidaujama reakcija**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažnas	Neutropenija[1], anemija[1], trombocitopenija[1]
Labai retas	Gryna eritropoezės ląstelių aplazija [1]
Nežinomas	Sideroblastinė anemija[2]
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.4 skyrių)
Nedažnas	Imuniteto reaktyvacijos sindromas (žr. 4.4 skyrių)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	Anoreksija[1]
Nedažnas	Hipertrigliceridemija, hiperglikemija
Labai retas	Laktoacidozė [1]
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas	Nemiga
Dažnas	Nenormalūs sapnai, depresija, nerimas[1], košmarai, miego sutrikimas
Nedažnas	Mintys apie savižudybę arba bandymas nusižudyti (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichikos liga), panikos priepuolis
Retas	Įvykdyta savižudybė (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichikos liga)
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas
Dažnas	Svaigulys, somnolencija, letargija[1]
Labai retas	Periferinė neuropatija[1], parestezija[1]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	Kosulys[1], nosies simptomai[1]
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas
Dažnas	Vėmimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte, pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo išsipūtimas, diskomfortas pilve, gastroezofaginio refliukso liga, dispepsija
Retas	Pankreatitas [1]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas

Nedažnas	Hepatitas
Retas	Ūmus kepenų nepakankamumas[1], bilirubino koncentracijos padidėjimas[3]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	Išbėrimas, niežėjimas, alopecija[1]
Labai retas	Daugiaformė eritema[1], Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromas[1], toksinė epidermio nekrolizė [1]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	Artralgija[1], raumenų sutrikimai[1] (įskaitant mialgiją[1])
Retas	Rabdomiolizė[1]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Nuovargis
Dažnas	Astenija, karščiavimas[1], negalavimas[1]
Tyrimai	
Dažnas	KFK aktyvumo padidėjimas, kūno masės padidėjimas
Retas	Amilazės aktyvumo padidėjimas [1]
[1] Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta klinikiniuose tyrimuose ar po vaistinio preparato pateikimo į rinką vartojant dolutegravirą, abakavirą ar lamivudiną kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais arba po vaistinio preparato pateikimo į rinką vartojant Triumeq. [2] Gauta pranešimų apie grįžtamosios sideroblastinės anemijos atvejus gydant pagal planus, pagal kuriuos yra vartojamas dolutegraviras. Dolutegraviro poveikis šiais atvejais nėra aiškus. [3] Kartu su transaminazių aktyvumo padidėjimu.	

<u>Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>

Padidėjusio jautrumo reakcijos
Ir abakaviras, ir dolutegraviras yra susiję su padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR), kurios dažniau pasireiškia vartojant abakavirą, rizika. Padidėjusio jautrumo reakcijai, pasireiškusiai vartojant kiekvieną iš šių vaistinių preparatų (aprašyta toliau), yra būdingos kai kurios bendros savybės, pavyzdžiui: karščiavimas ir (arba) išbėrimas su kitais simptomais, rodančiais įvairių organų pažeidimą. Laikotarpis, po kurio atsirado su abakaviru ir dolutegraviru susijusios reakcijos, paprastai buvo 10-14 parų, nors reakcijos į abakavirą gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpiu. Jeigu remiantis klinikiniais duomenimis negalima paneigti pasireiškusios PJR, reikia nedelsiant nutraukti gydymą Triumeq ir daugiau niekada negalima atnaujinti gydymo Triumeq ar kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra abakaviro ar dolutegraviro. Daugiau informacijos apie pacientų priežiūrą įtarus PJR į Triumeq žr. 4.4 skyriuje.

<u>*Padidėjęs jautrumas dolutegravirui*</u>
Simptomai yra: išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimai, įskaitant sunkias kepenų reakcijas.

<u>*Padidėjęs jautrumas abakavirui*</u>
PJR požymiai ir simptomai yra išvardyti toliau. Jie buvo nustatyti klinikinių tyrimų ar stebėjimo tyrimų po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu. Tos padidėjusio jautrumo reakcijos, kurias patyrė ne mažiau kaip 10 % pacientų**,** įrašytos paryškintu šriftu (*bold*).

Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, beveik visiems pacientams pasireiškia sindromas su karščiavimu ir (arba) išbėrimu (dažniausiai makulopapuliniu ar dilgėline), vis dėlto buvo ir reakcijų be išbėrimo ar karščiavimo. Kiti svarbūs simptomai yra virškinimo ar kvėpavimo organų arba konstitucinių sutrikimų simptomai, pavyzdžiui: letargija ir negalavimas.

Odos sutrikimai	**Išbėrimas** (dažniausiai makulopapulinis ar dilgėlinė).
Virškinimo trakto sutrikimai	**Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas**, burnos išopėjimas.
Kvėpavimo sistemos sutrikimai	**Dusulys, kosulys**, gerklės skausmas, suaugusiųjų respiracinis sindromas, kvėpavimo nepakankamumas.
Įvairūs	**Karščiavimas, letargija, negalavimas**, edema, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktyvitas, anafilaksija.
Neurologiniai / psichikos sutrikimai	**Galvos skausmas**, parestezija.
Kraujo sutrikimai	Limfopenija.
Kepenų / kasos sutrikimai	**Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas,** hepatitas, kepenų nepakankamumas.
Skeleto ir raumenų sistemos sutrikimai	**Mialgija**, retais atvejais miolizė, artralgija, kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas.
Šlapimo organų sutrikimai	Kreatinino koncentracijos padidėjimas, inkstų nepakankamumas.

Su šia PJR susiję simptomai sunkėja, tęsiant gydymą, bei gali kelti pavojų gyvybei ir, retais atvejais, gali būti mirtini.

Atnaujinus gydymą abakaviru po PJR į abakavirą, simptomai greitai (per keletą valandų) atsinaujina. Tokia atsinaujinusi PJR paprastai būna sunkesnė už pradinę, gali pasireikšti gyvybei pavojinga hipotenzija ir ištikti mirtis. Be to, po abakaviro vartojimo atnaujinimo panašios reakcijos nedažnais atvejais pasireiškė pacientams, kuriems prieš nutraukiant abakaviro vartojimą, buvo tik vienintelis pagrindinis padidėjusio jautrumo simptomas (žr. pirmiau), ir labai retais atvejais taip pat pasireiškė atnaujinus gydymą pacientams, kurie anksčiau nepatyrė PJR simptomų (t. y. pacientams, kurie laikomi pirmiau toleravusiais gydymą abakaviru).

Metabolizmo rodmenys
Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Osteonekrozė
Buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, kurie turi gerai žinomų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga arba paveiktiems ilgalaikės KARG ekspozicijos. Šio reiškinio dažnis nėra žinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas
ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradedant KARG yra sunkus imuninės sistemos deficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius arba likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso (*Graves)* ligą ir autoimuninį hepatitą). Vis dėlto, sutrikimų, apie kuriuos buvo pranešta, atsiradimo laikas labai skyrėsi ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių biocheminių tyrimų rodmenų pokyčiai

Per pirmąsias gydymo dolutegraviru savaites padidėjo kreatinino koncentracijos serume ir išsilaikė nekisdamos 96 savaites. Vidutinis pokytis po 96 gydymo savaičių *SINGLE* tyrimo metu, palyginti su pradine koncentracija, buvo 12,6 µmol/l. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais, nes jie nerodo glomerulų filtracijos greičio pokyčio.

Taikant gydymą dolutegraviru, taip pat buvo pranešta apie simptomų nesukėlusį kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimą, kuris daugiausiai buvo susijęs su fiziniu aktyvumu.

Kartu esanti hepatito B ar C infekcija

Dolutegraviro III fazės tyrimuose buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kurie kartu buvo infekuoti hepatito B ir (arba) C virusu, su sąlyga, kad pradiniai kepenų funkcijos biocheminių tyrimų rodmenys nebūtų daugiau kaip 5 kartus didesni už viršutinę normos ribą (VNR). Bendrai saugumo duomenys pacientams, kurie kartu buvo infekuoti hepatito B ir (arba) C virusu, buvo panašūs į stebėtus pacientams, neinfekuotiems hepatito B arba C virusu, nors AST ir ALT pakitimų dažnis buvo didesnis pacientų, kurie kartu buvo infekuoti hepatito B ir (arba) C virusu, pogrupyje visose gydymo grupėse.

Vaikų populiacija

Remiantis *IMPAACT 2019* tyrimo, kuriame dalyvavo 57 ŽIV-1 infekuoti vaikai (jaunesni kaip 12 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg), kurie vartojo rekomenduojamas Triumeq plėvele dengtų tablečių arba disperguojamųjų tablečių dozes, duomenimis, nekilo jokių papildomų saugumo problemų, išskyrus tas, kurios buvo pastebėtos suaugusiųjų populiacijoje.

Remiantis turimais duomenimis apie dolutegraviro vartojimą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydant kūdikius, vaikus ir paauglius, nebuvo nustatyta jokių papildomų saugumo problemų, išskyrus tas, kurios jau buvo pastebėtos suaugusiųjų populiacijoje.

Abakaviro ir lamivudino vaistiniai preparatai buvo tirti atskirai ir kaip iš dviejų nukleozidų sudarytas gydymo plano pagrindas taikant kombinuotą gydymą antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ŽIV infekuotiems anksčiau ARV negydytiems ir anksčiau ARV gydytiems vaikų populiacijos pacientams (turimi duomenys apie abakaviro ir lamivudino vartojimą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams yra riboti). Papildomo pobūdžio nepageidaujamų reakcijų be jau aprašytų suaugusiųjų populiacijos pacientams nepastebėta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino ūminio perdozavimo atveju specifinių simptomų ar požymių nepastebėta, išskyrus tuos, kurie išvardyti nepageidaujamų reakcijų sąraše.

Tolimesnis gydymas turi būti skiriamas pagal klinikines indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro, jeigu toks yra, rekomendacijas. Specifinio gydymo Triumeq perdozavimo atveju nėra. Jeigu reikia, perdozavimo atveju pacientui reikia skirti palaikomąjį gydymą ir pacientą tinkamai stebėti. Kadangi lamivudinas pašalinamas iš organizmo dializės metu, gydant perdozavimą, galima taikyti ilgalaikę hemodializę, nors toks gydymas nebuvo tirtas. Nežinoma, ar abakavirą galima pašalinti iš organizmo, taikant peritoninę dializę ar hemodializę. Kadangi daug dolutegraviro prisijungia prie plazmos baltymų, tai nesitikima, kad reikšmingas jo kiekis pasišalintų iš organizmo dializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR13.

Veikimo mechanizmas

Dolutegraviras slopina ŽIV integrazę, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro ir blokuodamas grandinės pernašos etapą dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) integracijos proceso metu, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui.

Abakaviras ir lamivudinas yra stiprūs selektyvieji ŽIV-1 ir ŽIV-2 inhibitoriai. Veikiant intraląstelinėms kinazėms, ir abakaviras, ir lamivudinas yra nuosekliai metabolizuojami ir paverčiami atitinkamais 5'-trifosfatais (TF), kurie yra aktyvūs ir turi ilgesnius pusinius eliminacijos laikus, todėl vaistinį preparatą galima dozuoti vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Lamivudino TF (citidino analogas) ir karboviro TF (aktyvi abakaviro trifosfato forma, guanozino analogas) yra ŽIV atvirkštinės transkriptazės (AT) substratai ir konkurenciniai inhibitoriai. Vis dėlto pagrindinis antivirusinis poveikis pasireiškia dėl jų monofosfatų įsijungimo į viruso DNR grandinę, o tai grandinę nutraukia. Abakaviro ir lamivudino trifosfatai turi reikšmingai mažesnį afinitetą šeimininko ląstelių DNR polimerazėms.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas in vitro
Nustatyta, kad dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas slopina laboratorinių ŽIV padermių ir klinikinių izoliatų replikaciją įvairių rūšių ląstelėse, įskaitant transformuotų T ląstelių linijų, iš monocitų / makrofagų išvestų linijų bei pirminių aktyvintų periferinio kraujo mononuklearų (PKMN) ir monocitų / makrofagų kultūrų ląstelėse. Veikliosios medžiagos koncentracija, būtina paveikti virusų replikaciją 50 % (IC_{50} – pusė didžiausios slopinamosios koncentracijos), buvo skirtinga ir priklausė nuo viruso ir šeimininko ląstelių rūšies.

Dolutegraviro IC_{50} įvairioms laboratorinėms padermėms, naudojant PKMN, buvo 0,5 nM, o naudojant MT-4 ląsteles – 0,7-2 nM ribose. Panašios IC_{50} buvo stebėtos klinikiniuose izoliatuose be didelių skirtumų tarp potipių. A, B, C, D, E, F ir G bei O grupės 24 ŽIV-1 izoliatų vidutinis IC_{50} rodmuo buvo 0,2 nM (kitimo sritis 0,02-2,14). Trijų (3) ŽIV-2 izoliatų vidutinis IC_{50} buvo 0,18 nM (kitimo sritis 0,09-0,61).

Vidutinis abakaviro IC_{50} prieš laboratorines ŽIV-1IIIB ir ŽIV-1HXB2 padermes buvo nuo 1,4 iki 5,8 μM ribose. Lamivudino IC_{50} mediana ar vidutiniai rodmenys prieš laboratorines ŽIV-1 padermes buvo nuo 0,007 iki 2,3 μM ribose. Vidutinės abakaviro IC_{50} prieš laboratorines ŽIV-2 padermes (LAV2 ir EHO) buvo nuo 1,57 iki 7,5 μM, o lamivudino nuo 0,16 iki 0,51 μM ribose.

Abakaviro IC_{50} prieš ŽIV-1 grupės M potipius (A-G) rodmuo buvo nuo 0,002 iki 1,179 μM ribose, prieš O grupę nuo 0,022 iki 1,21 μM ribose, o prieš ŽIV-2 izoliatus nuo 0,024 iki 0,49 μM ribose. Vartojant lamivudiną, IC_{50} rodmenys prieš ŽIV-1 potipius (A-G) periferinio kraujo mononuklearų ląstelėse buvo nuo 0,001 iki 0,170 μM ribose, prieš O grupę nuo 0,030 iki 0,160 μM ribose, o prieš ŽIV-2 izoliatus nuo 0,002 iki 0,120 μM ribose.

Iš 37 negydytų pacientų Afrikoje ir Azijoje išskirti ŽIV-1 izoliatai (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12, ir C ar CRF_AC potipio, n = 13) buvo jautrūs abakavirui (IC_{50} pokytis kartais < 2,5) ir lamivudinui (IC_{50} pokytis kartais < 3,0), išskyrus du CRF02_AG izoliatus, kurių jautrumo abakavirui

pokytis buvo 2,9 ir 3,4. Buvo tiriamas O grupės izoliatų, išskirtų iš antivirusiniais vaistiniais preparatais negydytų pacientų organizmo, jautrumas lamivudinui ir jie buvo labai jautrūs.

Abakaviro ir lamivudino derinys parodė antivirusinį aktyvumą ląstelių kultūroje prieš ne B potipio izoliatus ir ŽIV-2 izoliatus, ir antivirusinis aktyvumas buvo toks pat, kaip prieš B potipio izoliatus.

Antivirusinis aktyvumas, vartojant kartu su kitais antivirusiniais vaistiniais preparatais
Dolutegraviro antagonistinio poveikio su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais *in vitro* nepastebėta (tirti vaistiniai preparatai: stavudinas, abakaviras, efavirenzas, nevirapinas, lopinaviras, amprenaviras, enfuvirtidas, maravirokas, adefoviras ir raltegraviras). Be to, ribavirinas akivaizdžiai neveikė dolutegraviro aktyvumo.

Abakaviro antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje neturėjo antagonistinio poveikio, vartojant kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru, zalcitabinu ar zidovudinu, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI) nevirapinu arba proteazės inhibitoriumi (PI) amprenaviru.

Nepastebėta antagonistinio poveikio *in vitro* su lamivudinu ir kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: abakaviras, didanozinas, nevirapinas, zalcitabinas ir zidovudinas).

Žmogaus serumo poveikis
Tiriant 100 % žmogaus serume, dolutegraviro aktyvumas pakito vidutiniškai 75 kartais, dėl to, atsižvelgiant į baltymų kiekį, IC_{90} buvo 0,064 µg/ml. Prisijungimo prie plazmos baltymų tyrimai *in vitro* rodo, kad esant gydomosioms koncentracijoms, tik mažas arba vidutinis kiekis (~49 %) abakaviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Lamivudinui yra būdinga tiesinė farmakokinetika gydomųjų dozių ribose ir mažas prisijungimas prie plazmos baltymų (mažiau kaip 36 %).

Atsparumas

Atsparumas in vitro (dolutegraviras)
Tiriant atsparumo atsiradimą *in vitro*, buvo naudojami serijiniai pasažai. Naudojant HIVIII laboratorines padermes 112 dienų pasažo metu, stebėjimui atrinktos mutacijos atsirado lėtai, ir buvo susijusios su pokyčiais S153Y ir F pozicijose. Tokių mutacijų neatsirado pacientams, gydytiems dolutegraviru klinikinių tyrimų metu. Naudojant NL432 padermes, buvo išskirtos E92Q (3 kartų pokytis) ir G193E (3 kartų pokytis) mutacijos. Šios mutacijos atsirado pacientams, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo pasireiškęs atsparumas raltegravirui ir buvo gydyti dolutegraviru (įvardintos kaip antrinės mutacijos vartojant dolutegravirą).

Tolimesniuose atrankos eksperimentuose, kuriuose buvo naudoti B potipio klinikiniai izoliatai, R263K mutacijos buvo pastebėtos visuose penkiuose izoliatuose (po 20 savaičių ar vėliau). Tiriant C (n = 2) ir A / G (n = 2) potipių izoliatus, integrazės R263K mutacija buvo išskirta tik viename izoliate, o G118R – dviejuose izoliatuose. Apie R263K buvo pranešta dviem atskiriems klinikinėje programoje dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, bet jie nebuvo gydyti integrazės inhibitoriais (II), iš kurių organizmo buvo išskirti B ir C potipių izoliatai, bet jautrumas dolutegravirui *in vitro* nepakito. G118R mažina mutantų, kurių šios sritys yra paveiktos (10 kartų pokytis), jautrumą dolutegravirui, bet jų nebuvo aptikta pacientams, vartojusiems dolutegravirą III fazės tyrimų programos metu.

Raltegraviro / elvitegraviro pirminės mutacijos (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I), būdamos vienintelėmis mutacijomis, nekeičia jautrumo dolutegravirui *in vitro*. Kai prie šių pirminių mutacijų eksperimentuose su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, prisidėjo papildomos mutacijos, kurios buvo įvardytos kaip antrinės su integrazių inhibitoriais (raltegraviru / elvitegraviru) susijusios mutacijos, jautrumas dolutegravirui buvo toks pat arba beveik toks pat, kaip laukinio tipo virusų. Virusų su Q148 mutacija atveju, didėjant antrinių mutacijų skaičiui, atitinkamą skaičių kartų sumažėjo

ir jautrumas dolutegravirui. Q148 mutacijų (H / R / K) poveikis atitiko pasažo *in vitro* eksperimentų su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, duomenis. Serijinių pasažų su NL432 mutantais, turinčiais paveiktą N155H ar E92Q sritį, tolimesnės atsparumo atrankos nepastebėta (maždaug nuo 1 pokytis kartais nekito). Priešingai, pradėjus pasažą su mutantais, turinčiais Q148H mutaciją (1 karto pokytis), buvo pastebėtas įvairių su raltegraviru susijusių antrinių mutacijų kaupimasis ir dėl to didėjantis pokytis kartais iki > 10.

Kliniškai reikšminga fenotipinio pokyčio riba (pokytis kartais, palyginti su laukinio tipo virusais) nenustatyta. Genotipinis atsparumas yra geriau baigtis prognozuojantis veiksnys.

Buvo įvertintas 705 raltegravirui atsparių izoliatų, išskirtų iš raltegravirą vartojusių pacientų organizmo, jautrumas dolutegravirui. Vartojant dolutegravirą, 94 % iš 705 klinikinių izoliatų pokytis kartais buvo < 10.

Atsparumas in vivo (dolutegraviras)
Anksčiau negydytų pacientų, vartojusių dolutegravirą + 2 NATI IIb ir III fazės tyrimų metu, duomenimis, atsparumo integrazių ar NATI grupių vaistiniams preparatams atsiradimo nepastebėta (n = 876, remiantis 48-96 savaičių stebėjimo duomenimis).

Remiantis pacientų, kuriems pirmesnis gydymas buvo neveiksmingas, bet jie nebuvo gydyti integrazių grupės vaistiniais preparatais (*SAILING* tyrimas), duomenimis, 4 iš 354 pacientų (remiantis 48 savaičių stebėjimo duomenimis), gydytų dolutegraviru, kuris buvo vartotas kartu su tyrėjo parinktu pagrindiniu gydymo planu (PGP), buvo nustatytos su integrazių inhibitoriais susijusios mutacijos. Dviem iš šių keturių tiriamųjų buvo nustatyta unikali R263K integrazių mutacija, kuriai esant, didžiausias pokytis kartais buvo 1,93, vienam tiriamajam buvo polimorfinė V151V/I integrazės mutacija, kuriai esant, didžiausias pokytis kartais buvo 0,92, bei vienas tiriamasis turėjo integrazės mutaciją prieš pradedant tyrimą ir buvo manoma, kad jis buvo vartojęs integrazių arba užsikrėtęs integrazėms atspariais virusais nuo kito žmogaus. Be to, buvo išskirta R263K mutacija *in vitro* (žr. pirmiau).

Atsparumas in vitro ir in vivo (abakaviras ir lamivudinas)
Abakavirui atsparūs ŽIV-1 izoliatai buvo išskirti *in vitro* ir *in vivo* ir buvo susiję su specifiniais genotipo pokyčiais RT kodono srityje (M184V, K65R, L74V ir Y115F kodonai). Abakaviro selekcijos *in vitro* metu pirmiausia buvo išskirta M184V mutacija, kuri lėmė IC_{50} padidėjimą dviem kartais. Tęsiant pasažą didinant vaistinio preparato koncentracijas, buvo išskirti dvigubi RT mutantai 65R/184V ir 74V/184V ar trigubas RT mutantas 74V/115Y/184V. Dvi mutacijos lėmė jautrumo abakavirui pokytį 7-8 kartais, o trijų mutacijų derinys – jautrumo pokytį daugiau kaip 8 kartais.

ŽIV-1 atsparumas lamivudinui susijęs su M184I ar M184V aminorūgšties pokyčiu, įvykusiu arti viruso AT aktyviosios vietos. Šis variantas atsirado ir *in vitro*, ir ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems buvo taikytas antiretrovirusinis gydymas, kurio sudėtyje yra lamivudinas, organizme. M184V mutantams būdingas daug mažesnis jautrumas lamivudinui ir sumažėjęs virusų replikacijos pajėgumas *in vitro*. M184V mutacija yra susijusi su atsparumo abakavirui padidėjimu maždaug 2 kartus, bet nesukėlė klinikinio atsparumo abakavirui.

Abakavirui atsparūs izoliatai taip pat gali būti mažiau jautrūs ir lamivudinui. Nustatyta, kad abakaviro / lamivudino deriniui yra mažiau jautrūs virusai, turintys K65R mutaciją su M184V/I mutacija arba be šios mutacijos, ir virusai, turintys L74V mutaciją kartu su M184V/I mutacija.

Kryžminio atsparumo dolutegravirui ar abakavirui, ar lamivudinui ir antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams su kitų grupių antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, PI ar NNATI, nesitikima.

<u>Poveikis elektrokardiogramai</u>

Reikšmingo poveikio QTc intervalui vartojant dolutegraviro dozes, maždaug 3 kartus didesnes už

gydomąją dozę, nepastebėta. Panašių abakaviro ar lamivudino tyrimų neatlikta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Triumeq veiksmingumas ŽIV infekuotiems, pirmiau negydytiems tiriamiesiems yra pagrįstas keleto tyrimų duomenimis. Buvo analizuojami dviejų atsitiktinių imčių, tarptautinių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų (*SINGLE* [ING114467] ir *SPRING-2* [ING113086]), tarptautinio, atviro, aktyviai kontroliuojamojo tyrimo *FLAMINGO* (ING114915) ir atsitiktinių imčių, atviro, aktyviai kontroliuojamojo, daugiacentrio neprastesnio poveikio tyrimo *ARIA* (ING117172) duomenys.

STRIIVING tyrimas (201147) buvo atsitiktinių imčių, atviras, aktyviai kontroliuojamas, daugiacentris neprastesnio poveikio pakeitus gydymą tyrimas, įtraukiant tiriamuosius, kuriems pasireiškė virusologinė supresija, ir kurie neturi įrodytos atsparumo kurios nors klasės vaistiniams preparatams istorijos.

Remiantis *SINGLE* tyrimo duomenimis, 833 tiriamieji buvo gydyti 50 mg dolutegraviro plėvele dengtomis tabletėmis, skiriant vieną kartą per parą kartu su abakaviro - lamivudino (DTG + ABC / 3TC) fiksuotų dozių deriniu, arba efavirenzo – tenofoviro - emtricitabino (EFV / TDF / FTC) fiksuotų dozių deriniu. Pradedant gydymą, pacientų amžiaus mediana buvo 35 metai, 16 % buvo moteriškos lyties, 32 % ne baltųjų rasės tiriamieji, 7 % buvo infekuoti hepatito C virusu, 4 % priklausė C klasei pagal užkrečiamųjų ligų centro (angl. *CDC*) klasifikaciją ir šios savybės gydymo grupėse buvo panašios. 48-os savaitės baigtys (įskaitant baigtis, atsižvelgiant į svarbiausiuosius pradinius kovariantus) yra pateiktos 3 lentelėje.

3 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo virusologinės baigtys *SINGLE* tyrimo 48-ą savaitę (momentinių duomenų algoritmas)

	48 savaitės	
	DTG 50 mg + ABC / 3TC vieną kartą per parą N = 414	**EFV / TDF / FTC vieną kartą per parą N = 419**
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	88 %	81 %
Su gydymu susijęs skirtumas *	7,4 % (95 % PI: 2,5 %, 12,3 %)	
Virusologinio atsako nebuvimas †	5 %	6 %
Nėra 48-os savaitės virusologinių duomenų	7 %	13 %
Priežastys		
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties ‡	2 %	10 %
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių §	5 %	3 %
Trūksta šio laikotarpio duomenų, bet tyrime dalyvauja	0	< 1 %

ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pradinius kovariantus		
Pradinė viremija plazmoje (kopijų/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100 000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių / mm^3)		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
nuo 200 iki < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Lytis		
Vyriška lytis	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Moteriška lytis	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Rasė		
Baltaodžiai	255 / 284 (90 %)	238 /285 (84 %)
Afroamerikiečiai / afrikiečiai	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Paveldimumas / kita		
Amžius (metais)		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)

* Koreguota, atsižvelgiant į pradinius sluoksniavimo veiksnius.
† Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą prieš 48-ą savaitę dėl neveiksmingumo arba veiksmingumo sumažėjimo, ir tiriamuosius, kurie turėjo ≥ 50 kopijų/mililitre 48-ąją savaitę.
‡ Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties bet kuriuo analizuojamo laikotarpio laiku, pradedant nuo pirmosios dienos iki 48-osios savaitės, ir dėl to nebuvo gauti gydymo analizuojamuoju laikotarpiu virusologiniai duomenys.
§ Įskaitant tokias priežastis, kaip sutikimo atšaukimas, pasitraukimas iš stebėjimo, persikėlimas, nukrypimas nuo protokolo.
Pastabos. ABC / 3TC = 600 mg abakaviro, 300 mg lamivudino Kivexa / Epzicom fiksuotų dozių derinio (FDD) forma.
EFV / TDF / FTC = 600 mg efavirenzo, 245 mg tenofoviro dizoproksilio, 200 mg emtricitabino Atripla FDD forma.

Remiantis pradine 48 savaičių duomenų analize, pacientų, kuriems pasireiškė virusologinis slopinimas, dalis dolutegraviro + ABC / 3TC grupėje buvo didesnė nei EFV / TDF / FTC grupėje (p = 0,003), toks pat skirtumas tarp gydymo buvo stebėtas ir tiriamiesiems, atsižvelgiant į pradinį ŽIV RNR skaičių (< ar > 100 000 kopijų/ml). Laikotarpio, per kurį pasireiškė virusologinis slopinimas, mediana buvo trumpesnė vartojant ABC / 3TC + DTG (28 paros, palyginti su 84, p < 0,0001). Koreguotasis CD4+ T ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, buvo atitinkamai 267 ląstelės, palyginti su 208 ląstelių/mm^3 (p < 0,001). Ir laikotarpis, per kurį pasireiškė virusologinis slopinimas, ir duomenų pokytis, palyginti su pradiniais, buvo iš anksto klasifikuojami ir koreguojami, atsižvelgiant į daugialypiškumą. Remiantis 96 savaičių duomenimis, atsakas pasireiškė atitinkamai 80 %, palyginti su 72 %. Išsilaikė statistiškai reikšmingas vertinamosios baigties skirtumas (p = 0,006). Buvo įvertinta, kad atsakas į DTG + ABC / 3TC yra statistiškai didesnis, atsižvelgiant į didelį vartojimo nutraukimo dėl NR dažnį EFV / TDF / FTC grupėje, nepriklausomai nuo suskirstymo, atsižvelgiant į viremiją. Bendrieji gydymo būdų skirtumai 96-ąją savaitę taikomi pacientams, kuriems buvo didelė ir maža pradinė viremija. Atviros *SINGLE* tyrimo fazės 144-ąją savaitę dolutegraviro + ABC / 3TC grupėje buvo palaikomas didesnis virusų slopinimas (71 %), palyginti su EFV / TDF / FTC grupe (63 %), skirtumas tarp gydymo būdų buvo 8,3 % (2,0, 14,6).

Remiantis *SPRING-2* tyrimo duomenimis, 822 pacientai buvo gydyti arba 50 mg dolutegraviro plėvele dengtomis tabletėmis vieną kartą per parą, arba 400 mg raltegraviro doze du kartus per parą (koduotu būdu), abiem atvejais skiriant vartoti kartu su ABC / 3TC (maždaug 40 %) arba TDF / FTC (maždaug

60 %) fiksuotų dozių deriniais (atviru būdu). Pradinių demografinių duomenų ir baigčių suvestinė pateikta 4 lentelėje. Dolutegraviras buvo ne mažiau veiksmingas už raltegravirą, taip pat ir pacientų, kuriems taikyto gydymo plano pagrindą sudarė abakaviras / lamivudinas, pogrupyje.

4 lentelė. Demografiniai duomenys ir virusologinės baigtys atsitiktiniu būdu paskyrus gydymą *SPRING-2* tyrimo metu (momentinių duomenų algoritmas)

	50 mg DTG vieną kartą per parą + 2 NATI N = 411	**400 mg RAL du kartus per parą + 2 NATI N = 411**
Demografiniai duomenys		
Amžiaus mediana (metais)	37	35
Moteriška lytis	15 %	14 %
Ne baltųjų rasė	16 %	14 %
Hepatitas B ir (arba) C	13 %	11 %
C klasės *CDC*	2 %	2 %
ABC / 3TC pagrindinis gydymas	41 %	40 %
48-osios savaitės veiksmingumo duomenys		
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	88 %	85 %
Su gydymu susijęs skirtumas *	2,5 % (95 % PI: -2,2 %, 7,1 %)	
Virusologinio atsako nebuvimas †	5 %	8 %
Nėra virusologinių 48 savaičių laikotarpio duomenų	7 %	7 %
Priežastys		
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties ‡	2 %	1 %
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių §	5 %	6 %
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, vartojant ABC / 3TC	86 %	87 %
96-osios savaitės veiksmingumo duomenys		
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	81 %	76 %
Su gydymu susijęs skirtumas *	4,5 % (95 % PI: -1,1 %, 10,0 %)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, vartojant ABC / 3TC	74 %	76 %

* Koreguota, atsižvelgiant į pradinius stratifikacijos veiksnius.
† Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą prieš 48-ą savaitę dėl neveiksmingumo arba veiksmingumo sumažėjimo, ir tiriamuosius, kurie turėjo ≥ 50 kopijų/mililitre 48-ąją savaitę.
‡ Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties bet kuriuo analizuojamo laikotarpio laiku, pradedant nuo pirmosios dienos iki 48-osios savaitės, ir dėl to nebuvo gauti gydymo analizuojamuoju laikotarpiu virusologiniai duomenys.
§ Įskaitant tokias priežastis, kaip nukrypimas nuo protokolo, pasitraukimas iš stebėjimo ir sutikimo atšaukimas.
Pastabos. DTG = dolutegraviras, RAL = raltegraviras.

Remiantis *FLAMINGO* tyrimo duomenimis, 485 pacientai buvo gydyti 50 mg dolutegraviro plėvele dengtomis tabletėmis vieną kartą per parą arba 800 mg / 100 mg darunaviro / ritonaviro (DRV/r) doze vieną kartą per parą, abiem atvejais skiriant vartoti kartu su ABC / 3TC (maždaug 33 %) arba TDF / FTC (maždaug 67 %). Visais atvejais buvo gydyta atviru būdu. Svarbiausių demografinių duomenų ir baigčių suvestinė pateikta 5 lentelėje.

5 lentelė. Demografiniai duomenys ir virusologinės baigtys 48-ąją savaitę atsitiktiniu būdu

paskyrus gydymą *FLAMINGO* tyrimo metu (momentinių duomenų algoritmas)

	50 mg DTG vieną kartą per parą + 2 NATI **N = 242**	**DRV+RTV 800mg + 100 mg vieną kartą per parą +2 NATI** **N = 242**
Demografiniai duomenys		
Amžiaus mediana (metais)	34	34
Moteriška lytis	13 %	17 %
Ne baltųjų rasė	28 %	27 %
Hepatitas B ir (arba) C	11 %	8 %
C klasės *CDC*	4 %	2 %
ABC / 3TC pagrindinis gydymas	33 %	33 %
48-osios savaitės veiksmingumo duomenys		
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	90 %	83 %
Su gydymu susijęs skirtumas*	7,1 % (95 % PI: 0,9 %, 13,2 %)	
Virusologinio atsako nebuvimas †	6 %	7 %
Nėra virusologinių 48 savaičių laikotarpio duomenų	4 %	10 %
Priežastys		
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties ‡	1 %	4 %
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių §	2 %	5 %
Trūksta šio laikotarpio duomenų, bet tyrime dalyvauja	< 1 %	2 %
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, vartojant ABC / 3TC	90 %	85 %
Laikotarpio, per kurį pasireiškė virusologinis slopinimas, mediana **	28 paros	85 paros

* Koreguota, atsižvelgiant į pradinius stratifikacijos veiksnius (p = 0,025).
† Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą prieš 48-ąją savaitę dėl neveiksmingumo arba veiksmingumo sumažėjimo, ir tiriamuosius, kurie turėjo ≥ 50 kopijų/mililitre 48-ąją savaitę.
‡ Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties bet kuriuo analizuojamo laikotarpio laiku, pradedant nuo pirmosios dienos iki 48-osios savaitės, ir dėl to nebuvo gauti gydymo analizuojamuoju laikotarpiu virusologiniai duomenys.
§ Įskaitant tokias priežastis, kaip sutikimo atšaukimas, pasitraukimas iš stebėjimo, nukrypimas nuo protokolo.
** p < 0,001.
Pastabos. DRV + RTV = darunaviras + ritonaviras, DTG = dolutegraviras.

Virusų slopinimas 96-ąją savaitę dolutegraviro grupėje buvo didesnis (80 %), palyginti su DRV/r grupe (68 %), koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų buvo [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % PI: [4,7, 20,2]. DTG+ABC/3TC grupėje atsako dažnis 96-ąją savaitę buvo 82 %, o DRV/r+ABC/3TC grupėje – 75 %.

Remiantis atsitiktinių imčių, atviro, aktyviai kontroliuojamojo, daugiacentrio, paralelinių grupių ne prastesnio poveikio tyrimo *ARIA* (ING117172), duomenimis, 499 ŽIV-1 infekuotoms suaugusioms moterims, pirmiau negavusioms ARG, atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti 50 mg / 600 mg / 300 mg DTG / ABC / 3TC FDD plėvele dengtas tabletes arba 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro, kartu vartojant 245 mg / 200 mg tenofoviro dizoproksilio / emtricitabino (ATV + RTV + TDF / FTC FDD), visus vaistinius preparatus vartojant vieną kartą per parą.

6 lentelė. Demografiniai duomenys ir virusologinės baigtys 48-ąją atsitiktiniu būdu paskirto gydymo savaitę *ARIA* tyrimo metu (momentinių duomenų algoritmas)

	DTG/ABC/3TC FDD N = 248	**ATV+RTV+TDF/FTC FDD N = 247**
Demografiniai duomenys		
Amžiaus mediana (metais)	37	37
Moteriška lytis	100 %	100 %
Ne baltųjų rasė	54 %	57 %
Hepatitas B ir (arba) C	6 %	9 %
C klasės *CDC*	4 %	4 %
48-osios savaitės veiksmingumo duomenys		
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	82 %	71 %
Su gydymu susijęs skirtumas	10,5 (nuo 3,1 % iki 17,8 %) [p = 0,005].	
Virusologinio atsako nebuvimas	6 %	14 %
Priežastys		
Rodmenys per laikotarpį nesumažėjo žemiau 50 kopijų/ml ribinės koncentracijos	2 %	6 %
Nutraukė gydymą dėl per mažo veiksmingumo	2 %	< 1 %
Nutraukė gydymą dėl kitos priežasties nei nepasiektas sumažėjimas žemiau ribinių koncentracijų	3 %	7 %
Nėra virusologinio atsako duomenų	12 %	15 %
Nutraukė gydymą dėl NR ar mirties	4 %	7 %
Nutraukė gydymą dėl kitų priežasčių	6 %	6 %
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	2 %	2 %

NR = nepageidaujamas reiškinys.
ŽIV-1 – pirmojo (1) tipo žmogaus imunodeficito virusas.
DTG/ABC/3TC FDD – abakaviro / dolutegraviro / lamivudino fiksuotų dozių derinys.
ATV+RTV+TDF/FTC FDD – fiksuotų dozių atazanaviro, ritonaviro ir tenofoviro dizproksilio derinys su emtricitabinu.

STRIIVING (201147) yra 48 savaičių, atsitiktinių imčių, atviras, aktyviai kontroliuojamas, daugiacentris neprastesnio poveikio tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, pirmiau nepatyrę kokio nors gydymo neveiksmingumo, ir kuriems nebuvo įrodyto atsparumo kurios nors klasės vaistiniams preparatams. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml), atsitiktiniu būdu (1:1) buvo paskirta tęsti gydymą pagal pirmesnį ARG planą (2 NATI kartu su kuriuo nors PI, NNATI arba INI), arba pereiti prie gydymo ABC / DTG / 3TC FDD plėvele dengtomis tabletėmis vieną kartą per parą (ankstyvas gydymo pakeitimas). Kartu esanti hepatito B infekcija buvo vienas iš pagrindinių pašalinimo iš tyrimo kriterijų.

Pacientai daugiausiai buvo baltųjų rasės (66 %) arba juodaodžiai (28 %), vyriškos lyties (87 %). Pagrindiniai ankstesnio užkrėtimo būdai buvo homoseksualūs (73 %) ar heteroseksualūs (29 %) santykiai. Pacientų, kurių serologinio HCV tyrimo duomenys buvo teigiami, dalis buvo 7 %. Laiko, praėjusio nuo pirmojo ARG gydymo pradžios, mediana buvo maždaug 4,5 metų.

7 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo baigtys *STRIIVING* tyrimo metu (momentinių duomenų algoritmas)

Tyrimo baigtys (ŽIV-1 RNR plazmoje < 50 kopijų/ml) 24-ąją ir 48-ąją savaitėmis – momentinių duomenų analizė (*ITT-E* populiacija)				
	ABC/DTG/3TC FDD **N = 275** **n (%)**	**Dabartinis ARG** **N = 278** **n (%)**	**Ankstyvas gydymo pakeitimas ABC/DTG/3TC FDD** **N = 275** **n (%)**	**Vėlyvas gydymo pakeitimas ABC/DTG/3TC FDD** **N = 244** **n (%)**
Baigties laikotarpis	**Nuo 1-osios dienos iki 24-osios savaitės**	**Nuo 1-osios dienos iki 24-osios savaitės**	**Nuo 1-osios dienos iki 48-osios savaitės**	**Nuo 24-osios iki 48-osios savaitės**
Virusologinis atsakas	85 %	88 %	83 %	92 %
Virusologinio atsako nebuvimas	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Priežastys				
Rodmenys per laikotarpį nesumažėjo žemiau ribinės koncentracijos	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Nėra virusologinio atsako duomenų	14 %	10 %	17 %	7 %
Nutraukė gydymą dėl NR ar mirties	4 %	0 %	4 %	2 %
Nutraukė gydymą dėl kitų priežasčių	9 %	10 %	12 %	3 %
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC / DTG / 3TC FDD = abakaviro / dolutegraviro / lamivudino fiksuotų dozių derinys; NR = nepageidaujamas reiškinys; ARG = antiretrovirusinis gydymas; ŽIV-1 = 1-ojo tipo žmogaus imunodeficito virusas; *ITT-E* = angl. *intent-to-treat exposed* – numatytų gydyti populiacijos pacientai, kuriems buvo vaistinio preparato ekspozicija.				

Virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) ABC / DTG / 3TC FDD grupėje (85 %) 24-ąją savaitę buvo statistiškai ne blogesnis nei dabartinio ARG grupėse (88 %). Koreguotasis proporcijos skirtumas ir 95 % PI [ABC / DTG / 3TC, palyginti su dabartiniu ARG] buvo 3,4 %; 95 % PI: [-9,1; 2,4]. Po 24 savaičių visų likusių tiriamųjų gydymas buvo pakeistas į ABC / DTG / 3TC FDD (vėlyvas gydymo pakeitimas). Abiejose (ir ankstyvo, ir vėlyvo gydymo pakeitimo) grupėse išsilaikė panašaus lygio virusologinis slopinimas suėjus 48 savaitėms.

De novo atsparumas pacientams, kuriems buvo neveiksmingas gydymas *SINGLE*, *SPRING-2* ir *FLAMINGO* tyrimų metu

Nebuvo nustatytas *de novo* atsparumas integrazių ar NATI grupės vaistiniams preparatams nei vienam pacientui, kurie buvo gydyti dolutegraviru + abakaviru / lamivudinu trijų nurodytų tyrimų metu. Buvo aptiktas palyginamajam vaistiniam preparatui būdingas atsparumas vartojant TDF / FTC / EFV (*SINGLE*; šeši su NNATI susijusio atsparumo ir vienas su pagrindiniu NATI susijusio atsparumo atvejai) ir 2 NATI + raltegravirą (*SPRING-2*; keturi su pagrindiniu NATI susijusio atsparumo ir vienas su raltegraviru susijusio atsparumo atvejai), o tuo tarpu nebuvo nustatyta *de novo* atsparumo atvejų pacientams, gydytiems 2 NATI + DRV / RTV (*FLAMINGO*).

Vaikų populiacija

Daugelyje centrų atviruoju būdu atlikto I/II fazės 48 savaičių trukmės dozės nustatymo klinikinio tyrimo (*IMPAACT* P1093 / *ING*112578) metu buvo tirta dolutegraviro farmakokinetinės savybės, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas, gydant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais anksčiau negydytus arba jau gydytus, bet INSTI nevartojusius ŽIV-1 infekuotus 4 savaičių ir vyresnius bet jaunesnius kaip 18 metų tiriamuosius. Tiriamieji buvo suskirstyti į grupes pagal amžių: tiriamieji nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus buvo įtraukti į I kohortą, o tiriamieji nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų amžiaus – į IIA kohortą. 67 % (16 iš 24) abiejų kohortų tiriamųjų, vartojančių rekomenduojamą dozę (nustatytą pagal kūno masę ir amžių), buvo pasiektos mažesnės kaip 50 kopijų mililitre ŽIV-1 RNR koncentracijos 48-ąją savaitę (momentinio duomenų surinkimo algoritmas).

Daugelyje centrų atviruoju būdu atlikto klinikinio tyrimo (*IMPAACT 2019*) metu buvo tirtas anksčiau negydytų arba jau gydytų ŽIV-1 infekuotų jaunesnių kaip 12 metų tiriamųjų, kurių kūno masė ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 40 kg, gydymas DTG/ABC/3TC FDD plėvele dengtomis tabletėmis ir disperguojamosiomis tabletėmis. Ne mažiau kaip 6 kg sveriančių 57 tiriamųjų, vartojusių rekomenduojamą dozę ir farmacinę formą (pagal kūno masės grupes) duomenys buvo įtraukti į veiksmingumo 48-ąją savaitę analizę. Iš viso 79 % (45 iš 57) ir 95 % (54 iš 57) tiriamųjų, kurių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 6 kg, 48-ąją savaitę (momentinio duomenų surinkimo algoritmas) buvo pasiektos atitinkamai mažesnės kaip 50 kopijų mililitre ir mažesnės kaip 200 kopijų mililitre ŽIV-1 RNR koncentracijos.

Abakaviro ir lamivudino vartojimas vieną kartą per parą kartu su trečiu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu buvo tirtas daugelyje centrų vykdomo atsitiktinių imčių tyrimo (*ARROW*) metu, gydant ŽIV-1 infekuotus, pirmiau negydytus tiriamuosius. Tiriamiesiems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti dozę vieną kartą per parą (n = 331), o tiems, kurių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 25 kg, – vartoti 600 mg abakaviro ir 300 mg lamivudino dozes kaip atskirus vaistinius preparatus arba FDD forma. 69 % tiriamųjų, vartojusių abakaviro ir lamivudino derinį vieną kartą per parą kartu su trečiu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, ŽIV-1 RNR 96-ąją savaitę buvo mažesnės kaip 80 kopijų mililitre.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatyta, kad Triumeq plėvele dengta tabletė yra bioekvivalentiška atskirai vartojamoms dolutegraviro plėvele dengtai tabletei ir abakaviro / lamivudino fiksuotų dozių derinio tabletei (ABC / 3TC FDD). Tai buvo įrodyta vienos dozės 2 krypčių persipinančiojo plano bioekvivalentiškumo tyrimo metu, sveikiems tiriamiesiems (n = 66) išgėrus Triumeq (nevalgius) ir palyginus su 1 x 50 mg dolutegraviro tabletės suvartojimu kartu su 1 x 600 mg abakaviro / 300 mg lamivudino tablete (nevalgius).

Santykinis abakaviro ir lamivudino biologinis prieinamumas vartojant disperguojamųjų tablečių formos vaistinį preparatą yra panašus į plėvele dengtų tablečių. Santykinis dolutegraviro biologinis prieinamumas vartojant disperguojamųjų tablečių formos vaistinį preparatą yra maždaug 1,7 karto didesnis, palyginti su plėvele dengtų tablečių. Taigi, Triumeq disperguojamosios tabletės negali būti tiesiogiai pakeičiamos Triumeq plėvele dengtomis tabletėmis (žr. 4.2 skyrių).

Dolutegraviro, lamivudino ir abakaviro farmakokinetinės savybės aprašytos toliau.

Absorbcija

Išgertas dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas yra greitai absorbuojami. Absoliutus dolutegraviro biologinis prieinamumas nenustatytas. Absoliutus išgerto abakaviro ir lamivudino biologinis prieinamumas suaugusių žmonių organizme yra atitinkamai maždaug 83 % ir 80-85 %. Vidutinis laikotarpis, per kurį pasiekiama didžiausia koncentracija serume (t_{max}) išgėrus dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino, trunka atitinkamai maždaug nuo 2 iki 3 valandų (po tablečių formos dozės išgėrimo), 1,5 valandos ir 1,0 valandą.

Dolutegraviro ekspozicija sveikų savanorių ir ŽIV-1 infekuotų tiriamųjų organizme dažniausiai buvo panaši. Remiantis ŽIV-1 infekuotų suaugusių tiriamųjų, vartojusių 50 mg dolutegraviro plėvele dengtas tabletes vieną kartą per parą, duomenimis, farmakokinetikos rodmenys susidarius pusiausvyrinei apykaitai (geometrinis vidurkis [%*CV*]), remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, buvo $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg.val./ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml ir C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Pavartojus vienkartinę 600 mg abakaviro dozę, vidutinis (*CV*) C_{max} yra 4,26 µg/ml (28 %), o vidutinis (*CV*) AUC_{∞} yra 11,95 µg.val./ml (21 %). Geriant kartotines 300 mg lamivudino dozes vieną kartą per parą septynias paras, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vidutinė (*CV*) C_{max} yra 2,04 µg/ml (26 %), o vidutinis (*CV*) AUC_{24} yra 8,87 µg.val./ml (21 %).

Labai riebaus maisto poveikis Triumeq plėvele dengtoms tabletėms buvo tirtas tiriamųjų pogrupyje (n = 12) atlikus vienos dozės 2 krypčių persipinančiojo plano bioekvivalentiškumo tyrimą. Dolutegraviro C_{max} plazmoje ir *AUC* vartojant Triumeq plėvele dengtas tabletes kartu su labai riebiu maistu buvo atitinkamai 37 % ir 48 % didesni už išmatuotus po Triumeq plėvele dengtų tablečių pavartojimo nevalgius. Abakaviro C_{max} sumažėjo 23 %, o *AUC* nepakito. Lamivudino, pavartoto su maistu ir be maisto, ekspozicija buvo panaši. Šie duomenys rodo, kad Triumeq plėvele dengtas tabletes galima vartoti ir su maistu, ir be maisto.

Pasiskirstymas

Apskaičiuotasis tariamasis dolutegraviro pasiskirstymo tūris (po suspensijos formos išgėrimo, *Vd/F*) yra 12,5 l. Abakaviro ir lamivudino vartojimo į veną tyrimai parodė, kad tariamieji pasiskirstymo tūriai yra atitinkamai 0,8 ir 1,3 l/kg.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daug dolutegraviro (> 99 %) prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Dolutegraviro prisijungimas prie plazmos baltymų nepriklauso nuo dolutegraviro koncentracijos. Visos su vaistiniu preparatu susijusios radioaktyvios medžiagos koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo vidutiniškai nuo 0,441 iki 0,535, o tai rodo minimalų radioaktyvios medžiagos ryšį su kraujyje esančiomis ląstelėmis. Neprisijungusio dolutegraviro frakcija plazmoje padidėjo, esant mažai albumino koncentracijai serume (< 35 g/l), kuri buvo išmatuota tiriamiesiems, turintiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą. Prisijungimo prie plazmos baltymų tyrimai *in vitro* rodo, kad esant gydomosioms koncentracijoms, tik mažas arba vidutinis kiekis (~49 %) abakaviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Vartojant gydomąsias dozes, lamivudino farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio, o prisijungimas prie plazmos baltymų *in vitro* yra ribotas (< 36 %).

Dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas patenka į cerebrospinalinį skystį.

Remiantis 13 pirmiau negydytų tiriamųjų, gydytų pagal planą, pagal kurį buvo vartotos fiksuotos dolutegraviro dozės kartu su abakaviru / lamivudinu, duomenimis, dolutegraviro koncentracija cerebrospinaliniame skystyje buvo vidutiniškai 18 ng/ml (panaši į neprisijungusio vaistinio preparato koncentraciją plazmoje ir didesnė už IC_{50}). Abakaviro tyrimai rodo, kad *AUC* cerebrospinaliniame skystyje ir plazmoje santykis yra nuo 30 iki 44 %. Vartojant 600 mg abakaviro dozes du kartus per parą, stebėti didžiausiųjų koncentracijų rodmenys yra 9 kartus didesni už abakaviro IC_{50} 0,08 µg/ml arba 0,26 µM. Vidutinis lamivudino koncentracijų cerebrospinalianiame skystyje / serume, išmatuotų praėjus 2-4 valandoms po vaistinio preparato išgėrimo, santykis yra maždaug 12 %. Tikrasis lamivudino prasiskverbimo į CNS mastas ir ryšys su bet kokiu klinikiniu veiksmingumu nežinomas.

Dolutegraviras patenka į vyrų ir moterų lytinius organus. *AUC* gimdos kaklelio kanalo ir makšties gleivėse, gimdos kaklelio ir makšties audiniuose sudaro 6-10 % atitinkamos koncentracijos plazmoje susidarius pusiausvyrinei koncentracijai. *AUC* spermoje sudaro 7 %, o tiesiosios žarnos audinyje 17 % atitinkamos koncentracijos plazmoje susidarius pusiausvyrinei apykaitai .

Biotransformacija

Daugiausia dolutegraviro yra metabolizuojama veikiant *UGT1A1*, ir mažiau veikiant CYP3A (9,7 % visos suvartotos dozės, remiantis masių pusiausvyros tyrimu). Dolutegraviras yra pagrindinė plazmoje esanti medžiaga. Per inkstus šalinamas mažas nepakitusios veikliosios medžiagos kiekis (< 1 % dozės). Penkiasdešimt trys procentai visos išgertos dozės pasišalina nepakitusios medžiagos pavidalu su išmatomis. Nežinoma, ar dalis šio kiekio, ar visas kiekis pasišalina dėl to, kad veiklioji medžiaga nebuvo absorbuota, ar dėl konjugatų su gliukuronidais ekskrecijos su tulžimi, kurie vėliau suyra į pirminės medžiagos formą žarnos spindyje. Trisdešimt du procentai visos išgertos dozės pasišalina su šlapimu dolutegraviro gliukuronidų (18,9 % visos dozės), N-dealkilintų metabolitų (3,6 % visos dozės) ir benzilo anglies oksidacijos būdu susiformavusių metabolitų (3,0 % visos dozės) pavidalu.

Daugiausia abakaviro yra metabolizuojama kepenyse ir maždaug 2 % suvartotos dozės šalinama su šlapimu nepakitusios medžiagos pavidalu. Pagrindinis metabolizmo žmogaus organizme būdas yra susijęs su alkoholdehidrogenazių poveikiu ir gliukuronizacija, kurių metu susiformuoja 5'-karboksilo rūgštis ir 5'-gliukuronidas, kurie sudaro maždaug 66 % suvartotos dozės. Šie metabolitai yra šalinami su šlapimu.

Maža dalis lamivudino eliminacijos yra susijusi su metabolizmu. Daugiausia lamivudino iš organizmo yra šalinama nepakitusio lamivudino ekskrecijos per inkstus būdu. Vaistinių preparatų sąveikos su lamivudinu dėl metabolizmo tikimybė yra maža, nes tik mažas jo kiekis (5-10 %) yra metabolizuojamas kepenyse.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, nustatyta, kad dolutegraviras netiesiogiai arba silpnai slopina (IC_{50} > 50 µM) citochromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A fermentus, UGT1A1 ar UGT2B7 bei P-gp, *BCRP*, *BSEP* nešiklius, 1B1 tipo organinių anijonų pernašos polipeptidą (angl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, *OATP1B1*), *OATP1B3*, *OCT1*, *MATE2-K*, antrojo tipo su atsparumu įvairiems vaistiniams preparatams susijusį peptidą (angl. *multidrug resistance-associated protein 2*, *MRP2*) ir *MRP4*. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Remiantis šiais duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra pagrindinių fermentų arba nešiklių substratai, farmakokinetines savybes (žr. 4.5 skyrių).

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nėra žmogaus *OATP 1B1*, *OATP 1B3* ar *OCT 1* substratas.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, abakaviras neslopina ir nesužadina CYP izofermentų (išskyrus CYP1A1 ir CYP3A4 (ribotas potencialas), žr. 4.5 skyrių) bei neslopina arba silpnai slopina *OATP1B1*, *OAT1B3*, *OCT1*, *OCT2*, *BCRP* ir P-gp ar *MATE2-K*. Todėl nesitikima, kad abakaviras veiktų vaistinių preparatų , kuriose yra šių fermentų substratai arba pernešamos šių nešiklių, koncentracijas plazmoje.

Abakaviras nebuvo reikšmingai metabolizuojamas veikiant CYP izofermentams. Tyrimų *in vitro* duomenimis, abakaviras nėra *OATP1B1*, *OATP1B3*, *OCT1*, *OCT2*, *OAT1*, *MATE1*, *MATE2-K*, *MRP2* ar *MRP4* substratas, todėl nesitikima, kad vaistiniai preparatai, kurie moduliuoja šiuos nešiklius, veiktų abakaviro koncentracijas plazmoje.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, lamivudinas neslopina ir nesužadina CYP izofermentų (pvz., CYP3A4, CYP2C9 ar CYP2D6) bei neslopina arba silpnai slopina *OATP1B1*, *OAT1B3*, *OCT3*, *BCRP*, P-gp, *MATE1* ar *MATE2-K*. Todėl nesitikima, kad lamivudinas veiktų vaistinių preparatų, kuriose yra šių fermentų substratai arba pernešamos šių nešiklių, koncentracijas plazmoje.

Lamivudinas nebuvo reikšmingai metabolizuojamas veikiant CYP izofermentams.

Eliminacija

Dolutegraviro galutinis pusinės eliminacijos laikas yra ~14 valandų. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, nustatytas išgerto vaistinio preparato klirensas (*CL/F*) iš ŽIV infekuotų pacientų organizmo yra maždaug 1 l/val.

Vidutinis abakaviro pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 1,5 valandos. Veikliosios frakcijos karbovirtritosfato (TF) galutinio pusinės eliminacijos laiko ląstelėje geometrinis vidurkis nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai yra 20,6 valandos. Geriant kartotines 300 mg abakaviro dozes du kartus per parą, abakaviras reikšmingai nesikaupė. Abakaviras eliminuojamas metabolizmo kepenyse ir tolimesnės metabolitų ekskrecijos, daugiausia su šlapimu, būdu. Metabolitai ir nepakitęs abakaviras, pasišalinantys su šlapimu, sudaro maždaug 83 % suvartotos abakaviro dozės. Kita dalis eliminuojama su išmatomis.

Stebėtas lamivudino pusinės eliminacijos laikas yra nuo 18 iki 19 valandų. Pacientams vartojant 300 mg lamivudino dozes vieną kartą per parą, lamivudino TF galutinis pusinės eliminacijos laikas ląstelėje yra nuo 16 iki 19 valandų. Lamivudino vidutinis sisteminis klirensas yra maždaug 0,32 l/val./kg, daugiausia šalinama klirenso per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą būdu (> 70 %). Tyrimai su pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rodo, kad lamivudino eliminaciją veikia inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 30 ml/min., reikia mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Atsitiktinių imčių dozių ribų nustatymo tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotiems tiriamiesiems buvo taikyta monoterapija dolutegraviru (ING111521), parodė greitą ir nuo dozės priklausomą antivirusinį aktyvumą, vartojant 50 mg dozę, vidutinis ŽIV-1 RNR nuokrypis 11-ąją parą buvo 2,5 log_{10}. Toks antivirusinis atsakas buvo palaikomas 3-4 dienas po paskutiniosios dozės išgėrimo 50 mg grupėje.

Farmakokinetika ląstelėje

Karbovirtritosfato (TF) galutinio pusinio eliminacijos laiko ląstelėje geometrinis vidurkis nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo 20,6 valandos, palyginti su 2,6 valandų abakaviro pusinės eliminacijos laiko plazmoje geometriniu vidurkiu. Lamivudino TF galutinis pusinės eliminacijos laikas ląstelėje pailgėjo iki 16-19 valandų, o tai pagrindžia ABC ir 3 TC dozavimą vieną kartą per parą.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas
Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos duomenys buvo gauti, tiriant šias medžiagas atskirai.

Daugiausia dolutegraviro metabolizuojama ir eliminuojama per kepenis. Vienkartinę 50 mg dolutegraviro dozę vartojo 8 tiriamieji, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir 8 atitinkami sveiki suaugę kontrolinės grupės tiriamieji. Nors bendroji dolutegraviro koncentracija plazmoje buvo panaši, buvo stebėtas nesusijungusio dolutegraviro ekspozicijos padidėjimas nuo 1,5 iki 2 kartų tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su sveikais žmonėmis kontrolinėje grupėje. Manoma, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka dolutegraviro farmakokinetinėms savybėms neištirta.

Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse. Buvo tirtos abakaviro farmakokinetinės savybės pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), suvartojusių vienkartinę 600 mg dozę, organizme. Šie duomenys parodė, kad abakaviro *AUC* padidėjo vidutiniškai 1,89 karto [1,32; 2,70], o pusinės eliminacijos laikas - 1,58 [1,22; 2,04] karto. Dozės rekomendacijų

pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, pateikti negalima dėl žymaus abakaviro ekspozicijos kintamumo.

Duomenys, gauti tiriant pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rodo, kad kepenų funkcijos sutrikimas reikšmingai neveikia lamivudino farmakokinetikos.

Remiantis abakaviro tyrimų duomenimis, Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos duomenys buvo gauti, tiriant šias medžiagas atskirai.

Nepakitusios veikliosios medžiagos klirensas per inkstus sudaro mažą dolutegraviro eliminacijos dalį. Dolutegraviro farmakokinetinių savybių tyrime dalyvavo tiriamieji, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.). Kliniškai reikšmingų farmakokinetinių savybių skirtumų tiriamųjų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.), ir atitinkamų sveikų tiriamųjų grupėse nepastebėta. Dolutegraviro tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta, tačiau ekspozicijos skirtumų nesitikima.

Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse ir maždaug 2 % nepakitusio abakaviro šalinama su šlapimu. Abakaviro farmakokinetinės savybės pacientų, kuriems yra terminalinės stadijos inkstų liga, organizme yra panašios į pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali.

Lamivudino tyrimai rodo, kad dėl klirenso sumažėjimo pacientų, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, plazmoje koncentracijos (*AUC*) yra didesnės.

Remiantis lamivudino tyrimų duomenimis, Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.

Senyvi pacientai

Dolutegraviro farmakokinetikos populiacijoje duomenų analizė, kuriai buvo naudoti ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų duomenys, parodė, kad amžius neturi kliniškai reikšmingo poveikio dolutegraviro ekspozicijai.

Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos duomenys apie vyresnius kaip 65 metų tiriamuosius yra riboti.

Vaikų populiacija
Dolutegraviro plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių farmakokinetinės savybės ŽIV-1 infekuotų 4 savaičių ir vyresnių kūdikių, vaikų ir paauglių iki 18 metų organizme buvo įvertintos dviejų tebevykstančių tyrimų (*IMPAACT* P1093 / ING112578 ir *ODYSSEY* / 201296) metu. Vidutiniai dolutegraviro $AUC_{0\text{-}24h}$ ir C_{24h} rodmenys ŽIV-1 infekuotų vaikų populiacijos tiriamųjų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, organizme buvo panašūs į suaugusiųjų po 50 mg dozės vieną kartą per parą ar 50 mg dozės du kartus per parą vartojimo. Vidutinė C_{max} vaikų populiacijoje yra didesnė, bet padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu, nes saugumo duomenys vaikų populiacijoje ir suaugusiems tiriamiesiems buvo panašūs.

Triumeq plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių farmakokinetinės savybės ŽIV-1 infekuotų, pirmiau negydytų arba jau gydytų jaunesnių kaip 12 metų vaikų organizme buvo tirtos tyrimo (*IMPAACT 2019*) metu. Vidutiniai dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{24h} ir C_{max} rodmenys rekomenduojamas Triumeq plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių dozes vartojančių ŽIV-1 infekuotų vaikų populiacijos pacientų, sveriančių ne mažiau kaip 6 kg, bet mažiau kaip 40 kg, organizme neviršijo ekspozicijos ribų, kurios buvo nustatytos rekomenduojamomis atskirų vaistinių preparatų dozėmis gydytiems suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams.

Yra abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos vaikų ir paauglių organizme duomenys, gauti gydant pagal planus rekomenduojamomis geriamojo tirpalo ir tablečių formų dozėmis. Farmakokinetikos rodmenys yra panašūs į nustatytus suaugusiesiems. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje modeliavimu ir simuliavimu, vartojant Triumeq disperguojamąsias tabletes, prognozuojama abakaviro ir lamivudino ekspozicija (AUC_{0-24h}) nuo 6 kg iki mažiau kaip 25 kg sveriančių vaikų ir paauglių, vartojančių rekomenduojamą dozę, organizme yra numatomose atskirų sudėtyje esančių medžiagų ekspozicijos ribose.

Vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas
Duomenų, kad dažnai pasitaikantis vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas kliniškai reikšminga apimtimi veiktų dolutegraviro farmakokinetines savybes, nėra. Metaanalizės, kuriai buvo naudoti farmakogenominiai pavyzdžiai, surinkti klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu, duomenimis, UGT1A1 (n = 7) genotipą turinčių tiriamųjų organizme dolutegraviras buvo metabolizuojamas silpnai, dolutegraviro klirensas iš organizmo buvo 32 % mažesnis, o *AUC* – 46 % didesnis, palyginti su tiriamųjų, turinčių genotipą, susijusį su normaliu metabolizmu veikiant UGT1A1 (n = 41).

Lytis
FK populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti visi IIb ir III fazės tyrimų su suaugusiaisiais farmakokinetikos duomenys, neparodė kliniškai reikšmingos lyties įtakos dolutegraviro ekspozicijai. Nėra duomenų, kad reikėtų keisti dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino dozę, remiantis lyties įtaka FK parametrams.

Rasė
FK populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti visi IIb ir III fazės tyrimų su suaugusiaisiais farmakokinetikos duomenys, neparodė kliniškai reikšmingos rasės įtakos dolutegraviro ekspozicijai. Pasirodė, kad dolutegraviro farmakokinetinės savybės tiriamųjų japonų, išgėrusių vienkartinę vaistinio preparato dozę, organizme yra panašios į parametrus, nustatytus tiriamiesiems vakariečiams (JAV). Nėra duomenų, kad reikėtų keisti dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino dozę, remiantis rasės įtaka FK parametrams.

Kartu esanti hepatito B ar C infekcija
Farmakokinetikos populiacijoje analizė parodė, kad kartu esanti hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingai neveikia dolutegraviro ekspozicijos. Duomenys apie tiriamuosius, kuriems kartu yra hepatito B infekcija, yra riboti (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Duomenų apie dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino derinio poveikį gyvūnams nėra, išskyrus neigiamą žiurkių mikrobranduolių mėginį *in vivo*, kuriuo buvo ištirtas abakaviro ir lamivudino derinio poveikis.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Dolutegraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio mėginiuose su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis *in vitro* bei graužikų mikrobranduolių mėginiuose *in vivo*.

Nei abakaviras, nei lamivudinas nesukėlė mutageninio poveikio bakterijų tyrimų metu, bet kaip ir kiti nukleozidų analogai, slopina ląstelių DNR replikaciją žinduolių ląstelių kultūrose *in vitro*, pavyzdžiui, pelės limfomos mėginyje. Abakaviro ir lamivudino derinio tyrimų su žiurkių mikrobranduoliais *in vivo* duomenys buvo neigiami.

Lamivudinas neparodė jokio genotoksinio aktyvumo tyrimuose *in vivo*. Taikant didžiausias abakaviro koncentracijas, *in vitro* ir *in vivo* eksperimentuose nustatyta nedidelė chromosomų pažaidos tikimybė.

Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino derinio kancerogeninio poveikio galimybės netirtos. Dolutegraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio ilgalaikių tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis metu. Ilgalaikio geriamojo vaistinio preparato vartojimo kancerogeninio poveikio tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis duomenimis, lamivudinas neparodė jokio galimo kancerogeninio poveikio. Geriamojo abakaviro vartojimo kancerogeninio poveikio tyrimai su pelėmis ir žiurkėmis parodė piktybinių ir nepiktybinių navikų padažnėjimą. Abiejų rūšių gyvūnų patinėliams pasireiškė preputialinių liaukų, o patelėms – klitorio liaukų piktybiniai navikai, žiurkių patinėliams atsirado skydliaukės piktybinių navikų, o patelėms – kepenų, šlapimo pūslės, limfmazgių ir poodžio piktybinių navikų.

Dauguma šių navikų pasireiškė, vartojant didžiausią 330 mg/kg abakaviro dozę per parą pelėms ir 600 mg/kg dozę per parą žiurkėms, išskyrus preputialinių liaukų navikus, kurie pasireiškė, vartojant 110 mg/kg dozę pelėms. Sisteminė poveikio nesukeliančios koncentracijos ekspozicija pelėms ir žiurkėms buvo nuo 3 iki 7 kartų didesnė už sisteminę ekspoziciją gydomo žmogaus organizme. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma, bet šie duomenys rodo, kad galima klinikinė nauda persveria galimo kancerogeninio poveikio riziką žmogui.

Kartotinių dozių toksinis poveikis

Ilgalaikio kasdieninio gydymo didelėmis dolutegraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas kartotinių girdomų dozių tyrimu su žiurkėmis (iki 26 savaičių) ir beždžionėmis (iki 38 savaičių). Pirmiausia pasireiškė dolutegraviro netoleravimas virškinimo trakte ar jo dirginimas žiurkėmis ir beždžionėmis vartojant tokias dozes, kad sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 38 kartus ir 1,5 karto didesnė už 50 mg dozę vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*. Kadangi manoma, kad netoleravimas virškinimo trakte (VT) pasireiškia dėl lokalaus vartojamos veikliosios medžiagos poveikio, rodmenys mg/kg ar mg/m^2 tinkamai parodo, kad saugumas yra didesnis už toksiškumą. Netoleravimas VT beždžionėmis pasireiškė vartojant 30 kartų didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/kg žmogui (apskaičiuotą 50 kg kūno masės žmogui) ir vartojant 11 kartų didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/m^2 žmogui, vartojančiam gydomąją 50 mg paros dozę.

Abakaviro toksinio poveikio tyrimai parodė žiurkių ir beždžionių kepenų masės padidėjimą. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma. Nėra klinikinių tyrimų duomenų, kurie rodytų, kad abakaviras yra hepatotoksiškas. Be to, žmogaus organizme nepastebėta abakaviro metabolizmo autoindukcijos ar kitų kepenyse metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolizmo sužadinimo reiškinių.

Buvo stebėta lengva pelių ir žiurkių širdies miokardo degeneracija po abakaviro vartojimo dvejus metus. Sisteminė ekspozicija buvo nuo 7 iki 21 karto didesnė už numatomą sisteminę ekspoziciją žmogaus organizme. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nenustatyta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su gyvūnais parodė, kad dolutegraviras, lamivudinas ir abakaviras prasiskverbia per placentą.

Žiurkėms nėštumo metu girdant iki 1 000 mg/kg dolutegraviro paros dozes nuo 6 iki 17 veisimosi laikotarpio paros, toksinis poveikis motininei patelei, embriono ir vaisiaus vystymuisi ar teratogeninis poveikis nepasireiškė (50 kartų didesnė ekspozicija už veikiančią gydomąsias dozes vartojančio žmogaus, vartojančio abakaviro ir lamivudino derinį, organizmą, atsižvelgiant į *AUC*).

Triušių patelėms nėštumo metu girdant iki 1 000 mg/kg dolutegraviro paros dozes nuo 6 iki 17 veisimosi laikotarpio paros, toksinis ar teratogeninis poveikis nepasireiškė (0,74 ekspozicijos, kuri veikia žmogų, vartojantį gydomąją 50 mg dozę, kai vartojama kartu su abakaviru ir lamivudinu, atsižvelgiant į *AUC*). Tyrimų su triušiais duomenimis, toksinis poveikis motininei patelei (maisto suvartojimo sumažėjimas, išmatų ar šlapimo nepakankamas kiekis / nebuvimas, kūno masės prieaugio sumažėjimas) buvo stebėtas, vartojant 1 000 mg/kg dozę (0,74 ekspozicijos, kuri veikia žmogų, vartojantį gydomąją 50 mg dozę, kai vartojama kartu su abakaviru ir lamivudinu, atsižvelgiant į *AUC*).

Lamivudinas nesukėlė teratogeninio poveikio tyrimuose su gyvūnais, bet yra požymių, kad padaugėjo triušių embrionų žuvimo veisimosi pradžioje atvejų, esant santykinai mažoms sisteminėms ekspozicijoms, palyginti su tomis, kurios pasiekiamos žmogaus organizme. Panašus poveikis buvo stebėtas žiurkėms, esant labai didelei sisteminei ekspozicijai.

Nustatytas abakaviro toksinis poveikis besivystantiems žiurkių, bet ne triušių embrionui ir vaisiui. Šie duomenys apima vaisiaus kūno masės sumažėjimą, vaisiaus edemą ir skeleto pakitimų / apsigimimų padaugėjimą, žuvimą gimdoje veisimosi laikotarpio pradžioje ir negyvų palikuonių atsivedimą. Dėl šio abakaviro toksinio poveikio embrionui ir vaisiui jokių išvadų apie galimą abakaviro teratogeninį poveikį pateikti negalima.

Su žiurkėmis atlikti vaisingumo tyrimai parodė, kad dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas neveikia patinėlių ir patelių vislumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys
Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas (K29/32)
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė
Polivinilo alkoholis (dalinai hidrolizuotas)
Titano dioksidas
Makrogolis
Talkas
Juodasis geležies oksidas
Raudonasis geležies oksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltos spalvos DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu su prie polietileno sandariai prilydytu tarpikliu. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių ir sausiklis.

Sudėtinėje pakuotėje yra 90 (3 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių.

Kiekvienoje 30 plėvele dengtų tablečių pakuotėje yra sausiklis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. rugsėjo 1 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2019 m. birželio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg disperguojamosios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 5 mg dolutegraviro (natrio druskos pavidalu), 60 mg abakaviro (sulfato pavidalu) ir 30 mg lamivudino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Disperguojamoji tabletė

Geltonos spalvos, abipus išgaubtos, kapsulės pavidalo, maždaug 14 x 7 mm dydžio disperguojamosios tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „SV WTU".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Triumeq skirtas gydyti žmogaus pirmojo tipo imunodeficito virusu (ŽIV-1) infekuotus ne jaunesnius kaip 3 mėnesių kūdikius ir vaikus, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Prieš pradedant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra abakaviro, visus ŽIV infekuotus pacientus, nepriklausomai nuo rasės, reikia ištirti dėl HLA-B*5701 alelio nešiojimo (žr. 4.4 skyrių). Jeigu žinoma, kad pacientas yra HLA-B*5701 alelio nešiotojas, tokiam pacientui abakaviro vartoti negalima.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą skirti turi gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Vaikams (ne jaunesniems kaip 3 mėnesių kūdikiams ir vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg)
Rekomenduojama Triumeq disperguojamųjų tablečių dozė nustatoma atsižvelgiant į kūno masę (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Rekomenduojama disperguojamųjų tablečių dozė ne jaunesniems kaip 3 mėnesių kūdikiams ir vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg

Kūno masė (kg)	**Paros dozė**	**Tablečių skaičius**
Nuo 6 iki mažiau kaip 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC vieną kartą per parą	Trys
Nuo 10 iki mažiau kaip 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC vieną kartą per parą	Keturios

Nuo 14 iki mažiau kaip 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC vieną kartą per parą	Penkios
Nuo 20 iki mažiau kaip 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC vieną kartą per parą	Šešios

DTG = dolutegraviras, ABC = abakaviras, 3TC = lamivudinas.

Vaikams (ne jaunesniems kaip 3 mėnesių kūdikiams ir vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg), kartu vartojantiems stipraus poveikio fermentų induktorius
Triumeq disperguojamąsias tabletes vartojant kartu su etravirinu (be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių), efavirenzu, nevirapinu, rifampicinu, tipranaviru / ritonaviru, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir jonažolės vaistiniais preparatais, rekomenduojamą dolutegraviro dozę reikia keisti (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Rekomenduojama disperguojamųjų tablečių dozė ne jaunesniems kaip 3 mėnesių kūdikiams ir vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg, skiriant vartoti kartu su stipraus poveikio fermentų induktoriais

Kūno masė (kg)	**Paros dozė**	**Tablečių skaičius**
Nuo 6 iki mažiau kaip 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC vieną kartą per parą **IR** Praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo, reikia skirti papildomą dolutegraviro disperguojamųjų tablečių dozę.*	Trys **IR** Žr. dolutegraviro disperguojamųjų tablečių informacinius dokumentus.
Nuo 10 iki mažiau kaip 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC vieną kartą per parą **IR** Papildoma 20 mg dolutegraviro disperguojamųjų tablečių dozė, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo.*	Keturios **IR** Žr. dolutegraviro disperguojamųjų tablečių informacinius dokumentus.
Nuo 14 iki mažiau kaip 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC vieną kartą per parą **IR** Papildoma 25 mg dolutegraviro disperguojamųjų tablečių dozė, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo.***ARBA** Papildoma 40 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių dozė, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo.*	Penkios **IR** Žr. dolutegraviro disperguojamųjų tablečių informacinius dokumentus. **ARBA** Žr. dolutegraviro plėvele dengtų tablečių informacinius dokumentus.

Nuo 20 iki mažiau kaip 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC vieną kartą per parą **IR** Papildoma 30 mg dolutegraviro disperguojamųjų tablečių dozė, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo. * **ARBA** Papildoma 50 mg dolutegraviro plėvele dengtų tablečių dozė, praėjus maždaug 12 valandų po Triumeq išgėrimo.*	Šešios **IR** Žr. dolutegraviro disperguojamųjų tablečių informacinius dokumentus. **ARBA** Žr. dolutegraviro plėvele dengtų tablečių informacinius dokumentus.

* Tokiais atvejais gydytojas turi remtis atskiro dolutegraviro vaistinio preparato informacija.

Tiekiami atskiri dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino vaistiniai preparatai tiems atvejams, kai reikia nutraukti vienos veikliosios medžiagos vartojimą arba keisti vienos veikliosios medžiagos dozę. Tokiais atvejais gydytojas turi remtis kiekvieno šių vaistinių preparatų informacija.

Jeigu dėl sąveikos su kitais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, jonažolės preparatais, etravirinu (be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių), efavirenzu, nevirapinu ar tipranaviru / ritonaviru) reikia keisti dozę (žr. 2 lentelę ir 4.5 skyrių), skiriama atskira dolutegraviro dozė (plėvele dengtos tabletės arba disperguojamosios tabletės).

Plėvele dengtos tabletės
Yra tiekiamos Triumeq plėvele dengtos tabletės, kurios skiriamos pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg. Plėvele dengtose tabletėse ir disperguojamosiose tabletėse esančio dolutegraviro biologinis prieinamumas yra nepalyginamas, todėl jos negali būti tiesiogiai keičiamos vienos kitomis (žr. 5.2 skyrių).

Praleistos dozės
Jeigu pacientas praleidžia Triumeq dozę, pacientas turi ją kiek galima greičiau išgerti, jeigu kitos dozės vartojimo laikas yra ne greičiau kaip po 4 valandų. Jeigu kitos dozės vartojimo laikas yra greičiau kaip po 4 valandų, pacientas turi negerti praleistosios dozės, o tiesiog toliau vartoti vaistinį preparatą pagal įprastą dozavimo planą.

<u>Ypatingos populiacijos</u>

Senyviems žmonėms
Duomenys apie dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams yra riboti. Duomenų, kad senyviems pacientams reikėtų kitokios dozės nei jaunesniems suaugusiems pacientams, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Duomenų apie lamivudino vartojimą mažiau kaip 25 kg sveriantiems vaikams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Todėl Triumeq nerekomenduojama vartoti paaugliams ar vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg ir kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min. (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse. Klinikinių duomenų apie pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą nėra, todėl jiems vartoti Triumeq nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai manoma, jog toks gydymas neabejotinai būtinas. Pacientus,

kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh* skalę) reikia atidžiai stebėti, įskaitant, jei įmanoma, abakaviro koncentracijų plazmoje stebėjimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija
Triumeq saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 3 mėnesių amžiaus, ar kurių kūno masė yra mažesnė kaip 6 kg, dar neištirti.
Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.
Triumeq galima vartoti su maistu arba be maisto (žr. 5.2 skyrių). Triumeq reikia disperguoti geriamajame vandenyje. Prieš nuryjant, tabletė (-ės) turi visiškai disperguotis dozavimo taurelėje (kuri tiekiama pakuotėje) su 20 ml (jeigu vartojamos 4, 5 arba 6 tabletės) arba 15 ml (jeigu vartojamos 3 tabletės) geriamojo vandens. Tablečių negalima kramtyti, pjaustyti ar smulkinti. Vaistinio preparato dozę reikia išgerti per 30 minučių nuo paruošimo. Jei praėjo daugiau nei 30 minučių, dozę reikia išpilti ir paruošti naują dozę (žr. 6.6 skyrių ir skyrelį „Žingsnis po žingsnio vartojimo instrukcijos“).

Vaikams, kurie negeba gerti iš dozavimo taurelės, kuri yra pakuotėje, galima naudoti atitinkamo dydžio švirkštą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, turinčiais siaurą terapinį langą, kurie yra organinių katijonų 2-ojo nešiklio (angl. *organic cation transporter 2*, *OCT2*) substratai, įskaitant, bet neapsiribojant fampridinu (dar vadinamu dalfampridinu) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. 4.8 skyrių)

Ir abakaviras, ir dolutegraviras yra susiję su padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR) rizika (žr. 4.8 skyrių), kurios turi kai kurių bendrų požymių, pavyzdžiui: karščiavimas ir (arba) išbėrimas, pasireiškiantys su kitais simptomais, kurie rodo daugelio organų pažeidimą. Kliniškai neįmanoma nustatyti, kas vartojant Triumeq sukėlė PJR: abakaviras ar dolutegraviras. Vartojant abakavirą, padidėjusio jautrumo reakcijos buvo stebėtos dažniau, o kai kurios iš jų kėlė pavojų gyvybei ir retais atvejais buvo mirtinos, jeigu nebuvo tinkamai gydytos. Didelė PJR į abakavirą rizika yra pacientams, kuriems buvo aptiktas HLA-B*5701 alelis. Vis dėlto retais atvejais buvo pranešta apie PJR į abakavirą, pasireiškusias pacientams, kurie nėra šio alelio nešiotojai.

Todėl visada reikia laikytis toliau išvardytų taisyklių.

- Prieš pradedant gydymą, visada turi būti dokumentuota, ar yra HLA-B*5701 alelis.

- Gydymo Triumeq jokiais atvejais negalima pradėti pacientams, kuriems yra aptiktas HLA-B*5701 alelis, arba pacientams, kuriems HLA-B*5701 alelio neaptikta, bet anksčiau taikant gydymą, kurio sudėtyje buvo abakaviras, buvo įtarta PJR į abakavirą.

- Net neaptikus HLA-B*5701 alelio, **Triumeq vartojimą reikia nedelsiant nutraukti**, jeigu yra įtariama PJR. Jeigu pasireiškus padidėjusiam jautrumui vėluojama nutraukti gydymą Triumeq, gali

kilti greita ir gyvybei pavojinga reakcija. Reikia stebėti paciento klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą ir bilirubino koncentracijas.

- Nutraukus gydymą Triumeq dėl įtartos PJR, **daugiau jokiais atvejais negalima atnaujinti Triumeq arba bet kurio kito vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra abakaviro arba dolutegraviro, vartojimo.**

- Atnaujinus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, vartojimą po įtartos PJR į abakavirą, simptomai per keletą valandų gali atsinaujinti. Atsinaujinę simptomai paprastai būna sunkesni už pasireiškusius pradinius simptomus ir gali pasireikšti gyvybei pavojinga hipotenzija ir mirtis.

- Kad nebūtų atnaujintas abakaviro ir dolutegraviro vartojimas pacientams, kuriems, įtariama, kad pasireiškė PJR, reikia nurodyti, kad sunaikintų jiems likusias Triumeq tabletes.

Klinikinis PJR apibūdinimas

Buvo pranešta, kad padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė mažiau kaip 1 % pacientų, gydytų dolutegraviru klinikinių tyrimų metu, ir jos buvo apibūdintos išbėrimu, konstituciniais pokyčiais ir kartais organų funkcijos sutrikimu, įskaitant sunkias kepenų reakcijas.

PJR į abakavirą buvo gerai apibūdintos klinikinių tyrimų metu ir per stebėjimo po pateikimo į rinką laikotarpį. Simptomai dažniausiai pasireiškė per pirmąsias šešias savaites (laikotarpio, per kurį atsirado simptomai, mediana yra 11 parų) nuo gydymo abakaviru pradžios, **nors tokios reakcijos gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpiu**.

Beveik visais PJR į abakavirą atvejais pasireiškia karščiavimas ir (arba) išbėrimas. Kiti požymiai ir simptomai, kurie buvo stebėti pasireiškus PJR į abakavirą, išsamiai aprašyti 4.8 skyriuje („Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“), įskaitant kvėpavimo ir virškinimo trakto sutrikimų simptomus. Svarbu, kad dėl šių simptomų **vietoj PJR gali būti klaidingai diagnozuota kvėpavimo organų liga (pneumonija, bronchitas, faringitas) ar gastroenteritas**. Šie su PJR susiję simptomai sunkėja tęsiant gydymą ir **gali kelti pavojų gyvybei**. Nutraukus abakaviro vartojimą, šie simptomai dažniausiai išnyksta.

Retais atvejais pacientams, kurie nutraukė abakaviro vartojimą dėl kitokių priežasčių nei PJR simptomai, irgi pasireiškė gyvybei pavojingos reakcijos per keletą valandų po gydymo abakaviru atnaujinimo (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Šiems pacientams abakaviro vartojimą reikia atnaujinti tokiomis sąlygomis, kuriomis būtų galima skubiai suteikti medicininę pagalbą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontrole ir gyvenimo būdu. Kai kuriais atvejais yra įrodymų, kad lipidų ir kūno masės pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Kepenų liga

Triumeq saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas, nenustatytas. Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, dažniau pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimai antiretrovirusinio gydymo vaistinių preparatų

deriniais metu ir jie turi būti stebimi, remiantis įprastine praktika. Jeigu yra duomenų, kad tokių pacientų kepenų liga sunkėja, reikia spręsti dėl gydymo pertraukos arba nutraukimo.

Pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu B ar C

Pacientams, kurie serga lėtiniu hepatitu B ar C ir yra gydomi antiretrovirusinių vaistinių preparatų deriniais, yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Kartu taikant antivirusinį hepatito B ar C gydymą, taip pat reikia remtis ir atitinkama šių vaistinių preparatų informacija.

Triumeq sudėtyje yra lamivudino, kuris veikia hepatitą B. Abakaviras ir dolutegraviras tokio poveikio nesukelia. Monoterapija lamivudinu paprastai nelaikoma pakankamu gydymu hepatito B atveju, nes yra labai didelė hepatito B atsparumo atsiradimo rizika. Todėl jeigu Triumeq vartojamas pacientams, kurie kartu yra infekuoti hepatito B virusu, dažniausiai reikia skirti papildomą antivirusinį vaistinį preparatą. Reikia remtis gydymo rekomendacijomis.

Jeigu nutraukiamas Triumeq vartojimas pacientams, kurie kartu yra infekuoti hepatito B virusu, rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkcijos tyrimų ir HBV replikacijos rodmenis, nes nutraukus lamivudino vartojimą, hepatitas gali paūmėti.

Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradedant kombinuotąjį antiretrovirusinį gydymą (KARG) yra sunkus imunodeficitas, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus ir gali sukelti sunkias klinikines būkles arba simptomų pablogėjimą. Tokios reakcijos dažniausiai buvo stebėtos per pirmąsias kelias savaites ar mėnesius po to, kai buvo pradėtas KARG. Svarbūs pavyzdžiai yra *Cytomegalo* virusų sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų sukeltos infekcinės ligos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija (dažnai dar vadinama PCP). Reikia įvertinti visus uždegimo simptomus ir, jeigu reikia, pradėti gydymą. Be to, buvo pranešta, kad imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais pasitaikė autoimuninių sutrikimų (pvz., Greivso (*Graves*) liga ir autoimuninis hepatitas), vis dėlto jų atsiradimo laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti, praėjus daug mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas.

Pradėjus gydymą dolutegraviru, kai kuriems pacientams, kartu infekuotiems hepatito B ir (arba) C virusu, buvo stebėtas biocheminių kepenų funkcijos rodmenų padidėjimas, būdingas imuniteto atsistatymo sindromui. Rekomenduojama stebėti pacientų, kurie kartu yra infekuoti hepatito B ir (arba) C virusu, biocheminius kepenų funkcijos rodmenis (apie pacientus, sergančius lėtiniu hepatitu B ar C, žr. pirmiau šiame skyriuje ir taip pat 4.8 skyrių).

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas po poveikio gimdoje

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Pranešta apie ŽIV neužkrėstų kūdikių, kuriuos gimdoje ir (arba) po gimimo veikė nukleozidų analogai, mitochondrijų funkcijos sutrikimą; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Pagrindinės nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo kraujo sutrikimai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo sutrikimai (hiperlaktemija, hiperlipazemija). Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai buvo pranešta apie kai kuriuos vėlai atsiradusius neurologinius sutrikimus (hipertoniją, traukulius, elgesio sutrikimus). Šiuo metu nežinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini ar nuolatiniai. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris gimdoje buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Šie duomenys nekeičia dabartinių nėščiųjų gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais nacionalinių rekomendacijų, skirtų apsaugoti nuo vertikalaus ŽIV perdavimo.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Nors turimi gydymo abakaviru klinikinių ir stebėjimo tyrimų duomenys yra prieštaringi, keli tyrimai rodo, kad abakavirą vartojantiems pacientams yra didesnė širdies ir kraujagyslių reiškinių (ypač miokardo infarkto) pasireiškimo rizika. Todėl skiriant vartoti Triumeq, reikia imtis priemonių iki minimumo sumažinti visus modifikuojamuosius rizikos veiksnius (pvz.: rūkymą, hipertenziją, hiperlipidemiją).

Be to, gydant pacientus, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kuriais galima pakeisti gydymą abakaviru.

Osteonekrozė

Nors manoma, kad etiologija yra susijusi su daugeliu veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, bisfosfonatų ir alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) paveiktiems ilgalaikės KARG ekspozicijos. Pacientams reikia patarti kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jiems pasireiškia sąnarių maudimas ir skausmas, sąnarių sustingimas arba pasunkėja judėjimas.

Oportunistinės infekcijos

Pacientams reikia paaiškinti, kad Triumeq arba bet kuris kitas antiretrovirusinis gydymas neišgydo ŽIV infekcijos ir jiems vis dar gali pasireikšti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos bei kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę ir toliau turi atidžiai prižiūrėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

Atsparumas vaistiniams preparatams

Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pasireiškė atsparumas integrazių inhibitoriams, nes nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti dolutegraviro dozę paaugliams, vaikams ir kūdikiams, kuriems pasireiškia atsparumas integrazių inhibitoriams.

Vaistinių preparatų sąveika

Vartojant kartu su rifampicinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, jonažolės vaistiniais preparatais, etravirinu (be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių), efavirenzu, nevirapinu ar tipranaviru / ritonaviru, rekomenduojamą dolutegraviro dozę reikia koreguoti (žr. 4.5 skyrių).

Triumeq negalima vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų. Triumeq nerekomenduojama vartoti 2 valandas iki arba 6 valandas po šių vaistinių preparatų vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu vartojamas kartu su maistu, Triumeq ir papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku. Jeigu Triumeq vartojamas be maisto, papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, rekomenduojama išgerti praėjus 2 valandoms po Triumeq išgėrimo arba likus 6 valandoms iki Triumeq vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Dolutegraviras padidino metformino koncentracijas. Reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą pradedant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė (žr. 4.5 skyrių). Metforminas eliminuojamas per inkstus ir todėl, vartojant kartu su dolutegraviru, svarbu stebėti inkstų funkciją. Tokio derinio vartojimas gali didinti laktoacidozės riziką pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (3a stadijos, kreatinino klirensas [KrKl] 45-59 ml/min.), ir rekomenduojama atsargesnė taktika. Labai svarbu apsvarstyti metformino dozės sumažinimo galimybę.

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

Triumeq negalima vartoti su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra dolutegraviro, abakaviro, lamivudino ar emtricitabino, išskyrus, kai dėl sąveikos su kitais vaistiniais preparatais reikia keisti dolutegraviro dozę (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Triumeq tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Triumeq sudėtyje yra dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino, todėl visi sąveikos atvejai, susiję su atskiromis veikliosiomis medžiagomis, yra svarbūs ir Triumeq. Kliniškai reikšmingos sąveikos tarp dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino nesitikima.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino farmakokinetikai

Dolutegraviras daugiausiai yra eliminuojamas uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 veikiamo metabolizmo būdu. Be to, dolutegraviras taip pat yra UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoproteino (P-gp) bei krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, *BCRP*) substratas. Todėl Triumeq vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 ir (arba) P-gp, dolutegraviro koncentracijos plazmoje gali padidėti. Vaistiniai preparatai, kurie sužadina šiuos fermentus ar nešiklius, gali mažinti dolutegraviro koncentraciją plazmoje ir sumažinti dolutegraviro gydomąjį poveikį (žr. 3 lentelę).

Tam tikri antacidiniai vaistiniai preparatai mažina dolutegraviro absorbciją (žr. 3 lentelę).

Abakaviras yra metabolizuojamas veikiant UGT (UGT2B7) ir alkoholdehidrogenazei. Kartu vartojami šių UGT fermentų induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas ir fenitoinas) ar inhibitoriai (pvz., valpro rūgštis) arba medžiagos, kurios eliminuojamos veikiant alkoholdehidrogenazei, gali keisti abakaviro ekspoziciją.

Lamivudinas yra šalinamas per inkstus. Lamivudinas inkstuose yra aktyviai sekretuojamas į šlapimą antrojo tipo organinių katijonų nešiklių (*OCT2*) ir vaistų bei toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklių (angl. *multidrug and toxin extrusion transporter [MATE]*) *MATE1* ir *MATE2K* pagalba. Nustatyta, kad trimetoprimas (šių vaistinių medžiagų nešiklių inhibitorius) didina lamivudino koncentracijas plazmoje, tačiau sukeltas padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas (žr. 3 lentelę). Dolutegraviras yra *OCT2* ir *MATE1* inhibitorius, vis dėlto, remiantis persipinančiojo tyrimo duomenų analize, vartojant ir nevartojant kartu dolutegraviro, lamivudino koncentracijos buvo panašios, o tai rodo, kad dolutegraviras neveikia lamivudino ekspozicijos *in vivo*. Lamivudinas taip pat yra ir pasisavinimo kepenyse nešiklio *OCT1* substratas. Kadangi eliminacijos per kepenis reikšmė lamivudino klirensui yra maža, kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos dėl *OCT1* slopinimo nesitikima.

Nors abakaviras ir lamivudinas yra *BCRP* ir P-gp substratai *in vitro*, atsižvelgiant į didelį absoliutų abakaviro ir lamivudino biologinį prieinamumą (žr. 5.2 skyrių), nesitikima, kad šie šalinimo iš ląstelės nešiklių inhibitoriai darytų kliniškai reikšmingą įtaką abakaviro ar lamivudino koncentracijoms.

Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Remiantis tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras neveikia midazolamo (CYP3A4 bandinys) metabolizmo. Remiantis tyrimų *in vivo* ir (arba) *in vitro* duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra kurio nors iš šių fermentų substratai ar nešikliai, pavyzdžiui, CYP3A4, CYP2C9 ir P-gp, farmakokinetines savybes (daugiau informacijos žr. 5.2 skyriuje).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino *OCT2* ir *MATE1* nešiklius. Remiantis tyrimų *in vivo* duomenimis, pacientams buvo apskaičiuotas kreatinino klirenso sumažėjimas 10-14 % (sekretuojama frakcija priklauso nuo *OCT2* ir *MATE1* nešiklių). Tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OCT2* ir/arba *MATE1* (pvz., fampridino [dar vadinamo dalfampridinu], metformino), koncentracijas plazmoje (žr. 3 lentelę).

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino inkstų apykaitos pirmojo tipo organinių anijonų nešiklį (angl. *uptake organic anion transporter*, *OAT1*) ir *OAT3*. Kadangi poveikio *OAT* substrato tenofoviro farmakokinetinėms savybėms *in vivo* nepasireiškia, *OAT1* slopinimo *in vivo* nesitikima. *OAT3* slopinimas *in vivo* netirtas. Dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OAT3*, koncentracijas plazmoje.

Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad abakaviras gali slopinti CYP1A1 ir silpnai slopina CYP3A4 veikiamą metabolizmą. Abakaviras yra *MATE1* inhibitorius. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, lamivudinas yra *MATE1* ir *OCT2* inhibitorius. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Nustatyta ir teorinė sąveika su atrinktais antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardyta 3 lentelėje.

Sąveikos lentelė

Dolutegraviro, abakaviro, lamivudino ir kartu vartojamų vaistinių preparatų sąveika išvardyta 3 lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nėra – „↔“, plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (angl. *the area under the concentration versus time curve*) – „*AUC*“, didžiausia išmatuotoji koncentracija (angl. *maximum observed concentration*) – „C_{max}“), koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje – „C_{τ}“. Lentelė neturėtų būti laikoma išsamia, joje nurodytos tirtos vaistinių preparatų grupės.

3 lentelė. Vaistinių preparatų sąveika

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritis	**Geometrinio vidurkio pokytis (%) dėl sąveikos**	**Vartojimo kartu rekomendacijos**
Antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)		
Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_{τ} ↓ 88 % Etravirino ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių mažina dolutegraviro koncentraciją plazmoje. Reikia koreguoti rekomenduojamą dolutegraviro dozę pacientams, kartu vartojantiems etraviriną be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
Lopinaviras + ritonaviras + etravirinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_{τ} ↑ 28 % Lopinaviro ↔ Ritonaviro ↔ Etravirino ↔	Dozės keisti nereikia.

Darunaviras + ritonaviras + etravirinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_{τ} ↓ 36 % Darunaviro ↔ Ritonaviro ↔ Etravirino ↔	Dozės keisti nereikia.
Efavirenzas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_{τ} ↓ 75 % Efavirenzo ↔ (remiantis istorijos duomenimis) (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su efavirenzu, rekomenduojamą dolutegraviro dozę reikia koreguoti. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
Nevirapinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, bet dėl sužadinimo tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip vartojant efavirenzą)	Nevirapino vartojimas kartu gali mažinti dolutegraviro koncentraciją plazmoje dėl fermentų sužadinimo ir yra netirtas. Tikėtina, kad nevirapino poveikis dolutegraviro ekspozicijai yra panašus ar mažesnis už efavirenzo. Vartojant kartu su nevirapinu, rekomenduojamą dolutegraviro dozę reikia koreguoti. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
Rilpivirinas	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % C_{τ} ↑ 22 % Rilpivirino ↔	Dozės keisti nereikia.
Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
Tenofoviras Emtricitabinas, didanozinas, stavudinas, zidovudinas.	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % C_{τ} ↓ 8 % Tenofoviro ↔ Sąveika netirta.	Triumeq vartojant kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, dozės keisti nereikia. Triumeq nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, nes ir lamivudinas (esantis Triumeq sudėtyje), ir emtricitabinas yra citidino analogai (t. y. yra viduląstelės sąveikos rizika) (žr. 4.4 skyrių)

Proteazės inhibitoriai		
Atazanaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % C_{τ} ↑ 180 % Atazanaviro ↔ (remiantis istorijos duomenimis) (UGT1A1 ir CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nereikia.
Atazanaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % C_{τ} ↑ 121 % Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔	Dozės keisti nereikia.
Tipranaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_{τ} ↓ 76 % Tipranaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su tipranaviru / ritonaviru, rekomenduojamą dolutegraviro dozę reikia koreguoti. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
Fosamprenaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_{τ} ↓ 49 % Fosamprenaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Fosamprenaviras / ritonaviras mažina dolutegraviro koncentracijas, bet remiantis ribotais duomenimis, nemažino veiksmingumo III fazės tyrimų metu. Dozės keisti nereikia.
Lopinaviras + ritonaviras / dolutegraviras Lopinaviras + ritonaviras / abakaviras	Dolutegraviro ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinaviro ↔ Ritonaviro ↔ Abakaviro AUC ↓ 32 %	Dozės keisti nereikia.

Darunaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % C_{τ} ↓ 38 % Darunaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės keisti nereikia.
Kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Daklatasviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % C_{τ} ↑ 45 % Daklatasviro ↔	Daklatasviras kliniškai reikšmingai nekeičia dolutegraviro koncentracijos plazmoje. Dolutegraviras nekeičia daklatasviro koncentracijos plazmoje. Dozės keisti nereikia.
Vaistiniai preparatai infekcinėms ligoms gydyti		
Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / abakaviras Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / lamivudinas (160 mg / 800 mg vieną kartą per parą 5 dienas / 300 mg vienkartinė dozė)	Sąveika netirta. Lamivudino AUC ↑43 % C_{max} ↑7 % Trimetoprimo AUC ↔ Sulfametoksazolo AUC ↔ (organinių katijonų nešiklio slopinimas)	Triumeq dozės keisti nereikia, išskyrus atvejus, kai pacientui yra inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifampicinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_{τ} ↓ 72 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su rifampicinu, dolutegraviro dozę reikia koreguoti. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
Rifabutinas	Dolutegraviro ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_{τ} ↓ 30 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės keisti nereikia.
Vaistiniai preparatai traukuliams gydyti		
Karbamazepinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_{τ} ↓ 73 %	Vartojant kartu su karbamazepinu, rekomenduojamą dolutegraviro dozę reikia koreguoti.

		Dozavimo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
Fenobarbitalis / dolutegraviras Fenitoinas / dolutegraviras Okskarbazepinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, tikimasi sumažėjimo dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo, tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip ir vartojant karbamazepiną)	Vartojant kartu su šiais metabolizmą sužadinančiais vaistiniais preparatais, rekomenduojamą dolutegraviro dozę reikia koreguoti. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
Antihistamininiai vaistiniai preparatai (histamino H_2 receptorių antagonistai)		
Ranitidinas	Sąveika netirta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Cimetidinas	Sąveika netirta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Citototoksiniai vaistiniai preparatai		
Kladribinas / lamivudinas	Sąveika netirta. Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse *in vitro*, dėl to kartu vartojamas kladribinas gali tapti neveiksmingu. Kai kurie klinikinių tyrimų duomenys taip pat pagrindžia galimą sąveiką.	Triumeq vartoti kartu su kladribinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Opioidai		
Metadonas / abakaviras (nuo 40 iki 90 mg vieną kartą per parą 14 dienų / 600 mg vienkartinė dozė, vėliau po 600 mg du kartus per parą 14 dienų)	Abakaviro AUC ↔ C_{max} ↓35 % Metadono CL/F ↑22 %	Daugumai pacientų metadono dozės keisti greičiausiai neprireiks. Kartais gali prireikti iš naujo titruoti metadono dozę.
Retinoidai		
Retinoidų dariniai (pvz., izotretinoinas)	Sąveika netirta. Galima sąveika dėl bendro eliminacijos veikiant alkoholdehidrogenazei būdo (abakaviro sudedamoji dalis).	Nepakanka duomenų, kad būtų galima pateikti dozės keitimo rekomendacijas.
Įvairūs		
Alkoholis		
Etanolis / dolutegraviras	Sąveika netirta.	Dozės keisti nereikia.

Etanolis / lamivudinas Etanolis / abakaviras (0,7 g/kg vienkartinė dozė / 600 mg vienkartinė dozė)	(alkoholdehidrogenazės slopinimas) Abakaviro *AUC* ↑ 41 % Etanolio *AUC* ↔	
Sorbitolis		
Sorbitolio tirpalas (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudinas	Vienkartinė 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo dozė Lamivudino: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Triumeq vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio arba kitokių osmozės būdu veikiančių polialkoholių ar monosacharidinių alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu neįmanoma išvengti ilgalaikio vartojimo kartu, reikia apsvarstyti galimybę dažniau matuoti ŽIV-1 viruso kopijų skaičių.
Kalio kanalų blokatoriai		
Fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu)/dolutegraviras	Fampridino ↑	Dėl OCT2 nešiklio slopinimo gali padidėti kartu su dolutegraviru vartojamo fampridino koncentracija plazmoje ir tai gali sukelti traukulių priepuolius. Vartojimas kartu netirtas. Fampridino draudžiama vartoti kartu su Triumeq (žr. 4.3 skyrių).
Antacidiniai vaistiniai preparatai ir papildai		
Antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra magnio ar aliuminio / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (kompleksinis prisijungimas prie polivalentinių jonų)	Antacidinius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra magnio ar aliuminio, reikia išgerti kitu laiku nei vartojamas Triumeq (praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po Triumeq išgėrimo ar likus ne mažiau kaip 6 valandoms iki Triumeq vartojimo).
Kalcio papildai / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (kompleksinis prisijungimas prie polivalentinių jonų)	- Jeigu vartojamas valgant, Triumeq ir papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku. - Jeigu Triumeq vartojamas be maisto, tokius papildus reikia išgerti ne anksčiau kaip praėjus 2 valandoms po Triumeq išgėrimo arba likus 6 valandoms iki Triumeq vartojimo. Nurodytas dolutegraviro ekspozicijos sumažėjimas buvo pastebėtas vartojant dolutegraviro kartu su šiais papildais nevalgius. Kai vartojama valgant, ekspozicijos pokyčiai po suvartojimo kartu su kalcio ar geležies papildais pakinta dėl maisto poveikio ir ekspozicija tampa panašia į tą, kuri
Geležies papildai / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (kompleksinis prisijungimas prie polivalentinių jonų)	
Multivitaminai (kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio) / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 %	

	C_{24} ↓ 32 %	stebima dolutegraviro vartojant nevalgius.
Kortikosteroidai		
Prednizonas	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % C_{τ} ↑ 17 %	Dozės keisti nereikia.
Vaistiniai preparatai cukriniam diabetui gydyti		
Metforminas / dolutegraviras	Metformino ↑ Dolutegraviro ↔ Vartojant kartu su 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą: metformino *AUC* ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Vartojant kartu su 50 mg dolutegraviro du kartus per parą: metformino *AUC* ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %	Reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą pradedant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia apsvarstyti kartu su dolutegraviru skiriamo metformino dozės koregavimo galimybę, nes pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra didesnė laktoacidozės rizika dėl padidėjusios metformino koncentracijos (žr. 4.4 skyrių).
Vaistažolių vaistiniai preparatai		
Jonažolė / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, tikimasi sumažėjimo dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo, tikimasi panašaus ekspozicijos sumažėjimo, kaip ir vartojant karbamazepiną)	Vartojant kartu su jonažolių vaistiniais preparatais, rekomenduojamą dolutegraviro dozę reikia koreguoti. Dozavimo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).
Geriamieji kontraceptikai		
Etinilestradiolis (EE) ir norgestrominas (NGMN) / dolutegraviras	Dolutegraviro poveikis EE ↔ *AUC* ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Dolutegraviro poveikis NGMN ↔ *AUC* ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Dolutegraviras nesukėlė farmakodinaminio poveikio liuteinizuojančiajam hormonui (LH), folikulus stimuliuojančiajam hormonui (FSH) ir progesteronui. Kartu su Triumeq vartojamų geriamųjų kontraceptikų dozės keisti nereikia.
Kraujospūdį mažinantys vaistiniai preparatai		
Riociguatas / abakaviras	Riociguato ↑ Abakaviras slopina CYP1A1 *in vitro*. Kartu suvartojus vienkartinę riociguato dozę (0,5 mg) ŽIV infekuotiems pacientams, vartojantiems abakaviro / dolutegraviro / lamivudino	Gali tekti sumažinti riociguato dozę. Dozavimo rekomendacijas žr. riociguato vartojimo informaciniuose dokumentuose.

	(600 mg / 50 mg / 300 mg vieną kartą per parą) derinį, riociguato $AUC_{(0-\infty)}$ padidėjo maždaug trimis kartais, palyginti su istoriškai žinomu riociguato $AUC_{(0-\infty)}$ sveikų tiriamųjų organizme.	

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jei kliniškai reikalinga, Triumeq galima vartoti nėštumo metu.

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau kaip 1 000 paveiktų nėštumų baigčių) nerodo su dolutegraviru susijusio poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui. Daug tyrimų duomenų, gautų nėščias moteris gydant abakaviru (daugiau kaip 1 000 paveiktų nėštumų baigčių), nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui. Daug tyrimų duomenų, gautų nėščias moteris gydant lamivudinu (daugiau kaip 1 000 paveiktų nėštumų baigčių), nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui.

Duomenų apie šio trigubo derinio vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (mažiau kaip 300 nėštumų baigčių).

Du dideli gimdymo baigčių stebėjimo tyrimai (daugiau kaip 14 000 nėštumų baigčių) Botsvanoje (Tsepamo) ir Esvatinyje bei kiti šaltiniai nerodo nervinio vamzdelio pažaidos rizikos padidėjimo po dolutegraviro ekspozicijos.

Nervinio vamzdelio pažaidos dažnis bendrojoje populiacijoje yra nuo 0,5 iki 1 atvejo 1 000 gyvų gimusių naujagimių (0,05–0,1%).

Tsepamo tyrimo duomenys neparodė reikšmingo nervinio vamzdelio pažaidos paplitimo (0,11 %) skirtumo tarp kūdikių, kurių motinos pastojimo metu vartojo dolutegravirą (daugiau kaip 9 400 ekspozicijos atvejų), palyginti su kūdikiais motinų, kurios pastojimo metu buvo gydytos pagal antiretrovirusinio gydymo planus, kurių sudėtyje nėra dolutegraviro (0,11 %), arba palyginti su kūdikiais motinų, kurios nebuvo užsikrėtusios ŽIV (0,07 %).

Esvatinio tyrimo duomenys parodė tokį pat nervinio vamzdelio pažaidos paplitimą (0,08 %) tarp kūdikių, kurių motinos pastojimo metu vartojo dolutegravirą (daugiau kaip 4 800 ekspozicijos atvejų), palyginti su kūdikiais motinų, kurios nebuvo užsikrėtusios ŽIV (0,08 %).

Išanalizuoti antiretrovirusinio gydymo nėštumo registro (angl. *Antiretroviral Pregnancy Registry*, *APR*) duomenys, apimantys daugiau kaip 1 000 nėštumų, kurių pirmąjį trimestrą buvo gydyta dolutegraviru, daugiau kaip 1 000 nėštumų, kurių pirmąjį trimestrą buvo gydyta abakaviru, ir daugiau kaip 1 000 nėštumų, kurių pirmąjį trimestrą buvo gydyta lamivudinu, nerodo didžiųjų apsigimimų rizikos padidėjimo vartojant dolutegravirą, lamivudiną ar abakavirą, palyginti su foniniu dažnumu arba ŽIV užsikrėtusių moterų grupėje. *APR* duomenų nėra arba yra tik nedaug duomenų apie dolutegraviro + lamivudino + abakaviro vartojimą moterims nėštumo metu (mažiau kaip 300 ekspozicijos pirmąjį nėštumo trimestrą atvejų).

Su gyvūnais atliktų dolutegraviro toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims, įskaitant nervinio vamzdelio pažaidą, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Dolutegraviras prasiskverbia per žmogaus placentą. Nėščioms moterims, sergančioms ŽIV, dolutegraviro koncentracijos vaisiaus virkštelėje mediana buvo maždaug 1,3 karto didesnė, palyginti su koncentracija motinos periferinėje plazmoje. Įrodyta, kad abakaviras ir (arba) su juo susiję metabolitai prasiskverbia per žmogaus placentą. Įrodyta, kad lamivudinas prasiskverbia per žmogaus placentą.

Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiui nepakanka.

Su gyvūnais atlikti abakaviro tyrimai parodė toksinį poveikį žiurkių, bet ne triušių embrionų ir vaisių vystymuisi. Su gyvūnais atlikti lamivudino tyrimai atskleidė, kad padaugėjo triušių, bet ne žiurkių embrionų ankstyvosios žūties atvejų (žr. 5.3 skyrių).

Abakaviras ir lamivudinas gali slopinti DNR replikaciją ląstelėje, o abakaviras parodė kancerogeninį poveikį tyrimuose su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas
Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai įvairiu laipsniu pažeidžia mitochondrijas. Gauta pranešimų apie mitochondrijų funkcijos sutrikimą kūdikiams, kuriems nebuvo aptikta ŽIV, bet buvo paveikti nukleozidų analogais *gimdoje* ir (arba) po gimdymo (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Mažas dolutegraviro kiekis išsiskiria į motinos pieną (nustatyta, kad dolutegraviro koncentracijos motinos piene ir plazmoje santykio mediana yra 0,033). Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiams ar kūdikiams nepakanka.

Abakaviro ir jo metabolitų išsiskyrė į žiurkių pieną laktacijos laikotarpiu. Be to, abakaviro išsiskiria į motinos pieną.

Remiantis daugiau kaip 200 motinų, gydytų nuo ŽIV, ir jų vaikų porų duomenimis, lamivudino koncentracijos nuo ŽIV gydomų motinų žindomų kūdikių serume yra labai mažos (< 4 % koncentracijos, išmatuotos motinos serume) ir progresuojančiai mažėja iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomiems kūdikiams sulaukus 24 savaičių amžiaus. Duomenų apie abakaviro ir lamivudino vartojimo saugumą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams nėra.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Triumeq gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientams reikia pasakyti, kad gydymo dolutegraviru metu buvo pranešta apie galvos svaigimą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Su dolutegraviru ir abakaviru / lamivudinu susijusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo pykinimas (12 %), nemiga (7 %), svaigulys (6 %) ir galvos skausmas (6 %).

Dauguma šių nepageidaujamų reakcijų, kurios yra išvardytos toliau esančioje lentelėje, pasireiškia dažnai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, letargija, išbėrimas) pacientams, kurių jautrumas abakavirui yra padidėjęs. Todėl pacientus, kuriems pasireiškia kuris nors iš šių simptomų, reikia atidžiai ištirti ir nustatyti, ar jų jautrumas nėra padidėjęs (žr. 4.4 skyrių). Labai retais atvejais buvo pranešta apie daugiaformę eritemą, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę ir nebuvo galima paneigti padidėjusio jautrumo abakavirui. Tokiais atvejais vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Sunkiausia su gydymu dolutegraviru ir abakaviru / lamivudinu susijusi nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė pavieniams pacientams, buvo padidėjusio jautrumo reakcija, kurios metu pasireiškė išbėrimas ir sunkus poveikis kepenims (žr. 4.4 skyrių ir šiame skyriuje skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė Triumeq sudėtyje esančių medžiagų klinikinių tyrimų metu ir po vaistinių preparatų pateikimo į rinką, yra išvardytos 4 lentelėje pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su dolutegraviro + abakaviro / lamivudino derinio vartojimu, sąrašas lentelėje, remiantis visų nuo IIb iki IIIb fazės klinikinių tyrimų duomenų ar duomenų, gautų po vaistinio preparato patekimo į rinką, analize, ir nepageidaujamų reakcijų į gydymą dolutegraviru, abakaviru ir lamivudinu, pasireiškusių klinikinių tyrimų metu ir po vaistinių preparatų pateikimo į rinką, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais

Dažnis	**Nepageidaujama reakcija**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažnas	Neutropenija[1], anemija[1], trombocitopenija[1]
Labai retas	Gryna eritropoezės ląstelių aplazija [1]
Nežinomas	Sideroblastinė anemija[2]
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.4 skyrių)
Nedažnas	Imuniteto reaktyvacijos sindromas (žr. 4.4 skyrių)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	Anoreksija[1]
Nedažnas	Hipertrigliceridemija, hiperglikemija
Labai retas	Laktoacidozė[1]
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas	Nemiga

Dažnas	Nenormalūs sapnai, depresija, nerimas[1], košmarai, miego sutrikimas
Nedažnas	Mintys apie savižudybę arba bandymas nusižudyti (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichikos liga), panikos priepuolis
Retas	Įvykdyta savižudybė (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichikos liga).
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas
Dažnas	Svaigulys, somnolencija, letargija[1]
Labai retas	Periferinė neuropatija[1], parestezija[1]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	Kosulys[1], nosies simptomai [1]
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas
Dažnas	Vėmimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte, pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo išsipūtimas, diskomfortas pilve, gastroezofaginio refliukso liga, dispepsija
Retas	Pankreatitas[1]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas
Nedažnas	Hepatitas
Retas	Ūmus kepenų nepakankamumas[1], bilirubino koncentracijos padidėjimas[3]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	Išbėrimas, niežėjimas, alopecija[1]
Labai retas	Daugiaformė eritema[1], Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromas[1], toksinė epidermio nekrolizė[1]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	Artralgija[1], raumenų sutrikimai[1] (įskaitant mialgiją[1])
Retas	Rabdomiolizė[1]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Nuovargis
Dažnas	Astenija, karščiavimas[1], negalavimas[1]
Tyrimai	
Dažnas	KFK aktyvumo padidėjimas, kūno masės padidėjimas
Retas	Amilazės aktyvumo padidėjimas[1]
[1]Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta klinikiniuose tyrimuose ar po vaistinio preparato pateikimo į rinką vartojant dolutegravirą, abakavirą ar lamivudiną kartu su	

kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais arba po vaistinio preparato patekimo į rinką vartojant Triumeq.
[2]Gauta pranešimų apie grįžtamosios sideroblastinės anemijos atvejus gydant pagal planus, pagal kuriuos yra vartojamas dolutegraviras. Dolutegraviro poveikis šiais atvejais nėra aiškus.
[3]Kartu su transaminazių aktyvumo padidėjimu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusio jautrumo reakcijos
Ir abakaviras, ir dolutegraviras yra susiję su padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR), kurios dažniau pasireiškia vartojant abakavirą, rizika. Padidėjusio jautrumo reakcijai, pasireiškusiai vartojant kiekvieną iš šių vaistinių preparatų (aprašyta toliau), yra būdingos kai kurios bendros savybės, pavyzdžiui: karščiavimas ir (arba) išbėrimas su kitais simptomais, rodančiais įvairių organų pažeidimą. Laikotarpis, po kurio atsirado su abakaviru ir dolutegraviru susijusios reakcijos, paprastai buvo 10-14 parų, nors reakcijos į abakavirą gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpiu. Jeigu remiantis klinikiniais duomenimis negalima paneigti pasireiškusios PJR, reikia nedelsiant nutraukti gydymą Triumeq ir daugiau niekada negalima atnaujinti gydymo Triumeq ar kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra abakaviro ar dolutegraviro. Daugiau informacijos apie pacientų priežiūrą įtarus PJR į Triumeq žr. 4.4 skyriuje.

Padidėjęs jautrumas dolutegravirui
Simptomai yra: išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimai, įskaitant sunkias kepenų reakcijas.

Padidėjęs jautrumas abakavirui
PJR požymiai ir simptomai yra išvardyti toliau. Jie buvo nustatyti klinikinių tyrimų ar stebėjimo tyrimų po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu. Tos padidėjusio jautrumo reakcijos, kurias patyrė ne mažiau kaip 10 % pacientų**,** įrašytos paryškintu šriftu (*bold*).

Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, beveik visiems pacientams pasireiškia sindromas su karščiavimu ir (arba) išbėrimu (dažniausiai makulopapuliniu ar dilgėline), vis dėlto buvo ir reakcijų be išbėrimo ar karščiavimo. Kiti svarbūs simptomai yra virškinimo ar kvėpavimo organų arba konstitucinių sutrikimų simptomai, pavyzdžiui: letargija ir negalavimas.

Odos sutrikimai	**Išbėrimas** (dažniausiai makulopapulinis ar dilgėlinė).
Virškinimo trakto sutrikimai	**Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas**, burnos išopėjimas.
Kvėpavimo sistemos sutrikimai	**Dusulys, kosulys**, gerklės skausmas, suaugusiųjų respiracinis sindromas, kvėpavimo nepakankamumas.
Įvairūs	**Karščiavimas, letargija, negalavimas**, edema, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktyvitas, anafilaksija.
Neurologiniai / psichikos sutrikimai	**Galvos skausmas**, parestezija.
Kraujo sutrikimai	Limfopenija.
Kepenų / kasos sutrikimai	**Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas,** hepatitas, kepenų nepakankamumas.
Skeleto ir raumenų sistemos sutrikimai	**Mialgija**, retais atvejais miolizė, artralgija, kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas.

Šlapimo organų sutrikimai	Kreatinino koncentracijos padidėjimas, inkstų nepakankamumas.

Su šia PJR susiję simptomai sunkėja, tęsiant gydymą, bei gali kelti pavojų gyvybei ir, retais atvejais, gali būti mirtini.

Atnaujinus gydymą abakaviru po PJR į abakavirą, simptomai greitai (per keletą valandų) atsinaujina. Tokia atsinaujinusi PJR paprastai būna sunkesnė už pradinę, gali pasireikšti gyvybei pavojinga hipotenzija ir ištikti mirtis. Be to, po abakaviro vartojimo atnaujinimo panašios reakcijos nedažnais atvejais pasireiškė pacientams, kuriems prieš nutraukiant abakaviro vartojimą, buvo tik vienintelis pagrindinis padidėjusio jautrumo simptomas (žr. pirmiau), ir labai retais atvejais taip pat pasireiškė atnaujinus gydymą pacientams, kurie anksčiau nepatyrė PJR simptomų (t. y. pacientams, kurie laikomi pirmiau toleravusiais gydymą abakaviru).

Metabolizmo rodmenys
Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Osteonekrozė
Buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, kurie turi gerai žinomų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga arba paveiktiems ilgalaikės KARG ekspozicijos. Šio reiškinio dažnis nėra žinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas
ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradedant KARG yra sunkus imuninės sistemos deficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius arba likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Graivso (*Graves*) ligą ir autoimuninį hepatitą). Vis dėlto, sutrikimų, apie kuriuos buvo pranešta, atsiradimo laikas labai skyrėsi ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių biocheminių tyrimų rodmenų pokyčiai

Per pirmąsias gydymo dolutegraviru savaites padidėjo kreatinino koncentracijos serume ir išsilaikė nekisdamos 96 savaites. Vidutinis pokytis po 96 gydymo savaičių *SINGLE* tyrimo metu, palyginti su pradine koncentracija, buvo 12,6 µmol/l. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais, nes jie nerodo glomerulų filtracijos greičio pokyčio.

Taikant gydymą dolutegraviru, taip pat buvo pranešta apie simptomų nesukėlusį kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimą, kuris daugiausiai buvo susijęs su fiziniu aktyvumu.

Kartu esanti hepatito B ar C infekcija

Dolutegraviro III fazės tyrimuose buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kurie kartu buvo infekuoti hepatito B ir (arba) C virusu, su sąlyga, kad pradiniai kepenų funkcijos biocheminių tyrimų rodmenys nebūtų daugiau kaip 5 kartus didesni už viršutinę normos ribą (VNR). Bendrai saugumo duomenys pacientams, kurie kartu buvo infekuoti hepatito B ir (arba) C virusu, buvo panašūs į stebėtus pacientams, neinfekuotiems hepatito B arba C virusu, nors AST ir ALT pakitimų dažnis buvo didesnis pacientų, kurie kartu buvo infekuoti hepatito B ir (arba) C virusu, pogrupyje visose gydymo grupėse.

Vaikų populiacija

Remiantis *IMPAACT 2019* tyrimo, kuriame dalyvavo 57 ŽIV-1 infekuoti vaikai (jaunesni kaip 12 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg), kurie vartojo rekomenduojamas Triumeq plėvele dengtų tablečių arba disperguojamųjų tablečių dozes, duomenimis, nekilo jokių papildomų saugumo problemų, išskyrus tas, kurios buvo pastebėtos suaugusiųjų populiacijoje.

Remiantis turimais duomenimis apie dolutegraviro vartojimą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydant kūdikius, vaikus ir paauglius, nebuvo nustatyta jokių papildomų saugumo problemų, išskyrus tas, kurios jau buvo pastebėtos suaugusiųjų populiacijoje.

Abakaviro ir lamivudino vaistiniai preparatai buvo tirti atskirai ir kaip iš dviejų nukleozidų sudarytas gydymo plano pagrindas taikant kombinuotą gydymą antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ŽIV infekuotiems anksčiau ARV negydytiems ir anksčiau ARV gydytiems vaikų populiacijos pacientams (turimi duomenys apie abakaviro ir lamivudino vartojimą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams yra riboti). Papildomo pobūdžio nepageidaujamų reakcijų be jau aprašytų suaugusiųjų populiacijos pacientams nepastebėta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino ūminio perdozavimo atveju specifinių simptomų ar požymių nepastebėta, išskyrus tuos, kurie išvardyti nepageidaujamų reakcijų sąraše.

Tolimesnis gydymas turi būti skiriamas pagal klinikines indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro, jeigu toks yra, rekomendacijas. Specifinio gydymo Triumeq perdozavimo atveju nėra. Jeigu reikia, perdozavimo atveju pacientui reikia skirti palaikomąjį gydymą ir pacientą tinkamai stebėti. Kadangi lamivudinas pašalinamas iš organizmo dializės metu, gydant perdozavimą, galima taikyti ilgalaikę hemodializę, nors toks gydymas nebuvo tirtas. Nežinoma, ar abakavirą galima pašalinti iš organizmo, taikant peritoninę dializę ar hemodializę. Kadangi daug dolutegraviro prisijungia prie plazmos baltymų, tai nesitikima, kad reikšmingas jo kiekis pasišalintų iš organizmo dializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR13.

Veikimo mechanizmas

Dolutegraviras slopina ŽIV integrazę, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro ir blokuodamas grandinės pernašos etapą dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) integracijos proceso metu, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui.

Abakaviras ir lamivudinas yra stiprūs selektyvieji ŽIV-1 ir ŽIV-2 inhibitoriai. Veikiant intraląstelinėms kinazėms, ir abakaviras, ir lamivudinas yra nuosekliai metabolizuojami ir paverčiami atitinkamais 5’-trifosfatais (TF), kurie yra aktyvūs ir turi ilgesnius pusinius eliminacijos laikus, todėl vaistinį preparatą galima dozuoti vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Lamivudino TF (citidino analogas) ir karboviro TF (aktyvi abakaviro trifosfato forma, guanozino analogas) yra ŽIV atvirkštinės transkriptazės (AT) substratai ir konkurenciniai inhibitoriai. Vis dėlto pagrindinis antivirusinis poveikis pasireiškia dėl jų monofosfatų įsijungimo į viruso DNR grandinę, o tai grandinę nutraukia. Abakaviro ir lamivudino trifosfatai turi reikšmingai mažesnį afinitetą šeimininko ląstelių DNR polimerazėms.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas in vitro
Nustatyta, kad dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas slopina laboratorinių ŽIV padermių ir klinikinių izoliatų replikaciją įvairių rūšių ląstelėse, įskaitant transformuotų T ląstelių linijų, iš monocitų / makrofagų išvestų linijų bei pirminių aktyvintų periferinio kraujo mononuklearų (PKMN) ir monocitų / makrofagų kultūrų ląstelėse. Veikliosios medžiagos koncentracija, būtina paveikti virusų replikaciją 50 % (IC_{50} – pusė didžiausios slopinamosios koncentracijos), buvo skirtinga ir priklausė nuo viruso ir šeimininko ląstelių rūšies.

Dolutegraviro IC_{50} įvairioms laboratorinėms padermėms, naudojant PKMN, buvo 0,5 nM, o naudojant MT-4 ląsteles – 0,7-2 nM ribose. Panašios IC_{50} buvo stebėtos klinikiniuose izoliatuose be didelių skirtumų tarp potipių. A, B, C, D, E, F ir G bei O grupės 24 ŽIV-1 izoliatų vidutinis IC_{50} rodmuo buvo 0,2 nM (kitimo sritis 0,02-2,14). Trijų (3) ŽIV-2 izoliatų vidutinis IC_{50} buvo 0,18 nM (kitimo sritis 0,09-0,61).

Vidutinis abakaviro IC_{50} prieš laboratorines ŽIV-1IIIB ir ŽIV-1HXB2 padermes buvo nuo 1,4 iki 5,8 μM ribose. Lamivudino IC_{50} mediana ar vidutiniai rodmenys prieš laboratorines ŽIV-1 padermes buvo nuo 0,007 iki 2,3 μM ribose. Vidutinės abakaviro IC_{50} prieš laboratorines ŽIV-2 padermes (LAV2 ir EHO) buvo nuo 1,57 iki 7,5 μM, o lamivudino nuo 0,16 iki 0,51 μM ribose.

Abakaviro IC_{50} prieš ŽIV-1 grupės M potipius (A-G) rodmuo buvo nuo 0,002 iki 1,179 μM ribose, prieš O grupę nuo 0,022 iki 1,21 μM ribose, o prieš ŽIV-2 izoliatus nuo 0,024 iki 0,49 μM ribose. Vartojant lamivudiną, IC_{50} rodmenys prieš ŽIV-1 potipius (A-G) periferinio kraujo mononuklearų ląstelėse buvo nuo 0,001 iki 0,170 μM ribose, prieš O grupę nuo 0,030 iki 0,160 μM ribose, o prieš ŽIV-2 izoliatus nuo 0,002 iki 0,120 μM ribose.

Iš 37 negydytų pacientų Afrikoje ir Azijoje išskirti ŽIV-1 izoliatai (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12, ir C ar CRF_AC potipio, n = 13) buvo jautrūs abakavirui (IC_{50} pokytis kartais < 2,5) ir lamivudinui (IC_{50} pokytis kartais < 3,0), išskyrus du CRF02_AG izoliatus, kurių jautrumo abakavirui pokytis buvo 2,9 ir 3,4. Buvo tiriamas O grupės izoliatų, išskirtų iš antivirusiniais vaistiniais preparatais negydytų pacientų organizmo, jautrumas lamivudinui ir jie buvo labai jautrūs.

Abakaviro ir lamivudino derinys parodė antivirusinį aktyvumą ląstelių kultūroje prieš ne B potipio izoliatus ir ŽIV-2 izoliatus, ir antivirusinis aktyvumas buvo toks pat, kaip prieš B potipio izoliatus.

Antivirusinis aktyvumas, vartojant kartu su kitais antivirusiniais vaistiniais preparatais
Dolutegraviro antagonistinio poveikio su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais *in vitro* nepastebėta (tirti vaistiniai preparatai: stavudinas, abakaviras, efavirenzas, nevirapinas, lopinaviras, amprenaviras, enfuvirtidas, maravirokas, adefoviras ir raltegraviras). Be to, ribavirinas akivaizdžiai neveikė dolutegraviro aktyvumo.

Abakaviro antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje neturėjo antagonistinio poveikio, vartojant kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru, zalcitabinu ar zidovudinu, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI) nevirapinu arba proteazės inhibitoriumi (PI) amprenaviru.

Nepastebėta antagonistinio poveikio *in vitro* su lamivudinu ir kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: abakaviras, didanozinas, nevirapinas, zalcitabinas ir zidovudinas).

Žmogaus serumo poveikis
Tiriant 100 % žmogaus serume, dolutegraviro aktyvumas pakito vidutiniškai 75 kartais, dėl to, atsižvelgiant į baltymų kiekį, IC_{90} buvo 0,064 μg/ml. Prisijungimo prie plazmos baltymų tyrimai *in vitro* rodo, kad esant gydomosioms koncentracijoms, tik mažas arba vidutinis kiekis (~49 %) abakaviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Lamivudinui yra būdinga tiesinė

farmakokinetika gydomųjų dozių ribose ir mažas prisijungimas prie plazmos baltymų (mažiau kaip 36 %).

Atsparumas

Atsparumas in vitro (dolutegraviras)
Tiriant atsparumo atsiradimą *in vitro*, buvo naudojami serijiniai pasažai. Naudojant HIVIII laboratorines padermes 112 dienų pasažo metu, stebėjimui atrinktos mutacijos atsirado lėtai, ir buvo susijusios su pokyčiais S153Y ir F pozicijose. Tokių mutacijų neatsirado pacientams, gydytiems dolutegraviru klinikinių tyrimų metu. Naudojant NL432 padermes, buvo išskirtos E92Q (3 kartų pokytis) ir G193E (3 kartų pokytis) mutacijos. Šios mutacijos atsirado pacientams, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo pasireiškęs atsparumas raltegravirui ir buvo gydyti dolutegraviru (įvardintos kaip antrinės mutacijos vartojant dolutegravirą).

Tolimesniuose atrankos eksperimentuose, kuriuose buvo naudoti B potipio klinikiniai izoliatai, R263K mutacijos buvo pastebėtos visuose penkiuose izoliatuose (po 20 savaičių ar vėliau). Tiriant C (n = 2) ir A / G (n = 2) potipių izoliatus, integrazės R263K mutacija buvo išskirta tik viename izoliate, o G118R – dviejuose izoliatuose. Apie R263K buvo pranešta dviem atskiriems klinikinėje programoje dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, bet jie nebuvo gydyti integrazės inhibitoriais (II), iš kurių organizmo buvo išskirti B ir C potipių izoliatai, bet jautrumas dolutegravirui *in vitro* nepakito. G118R mažina mutantų, kurių šios sritys yra paveiktos (10 kartų pokytis), jautrumą dolutegravirui, bet jų nebuvo aptikta pacientams, vartojusiems dolutegravirą III fazės tyrimų programos metu.

Raltegraviro / elvitegraviro pirminės mutacijos (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I), būdamos vienintelėmis mutacijomis, nekeičia jautrumo dolutegravirui *in vitro*. Kai prie šių pirminių mutacijų eksperimentuose su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, prisidėjo papildomos mutacijos, kurios buvo įvardytos kaip antrinės su integrazių inhibitoriais (raltegraviru / elvitegraviru) susijusios mutacijos, jautrumas dolutegravirui buvo toks pat arba beveik toks pat, kaip laukinio tipo virusų. Virusų su Q148 mutacija atveju, didėjant antrinių mutacijų skaičiui, atitinkamą skaičių kartų sumažėjo ir jautrumas dolutegravirui. Q148 mutacijų (H / R / K) poveikis atitiko pasažo *in vitro* eksperimentų su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, duomenis. Serijinių pasažų su NL432 mutantais, turinčiais paveiktą N155H ar E92Q sritį, tolimesnės atsparumo atrankos nepastebėta (maždaug nuo 1 pokytis kartais nekito). Priešingai, pradėjus pasažą su mutantais, turinčiais Q148H mutaciją (1 karto pokytis), buvo pastebėtas įvairių su raltegraviru susijusių antrinių mutacijų kaupimasis ir dėl to didėjantis pokytis kartais iki > 10.

Kliniškai reikšminga fenotipinio pokyčio riba (pokytis kartais, palyginti su laukinio tipo virusais) nenustatyta. Genotipinis atsparumas yra geriau baigtis prognozuojantis veiksnys.

Buvo įvertintas 705 raltegravirui atsparių izoliatų, išskirtų iš raltegravirą vartojusių pacientų organizmo, jautrumas dolutegravirui. Vartojant dolutegravirą, 94 % iš 705 klinikinių izoliatų pokytis kartais buvo < 10.

Atsparumas in vivo (dolutegraviras)
Anksčiau negydytų pacientų, vartojusių dolutegravirą + 2 NATI IIb ir III fazės tyrimų metu, duomenimis, atsparumo integrazių ar NATI grupių vaistiniams preparatams atsiradimo nepastebėta (n = 876, remiantis 48-96 savaičių stebėjimo duomenimis).

Remiantis pacientų, kuriems pirmesnis gydymas buvo neveiksmingas, bet jie nebuvo gydyti integrazių grupės vaistiniais preparatais (*SAILING* tyrimas), duomenimis, 4 iš 354 pacientų (remiantis 48 savaičių stebėjimo duomenimis), gydytų dolutegraviru, kuris buvo vartotas kartu su tyrėjo parinktu pagrindiniu gydymo planu (PGP), buvo nustatytos su integrazių inhibitoriais susijusios mutacijos. Dviem iš šių keturių tiriamųjų buvo nustatyta unikali R263K integrazių mutacija, kuriai esant, didžiausias pokytis kartais buvo 1,93, vienam tiriamajam buvo polimorfinė V151V/I integrazės mutacija, kuriai esant, didžiausias pokytis kartais buvo 0,92, bei vienas tiriamasis turėjo integrazės

mutaciją prieš pradedant tyrimą ir buvo manoma, kad jis buvo vartojęs integrazių arba užsikrėtęs integrazėms atspariais virusais nuo kito žmogaus. Be to, buvo išskirta R263K mutacija *in vitro* (žr. pirmiau).

Atsparumas in vitro ir in vivo (abakaviras ir lamivudinas)
Abakavirui atsparūs ŽIV-1 izoliatai buvo išskirti *in vitro* ir *in vivo* ir buvo susiję su specifiniais genotipo pokyčiais RT kodono srityje (M184V, K65R, L74V ir Y115F kodonai). Abakaviro selekcijos *in vitro* metu pirmiausia buvo išskirta M184V mutacija, kuri lėmė IC_{50} padidėjimą 2 kartais. Tęsiant pasažą didinant vaistinio preparato koncentracijas, buvo išskirti dvigubi RT mutantai 65R/184V ir 74V/184V ar trigubas RT mutantas 74V/115Y/184V. Dvi mutacijos lėmė jautrumo abakavirui pokytį 7-8 kartais, o trijų mutacijų derinys – jautrumo pokytį daugiau kaip 8 kartais.

ŽIV-1 atsparumas lamivudinui susijęs su M184I ar M184V aminorūgšties pokyčiu, įvykusiu arti viruso AT aktyviosios vietos. Šis variantas atsirado ir *in vitro*, ir ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems buvo taikytas antiretrovirusinis gydymas, kurio sudėtyje yra lamivudinas, organizme. M184V mutantams būdingas daug mažesnis jautrumas lamivudinui ir sumažėjęs virusų replikacijos pajėgumas *in vitro*. M184V mutacija yra susijusi su atsparumo abakavirui padidėjimu maždaug 2 kartus, bet nesukėlė klinikinio atsparumo abakavirui.

Abakavirui atsparūs izoliatai taip pat gali būti mažiau jautrūs ir lamivudinui. Nustatyta, kad abakaviro / lamivudino deriniui yra mažiau jautrūs virusai, turintys K65R mutaciją su M184V/I mutacija arba be šios mutacijos, ir virusai, turintys L74V mutaciją kartu su M184V/I mutacija.

Kryžminio atsparumo dolutegravirui ar abakavirui, ar lamivudinui ir antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams su kitų grupių antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, PI ar NNATI, nesitikima.

Poveikis elektrokardiogramai

Reikšmingo poveikio QTc intervalui vartojant dolutegraviro dozes, maždaug 3 kartus didesnes už gydomąją dozę, nepastebėta. Panašių abakaviro ar lamivudino tyrimų neatlikta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Triumeq veiksmingumas ŽIV infekuotiems, pirmiau negydytiems tiriamiesiems yra pagrįstas keleto tyrimų duomenimis. Buvo analizuojami dviejų atsitiktinių imčių, tarptautinių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų (*SINGLE* [ING114467] ir *SPRING-2* [ING113086]), tarptautinio, vartojimo atviru būdu, aktyviai kontroliuojamojo tyrimo *FLAMINGO* (ING114915) ir atsitiktinių imčių, vartojimo atviru būdu, aktyviai kontroliuojamojo, daugiacentrio neprastesnio poveikio tyrimo *ARIA* (ING117172) duomenys.

STRIIVING tyrimas (201147) buvo atsitiktinių imčių, vartojimo atviru būdu, aktyviai kontroliuojamas, daugiacentris neprastesnio poveikio pakeitus gydymą tyrimas, įtraukiant tiriamuosius, kuriems pasireiškė virusologinė supresija, ir kurie neturi įrodytos atsparumo kurios nors klasės vaistiniams preparatams istorijos.

Remiantis *SINGLE* tyrimo duomenimis, 833 tiriamieji buvo gydyti 50 mg dolutegraviro plėvele dengtomis tabletėmis vieną kartą per parą, skiriant vartoti kartu su abakaviro - lamivudino (DTG + ABC / 3TC) fiksuotų dozių deriniu, arba efavirenzo – tenofoviro - emtricitabino (EFV / TDF / FTC) fiksuotų dozių deriniu. Pradedant gydymą, pacientų amžiaus mediana buvo 35 metai, 16 % buvo moteriškos lyties, 32 % ne baltųjų rasės tiriamieji, 7 % buvo infekuoti hepatito C virusu, 4 % priklausė C klasei pagal užkrečiamųjų ligų centro (angl. *CDC*) klasifikaciją ir šios savybės gydymo grupėse buvo panašios. 48-os savaitės baigtys (įskaitant baigtis, atsižvelgiant į svarbiausiuosius pradinius kovariantus) yra pateiktos 5 lentelėje.

5 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo virusologinės baigtys *SINGLE* tyrimo 48-ą savaitę (momentinių duomenų algoritmas)

	48 savaitės	
	DTG 50 mg + ABC / 3TC vieną kartą per parą N = 414	**EFV / TDF / FTC vieną kartą per parą N = 419**
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	88 %	81 %
Su gydymu susijęs skirtumas *	7,4 % (95 % PI: 2,5 %, 12,3 %)	
Virusologinio atsako nebuvimas †	5 %	6 %
Nėra 48-os savaitės virusologinių duomenų	7 %	13 %
Priežastys		
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties ‡	2 %	10 %
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių §	5 %	3 %
Trūksta šio laikotarpio duomenų, bet tyrime dalyvauja	0	< 1 %
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pradinius kovariantus		
Pradinė viremija plazmoje (kopijų/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100 000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių / mm^3)		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
nuo 200 iki < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Lytis		
Vyriška lytis	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Moteriška lytis	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Rasė		
Baltaodžiai	255 / 284 (90 %)	238 /285 (84 %)
Afroamerikiečiai / afrikiečiai	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Paveldimumas / kita		

Amžius (metais)		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)

* Koreguota, atsižvelgiant į pradinius sluoksniavimo veiksnius.
† Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą prieš 48-ą savaitę dėl neveiksmingumo arba veiksmingumo sumažėjimo, ir tiriamuosius, kurie turėjo ≥ 50 kopijų/mililitre 48-ąją savaitę.
‡ Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties bet kuriuo analizuojamo laikotarpio laiku, pradedant nuo pirmosios dienos iki 48-osios savaitės, ir dėl to nebuvo gauti gydymo analizuojamuoju laikotarpiu virusologiniai duomenys.
§ Įskaitant tokias priežastis, kaip sutikimo atšaukimas, pasitraukimas iš stebėjimo, persikėlimas, nukrypimas nuo protokolo.
Pastabos. ABC / 3TC = 600 mg abakaviro, 300 mg lamivudino Kivexa / Epzicom fiksuotų dozių derinio (FDD) forma.
EFV / TDF / FTC = 600 mg efavirenzo, 245 mg tenofoviro dizoproksilio, 200 mg emtricitabino Atripla FDD forma.

Remiantis pradine 48 savaičių duomenų analize, pacientų, kuriems pasireiškė virusologinis slopinimas, dalis dolutegraviro + ABC / 3TC grupėje buvo didesnė nei EFV / TDF / FTC grupėje (p = 0,003), toks pat skirtumas tarp gydymo buvo stebėtas ir tiriamiesiems, atsižvelgiant į pradinį ŽIV RNR titrą (< ar > 100 000 kopijų/ml). Laikotarpio, per kurį pasireiškė virusologinis slopinimas, mediana buvo trumpesnė vartojant ABC / 3TC + DTG (28 paros, palyginti su 84, p < 0,0001). Koreguotasis CD4+ T ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, buvo atitinkamai 267 ląstelės, palyginti su 208 ląstelėmis/mm^3 (p < 0,001). Ir laikotarpis, per kurį pasireiškė virusologinis slopinimas, ir duomenų pokytis, palyginti su pradiniais, buvo iš anksto klasifikuojami ir koreguojami, atsižvelgiant į daugialypiškumą. Remiantis 96 savaičių duomenimis, atsakas pasireiškė atitinkamai 80 %, palyginti su 72 %. Išsilaikė statistiškai reikšmingas vertinamosios baigties skirtumas (p = 0,006). Buvo įvertinta, kad atsakas į DTG + ABC / 3TC yra statistiškai didesnis, atsižvelgiant į didelį vartojimo nutraukimo dėl NR dažnį EFV / TDF / FTC grupėje, nepriklausomai nuo suskirstymo, atsižvelgiant į viremiją. Bendrieji gydymo būdų skirtumai 96-ąją savaitę taikomi pacientams, kuriems buvo didelė ir maža pradinė viremija. Atviros *SINGLE* tyrimo fazės 144-ąją savaitę dolutegraviro + ABC / 3TC grupėje buvo palaikomas didesnis virusų slopinimas (71 %), palyginti su EFV / TDF / FTC grupe (63 %), skirtumas tarp gydymo būdų buvo 8,3 % (2,0, 14,6).

Remiantis *SPRING-2* tyrimo duomenimis, 822 pacientai buvo gydyti arba 50 mg dolutegraviro plėvele dengtomis tabletėmis vieną kartą per parą, arba 400 mg raltegraviro doze du kartus per parą (koduotu būdu), abiem atvejais skiriant vartoti kartu su ABC / 3TC (maždaug 40 %) arba TDF / FTC (maždaug 60 %) fiksuotų dozių deriniais (atviru būdu). Pradinių demografinių duomenų ir baigčių suvestinė pateikta 6 lentelėje. Dolutegraviras buvo ne mažiau veiksmingas už raltegravirą, taip pat ir pacientų, kuriems taikyto gydymo plano pagrindą sudarė abakaviras / lamivudinas, pogrupyje.

6 lentelė. Demografiniai duomenys ir virusologinės baigtys atsitiktiniu būdu paskyrus gydymą

SPRING-2 tyrimo metu (momentinių duomenų algoritmas)

	50 mg DTG vieną kartą per parą + 2 NATI N = 411	**400 mg RAL du kartus per parą + 2 NATI N = 411**
Demografiniai duomenys		
Amžiaus mediana (metais)	37	35
Moteriška lytis	15 %	14 %
Ne baltųjų rasė	16 %	14 %
Hepatitas B ir (arba) C	13 %	11 %
C klasės *CDC*	2 %	2 %
ABC / 3TC pagrindinis gydymas	41 %	40 %
48-osios savaitės veiksmingumo duomenys		
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	88 %	85 %
Su gydymu susijęs skirtumas *	2,5 % (95 % PI: -2,2 %, 7,1 %)	
Virusologinio atsako nebuvimas †	5 %	8 %
Nėra virusologinių 48 savaičių laikotarpio duomenų	7 %	7 %
Priežastys		
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties ‡	2 %	1 %
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių §	5 %	6 %
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, vartojant ABC / 3TC	86 %	87 %
96-osios savaitės veiksmingumo duomenys		
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	81 %	76 %
Su gydymu susijęs skirtumas *	4,5 % (95 % PI: -1,1 %, 10,0 %)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, vartojant ABC / 3TC	74 %	76 %

* Koreguota, atsižvelgiant į pradinius stratifikacijos veiksnius.
† Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą prieš 48-ą savaitę dėl neveiksmingumo arba veiksmingumo sumažėjimo, ir tiriamuosius, kurie turėjo ≥ 50 kopijų/mililitre 48-ąją savaitę.
‡ Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties bet kuriuo analizuojamo laikotarpio laiku, pradedant nuo pirmosios dienos iki 48-osios savaitės, ir dėl to nebuvo gauti gydymo analizuojamuoju laikotarpiu virusologiniai duomenys.
§ Įskaitant tokias priežastis, kaip nukrypimas nuo protokolo, pasitraukimas iš stebėjimo ir sutikimo atšaukimas.
Pastabos. DTG = dolutegraviras, RAL = raltegraviras.

Remiantis *FLAMINGO* tyrimo duomenimis, 485 pacientai buvo gydyti 50 mg dolutegraviro plėvele dengtomis tabletėmis vieną kartą per parą arba 800 mg / 100 mg darunaviro / ritonaviro (DRV/r) doze vieną kartą per parą, abiem atvejais skiriant vartoti kartu su ABC / 3TC (maždaug 33 %) arba TDF / FTC (maždaug 67 %). Visais atvejais buvo gydyta atviru būdu. Svarbiausių demografinių duomenų ir baigčių suvestinė pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. Demografiniai duomenys ir virusologinės baigtys 48-ąją savaitę atsitiktiniu būdu

paskyrus gydymą *FLAMINGO* tyrimo metu (momentinių duomenų algoritmas)

	50 mg DTG vieną kartą per parą + 2 NATI **N = 242**	**DRV+RTV 800mg + 100 mg vieną kartą per parą +2 NATI** **N = 242**
Demografiniai duomenys		
Amžiaus mediana (metais)	34	34
Moteriška lytis	13 %	17 %
Ne baltųjų rasė	28 %	27 %
Hepatitas B ir (arba) C	11 %	8 %
C klasės *CDC*	4 %	2 %
ABC / 3TC pagrindinis gydymas	33 %	33 %
48-osios savaitės veiksmingumo duomenys		
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	90 %	83 %
Su gydymu susijęs skirtumas*	7,1 % (95 % PI: 0,9 %, 13,2 %)	
Virusologinio atsako nebuvimas †	6 %	7 %
Nėra virusologinių 48 savaičių laikotarpio duomenų	4 %	10 %
Priežastys		
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties ‡	1 %	4 %
Nutraukė tyrimą / tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių §	2 %	5 %
Trūksta šio laikotarpio duomenų, bet tyrime dalyvauja	< 1 %	2 %
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, vartojant ABC / 3TC	90 %	85 %
Laikotarpio, per kurį pasireiškė virusologinis slopinimas, mediana **	28 paros	85 paros

* Koreguota, atsižvelgiant į pradinius stratifikacijos veiksnius (p = 0,025).
† Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą prieš 48-ąją savaitę dėl neveiksmingumo arba veiksmingumo sumažėjimo, ir tiriamuosius, kurie turėjo ≥ 50 kopijų/mililitre 48-ąją savaitę.
‡ Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties bet kuriuo analizuojamo laikotarpio laiku, pradedant nuo pirmosios dienos iki 48-osios savaitės, ir dėl to nebuvo gauti gydymo analizuojamuoju laikotarpiu virusologiniai duomenys.
§ Įskaitant tokias priežastis, kaip sutikimo atšaukimas, pasitraukimas iš stebėjimo, nukrypimas nuo protokolo.
** p < 0,001.
Pastabos. DRV + RTV = darunaviras + ritonaviras, DTG = dolutegraviras.

Virusologinis slopinimas 96-ąją savaitę dolutegraviro grupėje buvo didesnis (80 %), palyginti su DRV/r grupe (68 %), koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų buvo [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % PI: [4,7, 20,2]. DTG+ABC/3TC grupėje atsako dažnis 96-ąją savaitę buvo 82 %, o DRV/r+ABC/3TC grupėje – 75 %.

Remiantis atsitiktinių imčių, vartojimo atviru būdu, aktyviai kontroliuojamojo, daugiacentrio, paralelinių grupių ne prastesnio poveikio tyrimo *ARIA* (ING117172) duomenimis, 499 ŽIV-1 infekuotoms suaugusioms moterims, pirmiau negavusioms ARG, atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti 50 mg / 600 mg / 300 mg DTG / ABC / 3TC FDD plėvele dengtas tabletes arba 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro, kartu vartojant 245 mg / 200 mg tenofoviro dizoproksilio / emtricitabino (ATV + RTV + TDF / FTC FDD), visus vaistinius preparatus vartojant vieną kartą per parą.

8 lentelė. Demografiniai duomenys ir virusologinės baigtys 48-ąją atsitiktiniu būdu paskirto gydymo savaitę *ARIA* tyrimo metu (momentinių duomenų algoritmas)

	DTG/ABC/3TC FDD N = 248	**ATV+RTV+TDF/FTC FDD N = 247**
Demografiniai duomenys		
Amžiaus mediana (metais)	37	37
Moteriška lytis	100 %	100 %
Ne baltųjų rasė	54 %	57 %
Hepatitas B ir (arba) C	6 %	9 %
C klasės *CDC*	4 %	4 %
48-osios savaitės veiksmingumo duomenys		
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	82 %	71 %
Su gydymu susijęs skirtumas	10,5 (nuo 3,1 % iki 17,8 %) [p = 0,005].	
Virusologinio atsako nebuvimas	6 %	14 %
Priežastys		
Rodmenys per laikotarpį nesumažėjo žemiau 50 kopijų/ml ribinės koncentracijos	2 %	6 %
Nutraukė gydymą dėl per mažo veiksmingumo	2 %	< 1 %
Nutraukė gydymą dėl kitos priežasties nei nepasiektas sumažėjimas žemiau ribinių koncentracijų	3 %	7 %
Nėra virusologinio atsako duomenų	12 %	15 %
Nutraukė gydymą dėl NR ar mirties	4 %	7 %
Nutraukė gydymą dėl kitų priežasčių	6 %	6 %
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	2 %	2 %

NR = nepageidaujamas reiškinys.
ŽIV-1 – pirmojo (1) tipo žmogaus imunodeficito virusas.
DTG/ABC/3TC FDD – abakaviro / dolutegraviro / lamivudino fiksuotų dozių derinys.
ATV+RTV+TDF/FTC FDD – atazanaviro, ritonaviro ir tenofoviro dizproksilio fiksuotų dozių derinys su emtricitabinu.

STRIIVING (201147) yra 48 savaičių, atsitiktinių imčių, vartojimo atviru būdu, aktyviai kontroliuojamas, daugiacentris neprastesnio poveikio tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, pirmiau nepatyrę kokio nors gydymo neveiksmingumo, ir kuriems nebuvo įrodyto atsparumo kurios nors klasės vaistiniams preparatams. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml), atsitiktiniu būdu (1:1) buvo paskirta tęsti gydymą pagal pirmesnį ARG planą (2 NATI kartu su kuriuo nors PI, NNATI arba INI), arba pereiti prie gydymo ABC / DTG / 3TC FDD plėvele dengtomis tabletėmis vieną kartą per parą (ankstyvas gydymo pakeitimas). Kartu esanti hepatito B infekcija buvo vienas iš pagrindinių pašalinimo iš tyrimo kriterijų.

Pacientai daugiausiai buvo baltųjų rasės (66 %) arba juodaodžiai (28 %), vyriškos lyties (87 %). Pagrindiniai ankstesnio užkrėtimo būdai buvo homoseksualūs (73 %) ar heteroseksualūs (29 %) santykiai. Pacientų, kurių serologinio HCV tyrimo duomenys buvo teigiami, dalis buvo 7 %. Laiko, praėjusio nuo pirmojo ARG gydymo pradžios, mediana buvo maždaug 4,5 metų.

9 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo baigtys *STRIIVING* tyrimo metu (momentinių duomenų algoritmas)

Tyrimo baigtys (ŽIV-1 RNR plazmoje < 50 kopijų/ml) 24-ąją ir 48-ąją savaitėmis – momentinių duomenų analizė (*ITT-E* populiacija)				
	ABC/DTG/3TC FDD **N = 275** **n (%)**	**Dabartinis ARG** **N = 278** **n (%)**	**Ankstyvas gydymo pakeitimas ABC/DTG/3TC FDD** **N = 275** **n (%)**	**Vėlyvas gydymo pakeitimas ABC/DTG/3TC FDD** **N = 244** **n (%)**
Baigties laikotarpis	**Nuo 1-osios dienos iki 24-osios savaitės**	**Nuo 1-osios dienos iki 24-osios savaitės**	**Nuo 1-osios dienos iki 48-osios savaitės**	**Nuo 24-osios iki 48-osios savaitės**
Virusologinis atsakas	85 %	88 %	83 %	92 %
Virusologinio atsako nebuvimas	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Priežastys				
Rodmenys per laikotarpį nesumažėjo žemiau ribinės koncentracijos	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Nėra virusologinio atsako duomenų	14 %	10 %	17 %	7 %
Nutraukė gydymą dėl NR ar mirties	4 %	0 %	4 %	2 %
Nutraukė gydymą dėl kitų priežasčių	9 %	10 %	12 %	3 %
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC / DTG / 3TC FDD = abakaviro / dolutegraviro / lamivudino fiksuotų dozių derinys; NR = nepageidaujamas reiškinys; ARG = antiretrovirusinis gydymas; ŽIV-1 = 1-ojo tipo žmogaus imunodeficito virusas; *ITT-E* = angl. *intent-to-treat exposed* – numatytų gydyti populiacijos pacientai, kuriems buvo vaistinio preparato ekspozicija.				

Virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) ABC / DTG / 3TC FDD grupėje (85 %) 24-ąją savaitę buvo statistiškai ne blogesnis nei dabartinio ARG grupėse (88 %). Koreguotasis proporcijos skirtumas ir 95 % PI [ABC / DTG / 3TC, palyginti su dabartiniu ARG] buvo 3,4 %; 95 % PI: [-9,1; 2,4]. Po 24 savaičių visų likusių tiriamųjų gydymas buvo pakeistas į ABC / DTG / 3TC FDD (vėlyvas gydymo pakeitimas). Abiejose (ir ankstyvo, ir vėlyvo gydymo pakeitimo) grupėse išsilaikė panašaus lygio virusologinis slopinimas suėjus 48 savaitėms.

De novo atsparumas pacientams, kuriems buvo neveiksmingas gydymas *SINGLE*, *SPRING-2* ir *FLAMINGO* tyrimų metu

Nebuvo pastebėta *de novo* atsparumo integrazių ar NATI grupės vaistiniams preparatams nei vienam pacientui, kurie buvo gydyti dolutegraviru + abakaviru / lamivudinu trijų nurodytų tyrimų metu. Buvo aptiktas palyginamajam vaistiniam preparatui būdingas atsparumas vartojant TDF / FTC / EFV (*SINGLE*; šeši su NNATI susijusio atsparumo ir vienas su pagrindiniu NATI susijusio atsparumo atvejai) ir 2 NATI + raltegravirą (*SPRING-2*; keturi su pagrindiniu NATI susijusio atsparumo ir vienas su raltegraviru susijusio atsparumo atvejai), o tuo tarpu nebuvo nustatyta *de novo* atsparumo atvejų pacientams, gydytiems 2 NATI + DRV / RTV (*FLAMINGO*).

Vaikų populiacija

Daugelyje centrų atviruoju būdu atlikto I/II fazės 48 savaičių trukmės dozės nustatymo klinikinio tyrimo (*IMPAACT* P1093 / *ING*112578) metu buvo tirta dolutegraviro farmakokinetinės savybės, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas, gydant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais anksčiau negydytus arba jau gydytus, bet INSTI nevartojusius ŽIV-1 infekuotus 4 savaičių ir vyresnius, bet jaunesnius kaip 18 metų tiriamuosius. Tiriamieji buvo suskirstyti į grupes atsižvelgiant į amžių: tiriamieji nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus buvo įtraukti į I kohortą, o tiriamieji nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų amžiaus – į IIA kohortą. 67 % (16 iš 24) abiejų kohortų tiriamųjų, vartojančių rekomenduojamą dozę (nustatytą pagal kūno masę ir amžių), buvo pasiektos mažesnės kaip 50 kopijų mililitre ŽIV-1 RNR koncentracijos 48-ąją savaitę (momentinio duomenų surinkimo algoritmas).

Daugelyje centrų atviruoju būdu atlikto klinikinio tyrimo (*IMPAACT* 2019) metu buvo tirtas anksčiau negydytų arba jau gydytų ŽIV-1 infekuotų jaunesnių kaip 12 metų tiriamųjų, kurių kūno masė ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 40 kg, gydymas DTG/ABC/3TC FDD plėvele dengtomis tabletėmis ir disperguojamosiomis tabletėmis. Ne mažiau kaip 6 kg sveriančių 57 tiriamųjų, vartojusių rekomenduojamą dozę ir farmacinę formą (pagal kūno masės grupes) duomenys buvo įtraukti į veiksmingumo 48-ąją savaitę analizę. Iš viso 79 % (45 iš 57) ir 95 % (54 iš 57) tiriamųjų, kurių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 6 kg, 48-ąją savaitę (momentinio duomenų surinkimo algoritmas) buvo pasiektos atitinkamai mažesnės kaip 50 kopijų mililitre ir mažesnės kaip 200 kopijų mililitre ŽIV-1 RNR koncentracijos.

Abakaviro ir lamivudino vartojimas vieną kartą per parą kartu su trečiu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu buvo tirtas keliuose centruose vykdomo atsitiktinių imčių tyrimo (*ARROW*) metu, gydant ŽIV-1 infekuotus, pirmiau negydytus tiriamuosius. Tiriamiesiems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti dozę vieną kartą per parą (n = 331), o tiems, kurių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 25 kg, – vartoti 600 mg abakaviro ir 300 mg lamivudino dozes kaip atskirus vaistinius preparatus arba FDD forma. 69 % tiriamųjų, vartojusių abakaviro ir lamivudino derinį vieną kartą per parą kartu su trečiu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, ŽIV-1 RNR 96-ąją savaitę buvo mažesnės kaip 80 kopijų mililitre.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatyta, kad Triumeq plėvele dengta tabletė yra bioekvivalentiška atskirai vartojamoms dolutegraviro plėvele dengtai tabletei ir abakaviro / lamivudino fiksuotų dozių derinio (ABC / 3TC FDD) tabletei. Tai buvo įrodyta vienos dozės 2 krypčių persipinančiojo plano bioekvivalentiškumo tyrimo metu, sveikiems tiriamiesiems (n = 66) išgėrus Triumeq (nevalgius) ir palyginus su 1 x 50 mg dolutegraviro tabletės suvartojimu kartu su 1 x 600 mg abakaviro / 300 mg lamivudino tablete (nevalgius).

Santykinis abakaviro ir lamivudino biologinis prieinamumas vartojant disperguojamųjų tablečių formos vaistinį preparatą yra panašus į plėvele dengtų tablečių. Santykinis dolutegraviro biologinis prieinamumas vartojant disperguojamųjų tablečių formos vaistinį preparatą yra maždaug 1,7 karto didesnis, palyginti su plėvele dengtų tablečių. Taigi, Triumeq disperguojamųjų tablečių negalima tiesiogiai pakeisti Triumeq plėvele dengtomis tabletėmis (žr. 4.2 skyrių).

Dolutegraviro, lamivudino ir abakaviro farmakokinetinės savybės aprašytos toliau.

Absorbcija

Išgertas dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas yra greitai absorbuojami. Absoliutus dolutegraviro biologinis prieinamumas nenustatytas. Absoliutus išgerto abakaviro ir lamivudino biologinis prieinamumas suaugusių žmonių organizme yra atitinkamai maždaug 83 % ir 80-85 %. Vidutinis laikotarpis, per kurį pasiekiama didžiausia koncentracija serume (t_{max}) išgėrus dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino, trunka atitinkamai maždaug 2–3 valandas (po tablečių formos dozės išgėrimo),

1,5 valandos ir 1,0 valandą.

Dolutegraviro ekspozicija sveikų savanorių ir ŽIV-1 infekuotų tiriamųjų organizme dažniausiai buvo panaši. Remiantis ŽIV-1 infekuotų suaugusių tiriamųjų, vartojusių 50 mg dolutegraviro plėvele dengtas tabletes vieną kartą per parą, duomenimis, farmakokinetikos rodmenys susidarius pusiausvyrinei apykaitai (geometrinis vidurkis [%*CV*]), remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, buvo $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg.val./ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml ir C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Pavartojus vienkartinę 600 mg abakaviro dozę, vidutinis (*CV*) C_{max} yra 4,26 µg/ml (28 %), o vidutinis (*CV*) AUC_{∞} yra 11,95 µg.val./ml (21 %). Geriant kartotines 300 mg lamivudino dozes vieną kartą per parą septynias paras, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vidutinė (*CV*) C_{max} yra 2,04 µg/ml (26 %), o vidutinis (*CV*) AUC_{24} yra 8,87 µg.val./ml (21 %).

Labai riebaus maisto poveikis Triumeq disperguojamosioms tabletėms buvo tirtas vienos dozės 2 kohortų persipinančiojo plano tyrimo metu. C_{max} plazmoje po Triumeq disperguojamųjų tablečių pavartojimo su labai riebiu maistu sumažėjo: dolutegraviro 29 %, abakaviro 55 %, o lamivudino 36 %. Visų 3 sudėtyje esančių medžiagų *AUC* labai riebus maistas nepaveikė. Šie duomenys rodo, kad Triumeq disperguojamąsias tabletes galima vartoti valgant ir be maisto.

Pasiskirstymas

Apskaičiuotasis tariamasis dolutegraviro pasiskirstymo tūris (po suspensijos formos išgėrimo, *Vd/F*) yra 12,5 l. Abakaviro ir lamivudino vartojimo į veną tyrimai parodė, kad tariamieji pasiskirstymo tūriai yra atitinkamai 0,8 ir 1,3 l/kg.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daug dolutegraviro (> 99 %) prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Dolutegraviro prisijungimas prie plazmos baltymų nepriklauso nuo dolutegraviro koncentracijos. Visos su vaistiniu preparatu susijusios radioaktyvios medžiagos koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo vidutiniškai nuo 0,441 iki 0,535, o tai rodo minimalų radioaktyvios medžiagos ryšį su kraujyje esančiomis ląstelėmis. Neprisijungusio dolutegraviro frakcija plazmoje padidėjo, esant mažai albumino koncentracijai serume (< 35 g/l), kuri buvo išmatuota tiriamiesiems, turintiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą. Prisijungimo prie plazmos baltymų tyrimai *in vitro* rodo, kad esant gydomosioms koncentracijoms, tik mažas arba vidutinis kiekis (~49 %) abakaviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Vartojant gydomąsias dozes, lamivudino farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio, o prisijungimas prie plazmos baltymų *in vitro* yra ribotas (< 36 %).

Dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas patenka į cerebrospinalinį skystį.

Remiantis 13 pirmiau negydytų tiriamųjų, gydytų pagal planą, pagal kurį buvo vartotos fiksuotos dolutegraviro dozės kartu su abakaviru / lamivudinu, duomenimis, dolutegraviro koncentracija cerebrospinaliniame skystyje buvo vidutiniškai 18 ng/ml (panaši į neprisijungusio vaistinio preparato koncentraciją plazmoje ir didesnė už IC_{50}). Abakaviro tyrimai rodo, kad *AUC* cerebrospinaliniame skystyje ir plazmoje santykis yra nuo 30 iki 44 %. Vartojant 600 mg abakaviro dozes du kartus per parą, stebėti didžiausiųjų koncentracijų rodmenys yra 9 kartus didesni už abakaviro IC_{50} 0,08 µg/ml arba 0,26 µM**.** Vidutinis lamivudino koncentracijų cerebrospinaliniame skystyje / serume, išmatuotų praėjus 2-4 valandoms po vaistinio preparato išgėrimo, santykis yra maždaug 12 %. Tikrasis lamivudino prasiskverbimo į CNS mastas ir ryšys su bet kokiu klinikiniu veiksmingumu nežinomas.

Dolutegraviras patenka į vyrų ir moterų lytinius organus. *AUC* gimdos kaklelio kanalo ir makšties gleivėse, gimdos kaklelio ir makšties audiniuose sudaro 6-10 % atitinkamos koncentracijos plazmoje susidarius pusiausvyrinei apykaitai. *AUC* spermoje sudaro 7 %, o tiesiosios žarnos audinyje 17 % atitinkamos koncentracijos plazmoje susidarius pusiausvyrinei apykaitai.

Biotransformacija

Daugiausia dolutegraviro yra metabolizuojama veikiant *UGT1A1* ir mažiau veikiant CYP3A (9,7 %

visos suvartotos dozės, remiantis masių pusiausvyros tyrimu). Dolutegraviras yra pagrindinė plazmoje esanti medžiaga. Per inkstus šalinamas mažas nepakitusios veikliosios medžiagos kiekis (< 1 % dozės). Penkiasdešimt trys procentai visos išgertos dozės pasišalina nepakitusios medžiagos pavidalu su išmatomis. Nežinoma, ar dalis šio kiekio, ar visas kiekis pasišalina dėl to, kad veiklioji medžiaga nebuvo absorbuota, ar dėl konjugatų su gliukuronidais ekskrecijos su tulžimi, kurie vėliau suyra į pirminės medžiagos formą žarnos spindyje. Trisdešimt du procentai visos išgertos dozės pasišalina su šlapimu dolutegraviro gliukuronidų (18,9 % visos dozės), N-dealkilintų metabolitų (3,6 % visos dozės) ir benzilo anglies oksidacijos būdu susiformavusių metabolitų (3,0 % visos dozės) pavidalu.

Daugiausia abakaviro yra metabolizuojama kepenyse ir maždaug 2 % suvartotos dozės šalinama su šlapimu nepakitusios medžiagos pavidalu. Pagrindinis metabolizmo žmogaus organizme būdas yra susijęs su alkoholdehidrogenazių poveikiu ir gliukuronizacija, kurių metu susiformuoja 5'-karboksilo rūgštis ir 5'-gliukuronidas, kurie sudaro maždaug 66 % suvartotos dozės. Šie metabolitai yra šalinami su šlapimu.

Maža dalis lamivudino eliminacijos yra susijusi su metabolizmu. Daugiausia lamivudino iš organizmo yra šalinama nepakitusio lamivudino ekskrecijos per inkstus būdu. Vaistinių preparatų sąveikos su lamivudinu dėl metabolizmo tikimybė yra maža, nes tik mažas jo kiekis (5-10 %) yra metabolizuojamas kepenyse.

<u>Sąveika su kitais vaistiniais preparatais</u>

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, nustatyta, kad dolutegraviras netiesiogiai arba silpnai slopina (IC_{50} > 50 μM) citochromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A fermentus, UGT1A1 ar UGT2B7 bei P-gp, *BCRP*, *BSEP* nešiklius, 1B1 tipo organinių anijonų pernašos polipeptidą (angl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, *OATP1B1*), *OATP1B3*, *OCT1*, *MATE2-K*, antrojo tipo su atsparumu įvairiems vaistiniams preparatams susijusį peptidą (angl. *multidrug resistance-associated protein 2*, *MRP2*) ir *MRP4*. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Remiantis šiais duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra pagrindinių fermentų arba nešiklių substratai, farmakokinetines savybes (žr. 4.5 skyrių).

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nėra žmogaus *OATP 1B1*, *OATP 1B3* ar *OCT 1* substratas.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, abakaviras neslopina ir nesužadina CYP izofermentų (išskyrus CYP1A1 ir CYP3A4 (ribotas potencialas), žr. 4.5 skyrių) bei neslopina arba silpnai slopina *OATP1B1*, *OAT1B3*, *OCT1*, *OCT2*, *BCRP* ir P-gp ar *MATE2-K*. Todėl nesitikima, kad abakaviras veiktų vaistinių preparatų, kuriose yra šių fermentų substratai arba pernešamos šių nešiklių, koncentracijas plazmoje.

Abakaviras nebuvo reikšmingai biotransformuojamas veikiant CYP izofermentams. Tyrimų *in vitro* duomenimis, abakaviras nėra *OATP1B1*, *OATP1B3*, *OCT1*, *OCT2*, *OAT1*, *MATE1*, *MATE2-K*, *MRP2* ar *MRP4* substratas, todėl nesitikima, kad vaistiniai preparatai, kurie moduliuoja šiuos nešiklius, veiktų abakaviro koncentracijas plazmoje.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, lamivudinas neslopina ir nesužadina CYP izofermentų (pvz., CYP3A4, CYP2C9 ar CYP2D6) bei neslopina arba silpnai slopina *OATP1B1*, *OAT1B3*, *OCT3*, *BCRP*, P-gp, *MATE1* ar *MATE2-K*. Todėl nesitikima, kad lamivudinas veiktų vaistinių preparatų, kuriose yra šių fermentų substratai arba pernešamos šių nešiklių, koncentracijas plazmoje.

Lamivudinas nebuvo reikšmingai metabolizuojamas veikiant CYP izofermentams.

Eliminacija

Dolutegraviro galutinis pusinės eliminacijos laikas yra ~14 valandų. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, nustatytas išgerto vaistinio preparato klirensas (*CL/F*) iš ŽIV infekuotų pacientų organizmo yra maždaug 1 l/val.

Vidutinis abakaviro pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 1,5 valandos. Veikliosios frakcijos karbovirtritosfato (TF) galutinio pusinės eliminacijos laiko ląstelėje geometrinis vidurkis nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai yra 20,6 valandos. Geriant kartotines 300 mg abakaviro dozes du kartus per parą, abakaviras reikšmingai nesikaupė. Abakaviras eliminuojamas metabolizmo kepenyse ir tolimesnės metabolitų ekskrecijos, daugiausia su šlapimu, būdu. Metabolitai ir nepakitęs abakaviras, pasišalinantys su šlapimu, sudaro maždaug 83 % suvartotos abakaviro dozės. Kita dalis eliminuojama su išmatomis.

Stebėtas lamivudino pusinės eliminacijos laikas yra nuo 18 iki 19 valandų. Pacientams vartojant 300 mg lamivudino dozes vieną kartą per parą, lamivudino TF galutinis pusinės eliminacijos laikas ląstelėje yra nuo 16 iki 19 valandų. Lamivudino vidutinis sisteminis klirensas yra maždaug 0,32 l/val./kg, daugiausia šalinama klirenso per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą būdu (> 70 %). Tyrimai su pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rodo, kad lamivudino eliminaciją veikia inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 30 ml/min., reikia mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Atsitiktinių imčių dozių ribų nustatymo tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotiems tiriamiesiems buvo taikyta monoterapija dolutegraviru (ING111521), parodė greitą ir nuo dozės priklausomą antivirusinį aktyvumą, vartojant 50 mg dozę, vidutinis ŽIV-1 RNR nuokrypis 11-ąją parą buvo 2,5 log_{10}. Toks antivirusinis atsakas buvo palaikomas 3-4 dienas po paskutiniosios dozės išgėrimo 50 mg grupėje.

Farmakokinetika ląstelėje

Karbovirtritosfato (TF) galutinio pusinio eliminacijos laiko ląstelėje geometrinis vidurkis nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo 20,6 valandos, palyginti su 2,6 valandų abakaviro pusinės eliminacijos laiko plazmoje geometriniu vidurkiu. Lamivudino TF galutinis pusinės eliminacijos laikas ląstelėje pailgėjo iki 16-19 valandų, o tai pagrindžia ABC ir 3 TC dozavimą vieną kartą per parą.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas
Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos duomenys buvo gauti, tiriant šias medžiagas atskirai.

Daugiausia dolutegraviro metabolizuojama ir eliminuojama per kepenis. Vienkartinę 50 mg dolutegraviro dozę vartojo 8 tiriamieji, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir 8 atitinkami sveiki suaugę kontrolinės grupės tiriamieji. Nors bendroji dolutegraviro koncentracija plazmoje buvo panaši, buvo stebėtas nesusijungusio dolutegraviro ekspozicijos padidėjimas nuo 1,5 iki 2 kartų tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su sveikais žmonėmis kontrolinėje grupėje. Manoma, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka dolutegraviro farmakokinetinėms savybėms neištirta.

Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse. Buvo tirtos abakaviro farmakokinetinės savybės pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (5-6 balai pagal *Child-Pugh*), suvartojusių vienkartinę 600 mg dozę, organizme. Šie duomenys parodė, kad abakaviro *AUC* padidėjo vidutiniškai 1,89 karto [1,32; 2,70], o pusinės eliminacijos laikas – 1,58 [1,22; 2,04] karto. Dozės rekomendacijų

pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, pateikti negalima dėl žymaus abakaviro ekspozicijos kintamumo.

Duomenys, gauti tiriant pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rodo, kad kepenų funkcijos sutrikimas reikšmingai neveikia lamivudino farmakokinetikos.

Remiantis abakaviro tyrimų duomenimis, Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos duomenys buvo gauti, tiriant šias medžiagas atskirai.

Nepakitusios veikliosios medžiagos klirensas per inkstus sudaro mažą dolutegraviro eliminacijos dalį. Dolutegraviro farmakokinetinių savybių tyrime dalyvavo tiriamieji, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.). Kliniškai reikšmingų farmakokinetinių savybių skirtumų tiriamųjų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.), ir atitinkamų sveikų tiriamųjų grupėse nepastebėta. Dolutegraviro tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta, tačiau ekspozicijos skirtumų nesitikima.

Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse ir maždaug 2 % nepakitusio abakaviro šalinama su šlapimu. Abakaviro farmakokinetinės savybės pacientų, kuriems yra terminalinės stadijos inkstų liga, organizme yra panašios į pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali.

Lamivudino tyrimai rodo, kad dėl klirenso sumažėjimo pacientų, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, plazmoje koncentracijos (*AUC*) yra didesnės.

Remiantis lamivudino tyrimų duomenimis, Triumeq nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min.

Senyvi pacientai
Dolutegraviro farmakokinetikos populiacijoje duomenų analizė, kuriai buvo naudoti ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų duomenys, parodė, kad amžius neturi kliniškai reikšmingo poveikio dolutegraviro ekspozicijai.

Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos duomenys apie vyresnius kaip 65 metų tiriamuosius yra riboti.

Vaikų populiacija
Dolutegraviro plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių farmakokinetinės savybės ŽIV-1 infekuotų 4 savaičių ir vyresnių kūdikių, vaikų ir paauglių iki 18 metų organizme buvo įvertintos dviejų tebevykstančių tyrimų (*IMPAACT* P1093 / ING112578 ir *ODYSSEY* / 201296) metu. Vidutiniai dolutegraviro $AUC_{0\text{-}24h}$ ir C_{24h} rodmenys ŽIV-1 infekuotų vaikų populiacijos tiriamųjų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, organizme buvo panašūs į suaugusiųjų po 50 mg dozės vieną kartą per parą ar 50 mg dozės du kartus per parą vartojimo. Vidutinė C_{max} vaikų populiacijoje yra didesnė, bet padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu, nes saugumo duomenys vaikų populiacijoje ir suaugusiems tiriamiesiems buvo panašūs.

Triumeq plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių farmakokinetinės savybės ŽIV-1 infekuotų, pirmiau negydytų arba jau gydytų jaunesnių kaip 12 metų vaikų organizme buvo tirtos tyrimo (*IMPAACT* 2019) metu. Vidutiniai dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{24h} ir C_{max} rodmenys rekomenduojamas Triumeq plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių dozes vartojančių ŽIV-1 infekuotų vaikų populiacijos pacientų, sveriančių ne mažiau kaip 6 kg, bet mažiau kaip 40 kg, organizme neviršijo ekspozicijos ribų, kurios buvo nustatytos rekomenduojamomis atskirų vaistinių preparatų dozėmis gydytiems suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams.

Yra abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos vaikų ir paauglių organizme duomenys, gauti gydant pagal planus rekomenduojamomis geriamojo tirpalo ir tablečių formų dozėmis. Farmakokinetikos rodmenys yra panašūs į nustatytus suaugusiesiems. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje modeliavimu ir simuliavimu, vartojant Triumeq disperguojamąsias tabletes, prognozuojama abakaviro ir lamivudino ekspozicija ($AUC_{0\text{-}24h}$) nuo 6 kg iki mažiau kaip 25 kg sveriančių vaikų ir paauglių, vartojančių rekomenduojamą dozę, organizme yra numatomose atskirų sudėtyje esančių medžiagų ekspozicijos ribose.

Vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas
Duomenų, kad dažnai pasitaikantis vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas kliniškai reikšminga apimtimi veiktų dolutegraviro farmakokinetines savybes, nėra. Metaanalizės, kuriai buvo naudoti farmakogenominiai pavyzdžiai, surinkti klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu, duomenimis, UGT1A1 (n = 7) genotipą turinčių tiriamųjų organizme dolutegraviras buvo metabolizuojamas silpnai, dolutegraviro klirensas iš organizmo buvo 32 % mažesnis, o *AUC* – 46 % didesnis, palyginti su tiriamųjų, turinčių genotipą, susijusį su normaliu metabolizmu veikiant UGT1A1 (n = 41).

Lytis
FK populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti visi IIb ir III fazės tyrimų su suaugusiaisiais farmakokinetikos duomenys, neparodė kliniškai reikšmingos lyties įtakos dolutegraviro ekspozicijai. Nėra duomenų, kad reikėtų keisti dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino dozę, remiantis lyties įtaka FK parametrams.

Rasė
FK populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti visi IIb ir III fazės tyrimų su suaugusiaisiais farmakokinetikos duomenys, neparodė kliniškai reikšmingos rasės įtakos dolutegraviro ekspozicijai. Pasirodė, kad dolutegraviro farmakokinetinės savybės tiriamųjų japonų, išgėrusių vienkartinę vaistinio preparato dozę, organizme yra panašios į parametrus, nustatytus tiriamiesiems vakariečiams (JAV). Nėra duomenų, kad reikėtų keisti dolutegraviro, abakaviro ar lamivudino dozę, remiantis rasės įtaka FK parametrams.

Kartu esanti hepatito B ar C infekcija
Farmakokinetikos populiacijoje analizė parodė, kad kartu esanti hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingai neveikia dolutegraviro ekspozicijos. Duomenys apie tiriamuosius, kuriems kartu yra hepatito B infekcija, yra riboti (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Duomenų apie dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino derinio poveikį gyvūnams nėra, išskyrus neigiamą žiurkių mikrobranduolių mėginį *in vivo*, kuriuo buvo ištirtas abakaviro ir lamivudino derinio poveikis.

<u>Mutageninis ir kancerogeninis poveikis</u>

Dolutegraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio mėginiuose su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis *in vitro* bei graužikų mikrobranduolių mėginiuose *in vivo*.

Nei abakaviras, nei lamivudinas nesukėlė mutageninio poveikio bakterijų tyrimų metu, bet kaip ir kiti nukleozidų analogai, slopina ląstelių DNR replikaciją žinduolių ląstelių kultūrose *in vitro*, pavyzdžiui, pelės limfomos mėginyje. Abakaviro ir lamivudino derinio tyrimų su žiurkių mikrobranduoliais *in vivo* duomenys buvo neigiami.

Lamivudinas neparodė jokio genotoksinio aktyvumo tyrimuose *in vivo*. Taikant didžiausias abakaviro koncentracijas, *in vitro* ir *in vivo* eksperimentuose nustatyta nedidelė chromosomų pažaidos tikimybė.

Dolutegraviro, abakaviro ir lamivudino derinio kancerogeninio poveikio galimybės netirtos. Dolutegraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio ilgalaikių tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis metu. Ilgalaikio geriamojo vaistinio preparato vartojimo kancerogeninio poveikio tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis duomenimis, lamivudinas neparodė jokio galimo kancerogeninio poveikio. Geriamojo abakaviro vartojimo kancerogeninio poveikio tyrimai su pelėmis ir žiurkėmis parodė piktybinių ir nepiktybinių navikų padažnėjimą. Abiejų rūšių gyvūnų patinėliams pasireiškė preputialinių liaukų, o patelėms – klitorio liaukų piktybiniai navikai, žiurkių patinėliams atsirado skydliaukės piktybinių navikų, o patelėms – kepenų, šlapimo pūslės, limfmazgių ir poodžio piktybinių navikų.

Dauguma šių navikų pasireiškė, vartojant didžiausią 330 mg/kg abakaviro dozę per parą pelėms ir 600 mg/kg dozę per parą žiurkėms, išskyrus preputialinių liaukų navikus, kurie pasireiškė, vartojant 110 mg/kg dozę pelėms. Sisteminė poveikio nesukeliančios koncentracijos ekspozicija pelėms ir žiurkėms buvo nuo 3 iki 7 kartų didesnė už sisteminę ekspoziciją gydomo žmogaus organizme. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma, bet šie duomenys rodo, kad galima klinikinė nauda persveria galimo kancerogeninio poveikio riziką žmogui.

Kartotinių dozių toksinis poveikis

Ilgalaikio kasdieninio gydymo didelėmis dolutegraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas kartotinių girdomų dozių tyrimu su žiurkėmis (iki 26 savaičių) ir beždžionėmis (iki 38 savaičių). Pirmiausia pasireiškė dolutegraviro netoleravimas virškinimo trakte ar jo dirginimas žiurkėmis ir beždžionėmis vartojant tokias dozes, kad sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 38 kartus ir 1,5 karto didesnė už 50 mg dozę vartojančio žmogaus organizme atsirandančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į *AUC*. Kadangi manoma, kad netoleravimas virškinimo trakte (VT) pasireiškia dėl lokalaus vartojamos veikliosios medžiagos poveikio, rodmenys mg/kg ar mg/m^2 tinkamai parodo, kad saugumas yra didesnis už toksiškumą. Netoleravimas VT beždžionėmis pasireiškė vartojant 30 kartų didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/kg žmogui (apskaičiuotą 50 kg kūno masės žmogui) ir vartojant 11 kartų didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/m^2 žmogui, vartojančiam gydomąją 50 mg paros dozę.

Abakaviro toksinio poveikio tyrimai parodė žiurkių ir beždžionių kepenų masės padidėjimą. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma. Nėra klinikinių tyrimų duomenų, kurie rodytų, kad abakaviras yra hepatotoksiškas. Be to, žmogaus organizme nepastebėta abakaviro metabolizmo autoindukcijos ar kitų kepenyse metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolizmo sužadinimo reiškinių.

Buvo stebėta lengva pelių ir žiurkių širdies miokardo degeneracija po abakaviro vartojimo dvejus metus. Sisteminė ekspozicija buvo nuo 7 iki 21 karto didesnė už numatomą sisteminę ekzpoziciją žmogaus organizme. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nenustatyta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su gyvūnais parodė, kad dolutegraviras, lamivudinas ir abakaviras prasiskverbia per placentą.

Žiurkėms nėštumo metu girdant iki 1 000 mg/kg dolutegraviro paros dozes nuo 6 iki 17 veisimosi laikotarpio paros, toksinis poveikis motininei patelei, embriono ir vaisiaus vystymuisi ar teratogeninis poveikis nepasireiškė (50 kartų didesnė ekspozicija už veikiančią gydomąsias dozes vartojančio žmogaus, vartojančio abakaviro ir lamivudino derinį, organizmą, atsižvelgiant į *AUC*).

Triušių patelėms nėštumo metu girdant iki 1 000 mg/kg dolutegraviro paros dozes nuo 6 iki 17 veisimosi laikotarpio paros, toksinis ar teratogeninis poveikis nepasireiškė (0,74 ekspozicijos, kuri veikia žmogų, vartojantį gydomąją 50 mg dozę, kai vartojama kartu su abakaviru ir lamivudinu, atsižvelgiant į *AUC*). Tyrimų su triušiais duomenimis, toksinis poveikis motininei patelei (maisto suvartojimo sumažėjimas, išmatų ar šlapimo nepakankamas kiekis / nebuvimas, kūno masės prieaugio sumažėjimas) buvo stebėtas, vartojant 1 000 mg/kg dozę (0,74 ekspozicijos, kuri veikia žmogų, vartojantį gydomąją 50 mg dozę, kai vartojama kartu su abakaviru ir lamivudinu, atsižvelgiant į *AUC*).

Lamivudinas nesukėlė teratogeninio poveikio tyrimuose su gyvūnais, bet yra požymių, kad padaugėjo triušių embrionų žuvimo veisimosi pradžioje atvejų, esant santykinai mažoms sisteminėms ekspozicijoms, palyginti su tomis, kurios pasiekiamos žmogaus organizme. Panašus poveikis buvo stebėtas žiurkėms, esant labai didelei sisteminei ekspozicijai.

Nustatytas abakaviro toksinis poveikis besivystantiems žiurkių, bet ne triušių embrionui ir vaisiui. Šie duomenys apima vaisiaus kūno masės sumažėjimą, vaisiaus edemą ir skeleto pakitimų / apsigimimų padaugėjimą, žuvimą gimdoje veisimosi laikotarpio pradžioje ir negyvų palikuonių atsivedimą. Dėl šio abakaviro toksinio poveikio embrionui ir vaisiui jokių išvadų apie galimą abakaviro teratogeninį poveikį pateikti negalima.

Su žiurkėmis atlikti vaisingumo tyrimai parodė, kad dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas neveikia patinėlių ir patelių vislumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys
Acesulfamo kalio druska
Krospovidonas
Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas
Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė (mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas)
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Natrio stearilfumaratas
Braškių kremo skonio medžiaga
Sukralozė

Tabletės plėvelė
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Makrogolis
Polivinilo alkoholis (dalinai hidrolizuotas)
Talkas
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Nepermatomi, baltos spalvos DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu su prie polietileno sandariai prilydytu tarpikliu.

Kiekviename buteliuke yra 90 disperguojamųjų tablečių ir sausiklis.

Pakuotėje yra plastikinė dozavimo taurelė, kurioje nuo 15 ml iki 40 ml intervale yra gradavimo po 5 ml žymos.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Disperguojamąją tabletę reikia disperguoti geriamajame vandenyje. Prieš nuryjant, tabletė (-ės) turi visiškai disperguotis dozavimo taurelėje (kuri tiekiama pakuotėje) su 20 ml (jeigu vartojamos 4, 5 arba 6 tabletės) arba 15 ml (jeigu vartojamos 3 tabletės) geriamojo vandens, ir paruoštą vaistą reikia išgerti per 30 minučių nuo paruošimo (žr. 4.2 skyrių ir skyrelį „Žingsnis po žingsnio vartojimo instrukcijos“).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/940/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. rugsėjo 1 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2019 m. birželio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Plėvele dengtos tabletės
GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero, Burgos 09400
Ispanija

arba

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti regsitracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖ (TIK ATSKIRA PAKUOTĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra
50 mg dolutegraviro (natrio druskos pavidalu),
600 mg abakaviro (sulfato pavidalu),
300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Atskirkite pakuotėje esančią budrumo kortelę, kurioje pateikta svarbi saugumo informacija.

ĮSPĖJIMAS

Jeigu atsiranda simptomų, kurie rodo padidėjusio jautrumo reakcijas, NEDELSDAMI kreipkitės į savo gydytoją.

Spauskite čia (pritvirtinta budrumo kortelė)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/940/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletės
dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra
50 mg dolutegraviro (natrio druskos pavidalu),
600 mg abakaviro (sulfato pavidalu),
300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖ (TIK SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – SU MĖLYNU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra
50 mg dolutegraviro (natrio druskos pavidalu),
600 mg abakaviro (sulfato pavidalu),
300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

ĮSPĖJIMAS! Jeigu atsiranda simptomų, kurie rodo padidėjusio jautrumo reakcijas, NEDELSDAMI kreipkitės į savo gydytoją.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/940/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO LANGELIO – SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DALIS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra
50 mg dolutegraviro (natrio druskos pavidalu),
600 mg abakaviro (sulfato pavidalu),
300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Atskirkite pakuotėje esančią budrumo kortelę, kurioje pateikta svarbi saugumo informacija.

ĮSPĖJIMAS

Jeigu atsiranda simptomų, kurie rodo padidėjusio jautrumo reakcijas, NEDELSDAMI kreipkitės į savo gydytoją.

Spausti čia (pritvirtinta budrumo kortelė)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/940/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ 5 mg/60 mg/30 mg disperguojamosios tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg disperguojamosios tabletės
dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 5 mg dolutegraviro (natrio druskos pavidalu), 60 mg abakaviro (sulfato pavidalu), 30 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Disperguojamoji tabletė
90 disperguojamųjų tablečių

Šioje pakuotėje yra dozavimo taurelė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Atskirkite pakuotėje esančią budrumo kortelę, kurioje pateikta svarbi saugumo informacija.

ĮSPĖJIMAS

Jeigu atsiranda simptomų, kurie rodo padidėjusio jautrumo reakcijas, NEDELSDAMI kreipkitės į savo gydytoją.

Spauskite čia (pritvirtinta budrumo kortelė)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/940/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

19. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

20. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ 5 mg/60 mg/30 mg disperguojamosios tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg disperguojamosios tabletės
dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg dolutegraviro (natrio druskos pavidalu), 60 mg abakaviro (sulfato pavidalu), 30 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Disperguojamoji tabletė
90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.
Sausiklio išimti negalima.
Sausiklio negalima nuryti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/940/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

TRIUMEQ TABLEČIŲ IR DISPERGUOJAMŲJŲ TABLEČIŲ PACIENTO BUDRUMO KORTELĖ

1 PUSĖ

SVARBU - PACIENTO BUDRUMO KORTELĖ
Triumeq (dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas) tabletės ir disperguojamosios tabletės
Turėkite šią kortelę su savimi visą laiką

Kadangi Triumeq sudėtyje yra abakaviro, kai kuriems Triumeq vartojantiems pacientams gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija). Ši reakcija **gali kelti pavojų gyvybei,** jeigu gydymas Triumeq bus tęsiamas toliau. **NEDELSDAMI KREIPKITĖS Į SAVO GYDYTOJĄ patarimo, ar reikia nutraukti gydymą Triumeq, jeigu:**

1) Jums pasireiškė odos išbėrimas ARBA
2) Jums atsirado vienas ar daugiau simptomų iš bent DVIEJŲ toliau išvardytų grupių

- karščiavimas;
- dusulys, gerklės skausmas ar kosulys;
- pykinimas ar vėmimas, ar pilvo skausmas;
- sunkus nuovargis ar bendrojo pobūdžio skausmai, ar bendrasis negalavimas.

Jeigu nutraukėte Triumeq vartojimą dėl tokios reakcijos, **DAUGIAU NIEKADA NEGALITE VARTOTI** Triumeq ar jokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro, nes **per keletą valandų** Jums gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujospūdžio sumažėjimas ar ištikti mirtis.

(žr. kitą kortelės pusę)

2 PUSĖ

Turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją, jeigu galvojate, kad Jums pasireiškė padidėjusio jautrumo Triumeq reakcija. Toliau įrašykite savo gydytojo kontaktinius duomenis:

Gydytojas:.....…… Tel. Nr.....……

Jeigu Jūsų gydytojas būtų nepasiekiamas, turite nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos kitur (pvz., į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių).

Bendrosios informacijos apie Triumeq galite kreiptis: .....

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Triumeq ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Triumeq
3. Kaip vartoti Triumeq
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Triumeq
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Triumeq ir kam jis vartojamas

Triumeq yra vaistas, kurio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų ŽIV infekcijai gydyti: abakaviro, lamivudino ir dolutegraviro. Abakaviras ir lamivudinas priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *nukleozidų analogais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI),*grupei, o dolutegraviras priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *integrazės inhibitoriais* (*INI*), grupei.

Triumeq vartojamas **ŽIV (žmogaus imunodeficito virusų) infekcijai** gydyti suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg.

Prieš paskirdamas Jums vartoti Triumeq, Jūsų gydytojas turės ištirti, ar Jūs nesate tam tikro geno, vadinamo HLA-B*5701, nešiotojas. Triumeq negalima vartoti pacientams, kuriems yra nustatytas HLA-B*5701 genas. Pacientams, kurie turi šį geną, yra didelė sunkios padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos atsiradimo rizika, jeigu jie vartos Triumeq (žr. 4 skyriuje skyrelį „Padidėjusio jautrumo reakcijos“).

Triumeq neišgydo ŽIV infekcijos. Vaistas tik sumažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį mažame lygmenyje. Be to, vaistas padidina CD4 ląstelių skaičių kraujyje. CD4 ląstelės yra vienos iš baltųjų kraujo ląstelių, kurios yra svarbios organizmui saugantis nuo infekcijų.

Ne visi žmonės vienodai reaguoja į gydymą Triumeq. Jūsų gydytojas stebės Jūsų gydymo veiksmingumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Triumeq

Triumeq vartoti draudžiama
- jeigu yra **alergija** (*padidėjęs jautrumas*) dolutegravirui, abakavirui (ar kokiam nors kitam vaistui, kurio sudėtyje yra abakaviro) ar lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
  Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas 4 skyriuje.

- jeigu vartojate kitą vaistą, kuris vadinamas **fampridinu** (dar vadinamas dalfampridinu, kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti).
  → Jeigu galvojate, kad yra tokių aplinkybių, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

SVARBU — Padidėjusio jautrumo reakcijos

Triumeq sudėtyje yra abakaviro ir dolutegraviro. Abi šios veikliosios medžiagos gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija, Jums jokiomis aplinkybėmis negalima vartoti abakaviro ar vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro: tai gali kelti pavojų gyvybei.

Turite atidžiai perskaityti visą informaciją 4 skyriuje skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“.

Triumeq pakuotėje yra **budrumo kortelė**, kad primintų Jums ir medicininiam personalui apie padidėjusį jautrumą. **Atskirkite šią kortelę ir visada turėkite ją su savimi**.

Būkite ypač atsargūs vartodami Triumeq

Kai kuriems Triumeq vartojantiems ar kitokiais vaistų deriniais nuo ŽIV gydomiems žmonėms sunkaus šalutinio poveikio atsiradimo rizika yra didesnė nei kitiems žmonėms. Turite žinoti apie tokią papildomą riziką:
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia kepenų liga;
- jeigu kada nors sirgote **kepenų liga,** įskaitant hepatitą B ar C (jeigu esate užsikrėtę hepatito B infekcija, nenutraukite Triumeq vartojimo nepasitarę su savo gydytoju, nes hepatitas gali atsinaujinti);
- jeigu yra sutrikusi inkstų veikla.
  → **Jeigu yra tokių aplinkybių, apie tai pasakykite savo gydytojui, prieš vartodami Triumeq.** Vartojant šį vaistą, Jums gali tekti papildomai pasitikrinti, įskaitant kraujo tyrimus. Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

<u>Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos</u>
Net pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno, gali vis tiek pasireikšti **padidėjusio jautrumo reakcija** (sunki alerginė reakcija).
→ **Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.**

<u>Širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika</u>
Paneigti, kad abakaviras gali didinti širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, negalima.
→ **Pasakykite savo gydytojui,** jeigu yra sutrikusi Jūsų širdies ir kraujagyslių veikla, rūkote ar sergate kitomis ligomis, kurios gali didinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, pavyzdžiui: yra padidėjęs kraujospūdis, sergate cukriniu diabetu. Nenutraukite Triumeq vartojimo, išskyrus atvejus, kai taip elgtis nurodo Jūsų gydytojas.

<u>Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų</u>
Kai kuriems vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms pasireiškė kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Tokios būklės yra:
- infekcinės ligos ir uždegimo simptomai;
- sąnarių skausmas, sąnarių sustingimas ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte stebėti, ar jų neatsiranda, vartojant Triumeq.
→ **Perskaitykite informaciją 4 skyriuje skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“.**

Vaikams
Šis vaistas neskiriamas vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg, nes šio vaisto sudėtyje esančių medžiagų dozių koreguoti, atsižvelgiant į vaiko kūno masę, negalima.

Kiti vaistai ir Triumeq
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote ar planuojate vartoti kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Triumeq draudžiama vartoti su išvardytais vaistais:
- fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu), kuris vartojamas **išsėtinei sklerozei** gydyti.

Kai kurie vaistai gali keisti Triumeq veikimą arba didinti šalutinio poveikio atsiradimo galimybę. Be to, Triumeq gali keisti kitų vaistų veikimą.
Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate kurį nors vaistą, *įrašytą šiame sąraše*:
- metforminas (vartojamas **cukriniam diabetui** gydyti);
- vaistai, vadinami **antacidais** (vartojami **nevirškinimui** ir **rėmeniui** gydyti). **Nevartokite antacidų** 6 valandas iki Triumeq vartojimo arba mažiausiai 2 valandas po Triumeq pavartojimo (*taip pat žr. 3 skyrių*);
- papildai arba multivitaminai, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio. **Jeigu Triumeq vartojate kartu su maistu**, papildų arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galite išgerti tuo pačiu laiku, kaip ir Triumeq. **Jeigu Triumeq vartojate ne su maistu, nevartokite papildų ar multivitaminų, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio,** 6 valandas iki Triumeq vartojimo arba mažiausiai 2 valandas po Triumeq pavartojimo (*taip pat žr. 3 skyrių*);
- emtricitabinas, etravirinas, efavirenzas, nevirapinas ar tipranaviras / ritonaviras (vartojami **ŽIV infekcijai** gydyti);
- vaistai (dažniausiai skysčiai), kurių sudėtyje yra sorbitolio ar kitokių cukraus alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio), jeigu vartojama reguliariai;
- kiti vaistai, kurių sudėtyje yra lamivudino (vartojami **ŽIV infekcijai ar hepatito B infekcijai** gydyti);
- kladribinas (vartojamas **plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti);
- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei [TBC] ir kitoms **bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti);
- trimetoprimas / sulfametoksazolas (antibakterinis vaistas, vartojamas **bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti);
- fenitoinas ir fenobarbitalis (vartojami **epilepsijai** gydyti);
- okskarbazepinas ir karbamazepinas (vartojami **epilepsijai** arba **bipoliniam sutrikimui** gydyti);
- **jonažolių** (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai, kurie vartojami **depresijai** gydyti);
- **metadonas** (vartojamas kaip **heroino pakaitalas).** Abakaviras greitina metadono šalinimą iš organizmo. Jeigu vartojate metadoną, būsite tikrinami, ar neatsiranda nutraukimo simptomų. Gali tekti keisti metadono dozę;
- **riociguatas**, kuriuo gydomas **padidėjęs kraujospūdis kraujagyslėse** (plaučių arterijose), kuriomis kraujas iš širdies pernešamas į plaučius. Jūsų gydytojas gali sumažinti Jums skiriamą riociguato dozę, nes abakaviras gali didinti riociguato koncentracijas kraujyje.

→ **Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vartojate kurį nors iš išvardytų vaistų. Jūsų gydytojas gali nuspręsti keisti Jums skirtą vaisto dozę arba skirti Jums papildomas patikras.

Nėštumas
Jeigu esate arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti,
→ **pasikalbėkite su savo gydytoju** apie gydymo Triumeq riziką ir naudą.

Jeigu pastojote arba planuojate pastoti, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Gydytojas peržiūrės Jūsų gydymą. Triumeq vartojimo nutraukti nepasitarus su savo gydytoju negalima, nes tai gali pakenkti Jums ir Jūsų dar negimusiam vaikui.

Žindymo laikotarpis
Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Be to, nedidelis Triumeq sudėtyje esančių medžiagų kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su** gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Triumeq gali sukelti svaigulį ir kitą šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti budrumas.
→ **Negalima vairuoti ar valdyti mechanizmų** tol, kol neįsitikinote, kad Jūsų budrumas nepaveiktas.

Triumeq sudėtyje yra natrio
Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Triumeq

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

- **Įprastinė dozė yra viena tabletė vieną kartą per parą**

Nurykite tabletę užsigerdami nedideliu vandens kiekiu. Triumeq galima išgerti su maistu ar be maisto.

Vartojimas vaikams ir paaugliams
Vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, galima vartoti suaugusiųjų dozę – po vieną tabletę vieną kartą per parą.
Jeigu kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg, Triumeq plėvele dengtų tablečių vartoti negalima, nes jų sudėtyje esančių medžiagų dozių keisti, atsižvelgiant į kūno masę, negalima. Gydytojui teks Jums skirti Triumeq disperguojamąsias tabletes arba kiekvieną veikliąją medžiagą atskirai.

Tiekiamos Triumeq plėvele dengtos tabletės ir disperguojamosios tabletės. Plėvele dengtos tabletės ir disperguojamosios tabletės nėra identiškos. Todėl neturite plėvele dengtų tablečių pakeisti disperguojamosiomis tabletėmis prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Negalima vartoti antacidinių vaistų 6 valandas iki Triumeq vartojimo arba mažiausiai 2 valandas po vaisto pavartojimo. Kitus rūgštingumą mažinančius vaistus, pavyzdžiui, ranitidiną ir omeprazolą, galima vartoti kartu su Triumeq.
→ Daugiau patarimų apie tai, kaip vartoti antacidinius vaistus kartu su Triumeq, klauskite savo gydytojo.

Jeigu Triumeq vartojate kartu su maistu, papildais arba multivitaminais, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galite išgerti tuo pačiu laiku, kaip ir Triumeq. **Jeigu Triumeq vartojate ne su maistu,** nevartokite papildų ir multivitaminų, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, 6 valandas iki Triumeq vartojimo arba mažiausiai 2 valandas po vaisto vartojimo.
→ Daugiau patarimų apie tai, kaip kartu su Triumeq vartoti papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, klauskite savo gydytojo.

Ką daryti pavartojus per didelę Triumeq dozę
Jeigu išgėrėte per daug Triumeq tablečių, **patarimo kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką**. Jeigu įmanoma, parodykite jam Triumeq pakuotę.

Pamiršus pavartoti Triumeq
Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Bet jeigu per 4 valandas turite išgerti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Toliau vartokite vaistą kaip anksčiau.

→ **Negalima vartoti dvigubos dozės,** norint kompensuoti praleistą dozę.

Nutraukus Triumeq vartojimą
Jeigu dėl kokių nors priežasčių nutraukėte Triumeq vartojimą, ypač, jeigu nutraukėte dėl to, kad galvojote, jog pasireiškė šalutinis poveikis, arba dėl kitos ligos:

→ **prieš atnaujindami šio vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju**. Jūsų gydytojas ištirs, ar simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojas galvos, kad galėjo būti padidėjusio jautrumo reakcija, **Jums bus pasakyta daugiau niekada nevartoti Triumeq ar kokių nors kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro arba dolutegraviro**. Svarbu, kad vykdytumėte šiuos nurodymus.

Jeigu Jūsų gydytojas patars Jums atnaujinti Triumeq vartojimą, Jūsų gali paprašyti pirmąsias dozes išgerti aplinkoje, kurioje prireikus, būtų galima nedelsiant suteikti medicininę pagalbą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydantis nuo ŽIV, sunku pasakyti, ar simptomas pasireiškia dėl Triumeq ar kitų vaistų, kuriuos vartojate, šalutinio poveikio, ar tai yra pačios ŽIV ligos poveikis. **Labai svarbu, kad apie bet kokius Jūsų sveikatos pokyčius pasakytumėte savo gydytojui**.

Abakaviras gali sukelti padidėjusio jautrumo reakciją (sunkią alerginę reakciją), ypač žmonėms, kurie turi tam tikrą geną, vadinamą HLA-B*5701. **Padidėjusio jautrumo reakcija**, kuri aprašyta šiame pakuotės lapelyje skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“, vis tiek gali pasireikšti net pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno. **Labai svarbu, kad perskaitytumėte ir suprastumėte informaciją apie šią sunkią reakciją**.

Be toliau aprašytojo Triumeq šalutinio poveikio gydymo vaistų deriniais nuo ŽIV metu gali pasireikšti kitos būklės.

→ Labai svarbu, kad perskaitytumėte šiame skyriuje skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ esančią informaciją.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Triumeq sudėtyje yra abakaviro ir dolutegraviro. Abi šios veikliosios medžiagos gali sukelti sunkią alerginę reakciją, vadinamą padidėjusio jautrumo reakcija.

Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau pasireiškė žmonėms, vartojantiems vaistus, kurių sudėtyje yra abakaviro.

Kam pasireiškia tokios reakcijos?

Bet kuriam Triumeq vartojančiam žmogui gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei, jeigu gydymas Triumeq būtų tęsiamas.

Jums gali būti didesnė tokios reakcijos atsiradimo tikimybė, jeigu turite geną, vadinamą HLA-B*5701 (bet reakcija gali pasireikšti ir tuo atveju, kai tokio geno nėra). Prieš skiriant gydymą Triumeq, turite

būti ištirti, ar esate šio geno nešiotojai. Jeigu jau žinote, kad esate šio geno nešiotojas, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Kokie simptomai pasireiškia?

Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra:
- **karščiavimas** (aukšta kūno temperatūra) ir **odos bėrimas.**

Kiti dažnai pasireiškiantys simptomai yra:
- **pykinimas** (šleikštulys), vėmimas, viduriavimas, pilvo (skrandžio) skausmas, sunkus nuovargis.

Kiti simptomai yra:
- sąnarių ar raumenų skausmai, kaklo patinimas, dusulys, gerklės skausmas, kosulys, protarpinis galvos skausmas, akies uždegimas (konjunktyvitas), burnos opos, kraujospūdžio sumažėjimas, rankų ar pėdų dilgčiojimas ar nutirpimas.

Kada pasireiškia tokios reakcijos?

Padidėjusio jautrumo reakcijų gali atsirasti bet kuriuo gydymo Triumeq laikotarpiu, bet jų tikimybė yra didesnė per pirmąsias 6 gydymo savaites.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją:
1 jeigu pasireiškė odos išbėrimas ARBA
2 jeigu pasireiškė ne mažiau kaip 2 toliau išvardytų grupių simptomai:
- **karščiavimas;**
- **dusulys, gerklės skausmas ar kosulys;**
- **pykinimas ar vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas;**
- **sunkus nuovargis arba diegliai ir skausmai, arba bloga bendra savijauta.**

Jūsų gydytojas gali patarti nutraukti Triumeq vartojimą.

Jeigu nutraukėte Triumeq vartojimą

Jeigu nutraukėte Triumeq vartojimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijos, **Jums daugiau NIEKADA NEGALIMA vartoti Triumeq ar jokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro.** Jeigu vartotumėte, per keletą valandų gali pavojingai sumažėti Jūsų kraujospūdis ir dėl to Jus gali ištikti mirtis. Jums daugiau niekada nebus galima vartoti ir vaistų, kurių sudėtyje yra dolutegraviro.

Jeigu nutraukėte Triumeq vartojimą dėl kokios nors kitos priežasties, ypač jeigu galvojote, kad pasireiškė šalutinis poveikis, ar dėl kitos ligos,

→ **apie tai pasakykite gydytojui prieš atnaujindami vartojimą.**
Jūsų gydytojas nustatys, ar Jums pasireiškę simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu Jūsų gydytojas galvoja, kad simptomai buvo susiję, **Jums bus patarta daugiau niekada nevartoti Triumeq ar jokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro**. Be to, Jums bus patarta daugiau niekada nevartoti ir vaistų, kurių sudėtyje yra dolutegraviro. Svarbu, kad laikytumėtės šių nurodymų.

Kartais padidėjusio jautrumo reakcijų atsirado žmonėms, kurie vėl pradėjo vartoti vaistus, kurių sudėtyje yra abakaviro, nors prieš nutraukiant vaisto vartojimą, buvo pasireiškęs tik vienas budrumo kortelėje įrašytas simptomas.

Labai retais atvejais pacientams, kurie anksčiau vartojo vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro, ir nepatyrė jokių padidėjusio jautrumo reakcijų simptomų, padidėjusio jautrumo reakcijų atsirado, kai jie vėl pradėjo vartoti tokius vaistus.

Jeigu Jūsų gydytojas nurodo, kad galite atnaujinti Triumeq vartojimą, Jūsų gali paprašyti išgerti pirmąsias dozes aplinkoje, kurioje prireikus, Jums būtų galima nedelsiant suteikti medicininę pagalbą.

Jeigu Jūsų jautrumas Triumeq yra padidėjęs, visas Jums likusias nesuvartotas Triumeq tabletes grąžinkite saugiam sunaikinimui. Kaip tai padaryti, klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

Triumeq pakuotėje yra **budrumo kortelė**, kad primintų Jums ir medicininiam personalui apie padidėjusio jautrumo reakcijas. **Atskirkite šią kortelę ir visada turėkite su savimi**.

Labai dažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**:
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- miego sutrikimas (*nemiga*);
- energijos trūkumas (*nuovargis*).

Dažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**:
- padidėjusio jautrumo reakcija (žr. pirmiau šiame skyriuje esantį skyrelį „Padidėjusio jautrumo reakcijos“);
- apetito nebuvimas;
- išbėrimas;
- *niežėjimas*;
- vėmimas;
- skrandžio (*pilvo*) skausmas;
- diskomfortas skrandyje (*pilve*);
- kūno masės padidėjimas;
- nevirškinimas;
- pilvo pūtimas (*dujų kaupimasis virškinimo trakte*);
- galvos svaigimas;
- nenormalūs sapnai;
- košmarai;
- depresija (gilaus liūdesio ir bevertiškumo pojūtis);
- nerimas;
- nuovargis;
- mieguistumas;
- karščiavimas (*aukšta kūno temperatūra*);
- kosulys;
- nosies dirginimas ir sloga;
- plaukų slinkimas;
- raumenų skausmas ir diskomfortas;
- sąnarių skausmas;
- silpnumo jutimas;
- bendrasis negalavimas.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:
- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas;
- raumenyse gaminamų fermentų (*kreatinfosfokinazės*) aktyvumo padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**:
- kepenų uždegimas (*hepatitas*);
- mintys apie savižudybę arba savižudiškas elgesys (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai);

- panikos priepuolis.

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:
- kraujo krešėjime dalyvaujančių ląstelių kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*) arba mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*neutropenija*);
- cukraus (gliukozės) koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- trigliceridų (riebiųjų medžiagų rūšis) koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų**:
- kasos uždegimas (*pankreatitas*);
- raumenų audinio irimas;
- kepenų nepakankamumas (požymiai gali būti odos ir akies baltymo pageltimas arba neįprastai tamsus šlapimas)
- savižudybė (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai).

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei turite kokių nors psichinės sveikatos sutrikimų (taip pat žr. anksčiau nurodytus kitus psichinės sveikatos sutrikimus).

Retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:
- bilirubino koncentracijos (kepenų funkcijos tyrimo rodmuo) Jūsų kraujyje padidėjimas;
- fermento, vadinamo *amilaze*, aktyvumo padidėjimas.

Labai retas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų**:
- nutirpimas, odos dilgčiojimas (dilgčiojimas ir dygsėjimas);
- galūnių silpnumo pojūtis;
- odos išbėrimas, dėl kurio gali formuotis pūslės, arba į mažus taikinius panašus išbėrimas (centre esančią tamsią dėmę supa šviesesnė sritis, kurios kraštą supa tamsus žiedas) (daugiaformė eritema);
- išplitęs išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi, ypač aplink burną, nosį, akis ir lytinius organus (Stivenso-Džonsono (*Stevens–Johnson)* sindromas), o sunkesniais atvejais oda gali nusilupti nuo daugiau kaip 30 % kūno paviršiaus (toksinė epidermio nekrolizė);
- pieno rūgšties acidozė (padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje).

Labai retas šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:
- kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti naujas raudonąsias kraujo ląsteles (*gryna eritropoezės ląstelių aplazija*).

Dažnis nežinomas
Negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis:
- sutrikimas, kuriam esant, negali tinkamai susiformuoti raudonosios kraujo ląstelės (*sideroblastinė anemija*).

Jeigu pasireiškė koks nors šalutinis poveikis (net jeigu jis nenurodytas šiame pakuotės lapelyje)
→ **apie tai pasakykite savo gydytojui**.

Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais

Gydymas vaistų deriniais, pavyzdžiui, Triumeq, gali sukelti kitas būkles, galinčias atsirasti gydymo nuo ŽIV metu.

Infekcinės ligos ir uždegimo simptomai

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija arba kurie serga *AIDS*, imuninė sistema yra nusilpusi ir jiems yra didesnė tikimybė, kad sąlyginiai patogeniniai mikroorganizmai sukels sunkias infekcines ligas (*oportunistinės infekcijos*). Tokios infekcijos gali būti „nebylios“ ir nusilpusi imuninė sistema jų gali neaptikti prieš pradedant gydymą. Pradėjus gydymą, imuninė sistema sustiprėja ir pradeda kovoti prieš infekciją, o dėl to pasireiškia infekcijos ar uždegimo simptomai. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra **karščiavimas** kartu su kai kuriais iš toliau nurodytų simptomų:

- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais sustiprėjus imuninei sistemai, ji pradeda taip pat kovoti prieš sveikus organizmo audinius (*autoimuniniai sutrikimai*). Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti, praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Gali pasireikšti tokie simptomai:

- dažno ar neritmiško širdies plakimo jutimas (*palpitacijos*) arba drebulys;
- pernelyg didelis neramumas ir judėjimas (*hiperaktyvumas*);
- silpnumas**,** kuris iš pradžių atsiranda rankose ir kojose, vėliau išplinta į liemenį**.**

Jeigu Jums pasireiškė kokie nors infekcinės ligos ir uždegimo simptomai arba pastebėjote kurį nors iš pirmiau išvardytų simptomų:

→ **nedelsdami pasakykite savo gydytojui**. Be savo gydytojo nurodymo negerkite jokių kitų vaistų infekcinei ligai gydyti.

Sąnarių skausmas, sustingimas ir kaulų sutrikimai

Kai kuriems vaistų deriniais nuo ŽIV gydomiems žmonėms pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Esant šiai būklei, žūsta dalis kaulinio audinio, nes sumažėja kaulo aprūpinimas krauju. Ši būklė žmonėms gali atsirasti greičiau:

- jeigu jie vaistų deriniais gydomi ilgą laiką;
- jeigu jie kartu vartoja vaistų, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu jie geria alkoholį;
- jeigu jų imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu jie turi antsvorio.

Osteonekrozės požymiai yra:

- sąnarių sustingimas;
- diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- sunkumas judėti.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų:

→ **apie tai pasakykite savo gydytojui**.

Poveikis kūno masei bei lipidų ir gliukozės koncentracijoms kraujyje

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos ir gyvenimo būdo pagerėjimu, o kartais – su pačiais vaistais ŽIV gydyti. Gydytojas ištirs Jus dėl šių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Triumeq

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Triumeq sudėtis
- Veikliosios medžiagos yra dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas. Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg dolutegraviro atitinkantis dolutegraviro natrio druskos kiekis, 600 mg abakaviro (sulfato pavidalu) ir 300 mg lamivudino.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė, povidonas (K29/32), karboksimetilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas, polivinilo alkoholis (dalinai hidrolizuotas), titano dioksidas, makrogolis / PEG, talkas, juodasis geležies oksidas ir raudonasis geležies oksidas.
- Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Triumeq išvaizda ir kiekis pakuotėje
Triumeq plėvele dengtos tabletės yra purpurinės spalvos, abipus išgaubtos, ovalo formos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižyta „572 Tri”.
Plėvele dengtos tabletės tiekiamos buteliukuose, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių.
Buteliuke yra drėgmę sugeriantis sausiklis. Atidarę buteliuką, sausiklį ir toliau laikykite buteliuke, jo išimti negalima.
Be to, tiekiamos sudėtinės pakuotės, kuriose yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 pakuotės po 30 plėvele dengtų tablečių).
Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg disperguojamosios tabletės
dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Triumeq ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Triumeq
3. Kaip vartoti Triumeq
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Triumeq
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Triumeq ir kam jis vartojamas

Triumeq yra vaistas, kurio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų ŽIV infekcijai gydyti: abakaviro, lamivudino ir dolutegraviro. Abakaviras ir lamivudinas priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *nukleozidų analogais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI),* grupei, o dolutegraviras priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *integrazės inhibitoriais* (*INI*), grupei.

Triumeq vartojamas **ŽIV (žmogaus imunodeficito virusų) infekcijai** gydyti 3 mėnesių ir vyresniems kūdikiams bei vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 6 kg, bet mažesnė kaip 25 kg.

Prieš paskirdamas vaikui, kuriuo rūpinatės, vartoti Triumeq, Jūsų gydytojas turės ištirti, ar vaikas nėra tam tikro geno, vadinamo HLA-B*5701, nešiotojas. Triumeq negalima vartoti pacientams, kuriems yra nustatytas HLA-B*5701 genas. Pacientams, kurie turi šį geną, yra didelė sunkios padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos atsiradimo rizika, jeigu jie vartos Triumeq (žr. 4 skyriuje skyrelį „Padidėjusio jautrumo reakcijos“).

Triumeq neišgydo ŽIV infekcijos. Vaistas tik sumažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį mažame lygmenyje. Be to, vaistas padidina CD4 ląstelių skaičių kraujyje. CD4 ląstelės yra vienos iš baltųjų kraujo ląstelių, kurios yra svarbios organizmui saugantis nuo infekcijų.

Ne visi žmonės vienodai reaguoja į gydymą Triumeq. Jūsų gydytojas stebės vaiko gydymo veiksmingumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Triumeq

Triumeq vartoti draudžiama
- jeigu vaikui, kuriuo rūpinatės, yra **alergija** (*padidėjęs jautrumas*) dolutegravirui, abakavirui (ar kokiam nors kitam vaistui, kurio sudėtyje yra abakaviro) ar lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
  Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas 4 skyriuje.

- jeigu vaikas, kuriuo rūpinatės, vartoja kitą vaistą, kuris vadinamas **fampridinu** (dar vadinamas dalfampridinu, kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti).

→ Jeigu galvojate, kad kuri nors šių aplinkybių tinka vaikui, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

SVARBU — Padidėjusio jautrumo reakcijos

Triumeq sudėtyje yra abakaviro ir dolutegraviro. Abi šios veikliosios medžiagos gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu vaikui, kuriuo rūpinatės, pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija, jam jokiomis aplinkybėmis negalima vartoti abakaviro ar vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro: tai gali kelti pavojų gyvybei.

Turite atidžiai perskaityti visą informaciją 4 skyriuje skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“.

Triumeq pakuotėje yra **budrumo kortelė**, kad primintų Jums ir medicininiam personalui apie padidėjusį jautrumą. **Atskirkite šią kortelę ir visada turėkite ją su savimi**.

Būkite ypač atsargūs vartodami Triumeq

Kai kuriems Triumeq vartojantiems ar kitokiais vaistų deriniais nuo ŽIV gydomiems žmonėms sunkaus šalutinio poveikio atsiradimo rizika yra didesnė nei kitiems žmonėms. Turite žinoti apie tokią papildomą riziką:

- jeigu vaikas, kuriuo rūpinatės, serga vidutinio sunkumo ar sunkia kepenų liga;
- jeigu vaikas, kuriuo rūpinatės, kada nors sirgo **kepenų liga,** įskaitant hepatitą B ar C (jeigu vaikas yra užsikrėtęs hepatito B infekcija, negalima nutraukti Triumeq vartojimo nepasitarus su gydytoju, nes hepatitas gali atsinaujinti);
- jeigu yra sutrikusi vaiko, kuriuo rūpinatės, inkstų veikla.

  → **Jeigu kuri nors šių aplinkybių tinka vaikui, apie tai pasakykite gydytojui, prieš vaikui vartojant Triumeq.** Vartojant šį vaistą, vaiką gali tekti papildomai patikrinti, įskaitant kraujo tyrimus. Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

<u>Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos</u>
Net pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno, gali vis tiek pasireikšti **padidėjusio jautrumo reakcija** (sunki alerginė reakcija).

→ **Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.**

<u>Širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika</u>
Paneigti, kad abakaviras gali didinti širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, negalima.

→ **Pasakykite gydytojui,** jeigu yra sutrikusi vaiko, kuriuo rūpinatės, širdies ir kraujagyslių veikla, jeigu jis rūko ar serga kitomis ligomis, kurios gali didinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, pavyzdžiui: yra padidėjęs kraujospūdis arba serga cukriniu diabetu. Triumeq vartojimo nutraukti negalima, išskyrus atvejus, kai taip elgtis nurodo Jūsų gydytojas.

<u>Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų</u>
Kai kuriems vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms pasireiškė kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Tokios būklės yra:

- infekcinės ligos ir uždegimo simptomai;
- sąnarių skausmas, sąnarių sustingimas ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte stebėti, ar jų neatsiranda, vartojant Triumeq.

→ **Perskaitykite informaciją 4 skyriuje skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“.**

Vaikams
Triumeq negalima vartoti vaikams, jaunesniems kaip 3 mėnesių amžiaus, ar kurių kūno masė yra mažesnė kaip 6 kg, nes mažesnės šio vaisto dozės šiose pacientų grupėse nebuvo tirtos.

Vaikai turi **laikytis apsilankymų pas gydytoją plano** (*daugiau informacijos žr. 3 skyriuje „Kaip vartoti Triumeq“*).

Kiti vaistai ir Triumeq
Jeigu vaikas, kuriuo rūpinatės, vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Kai kurie vaistai gali keisti Triumeq veikimą arba didinti šalutinio poveikio atsiradimo galimybę. Be to, Triumeq gali keisti kitų vaistų veikimą.
Pasakykite gydytojui, jeigu vartojamas kuris nors vaistas, *įrašytas šiame sąraše*:

- metforminas (**cukriniam diabetui** gydyti);
- **antacidai** (**nevirškinimui** ir **rėmeniui** gydyti)**. Negalima vartoti antacidų** 6 valandas iki Triumeq vartojimo arba mažiausiai 2 valandas po Triumeq pavartojimo (*taip pat žr. 3 skyrių*);
- papildai arba multivitaminai, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio. **Triumeq vartojant kartu su maistu**, papildų arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku, kaip ir Triumeq. **Triumeq vartojant ne su maistu, negalima vartoti papildų ar multivitaminų, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio,** 6 valandas iki Triumeq vartojimo arba mažiausiai 2 valandas po Triumeq pavartojimo (*taip pat žr. 3 skyrių*);
- emtricitabinas, etravirinas, efavirenzas, nevirapinas ar tipranaviras / ritonaviras (**ŽIV infekcijai** gydyti);
- vaistai (dažniausiai skysčiai), kurių sudėtyje yra sorbitolio ar kitokių cukraus alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio), jeigu vartojama reguliariai;
- kiti vaistai, kurių sudėtyje yra lamivudino (**ŽIV infekcijai ar hepatito B infekcijai** gydyti);
- kladribinas (**plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti);
- rifampicinas (tuberkuliozei [TBC] ir kitoms **bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti);
- trimetoprimas / sulfametoksazolas (antibakterinis vaistas, vartojamas **bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti);
- fenitoinas ir fenobarbitalis (**epilepsijai** gydyti);
- okskarbazepinas ir karbamazepinas (**epilepsijai** arba **bipoliniam sutrikimui** gydyti);
- **jonažolių** (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai, kurie vartojami **depresijai** gydyti);
- **metadonas** (vartojamas kaip **heroino pakaitalas).** Abakaviras greitina metadono šalinimą iš organizmo. Vartojant metadoną, bus tikrinama, ar neatsiranda nutraukimo simptomų. Gali tekti keisti metadono dozę;
- **riociguatas**, kuriuo gydomas **padidėjęs kraujospūdis kraujagyslėse** (plaučių arterijose), kuriomis kraujas iš širdies pernešamas į plaučius. Gydytojas gali sumažinti Jums skiriamą riociguato dozę, nes abakaviras gali didinti riociguato koncentraciją kraujyje.

→ **Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vaikas, kuriuo rūpinatės, vartoja kurį nors iš išvardytų vaistų. Jūsų gydytojas gali nuspręsti keisti vaikui skirtą vaisto dozę arba vaikui skirti papildomas patikras.

Nėštumas
Nėščios arba galvojančios, kad galbūt yra nėščios, arba planuojančios pastoti pacientės,
→ **turi pasikalbėti su savo gydytoju** apie gydymo Triumeq riziką ir naudą.

Jeigu pastojote arba planuojate pastoti, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Gydytojas peržiūrės Jūsų gydymą. Triumeq vartojimo nutraukti nepasitarus su savo gydytoju negalima, nes tai gali pakenkti Jums ir Jūsų dar negimusiam vaikui.

Žindymo laikotarpis
Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Be to, nedidelis Triumeq sudėtyje esančių medžiagų kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.
Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su** gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Triumeq gali sukelti svaigulį ir kitą šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti budrumas.
→ **Negalima vairuoti ar valdyti mechanizmų** tol, kol neįsitikinote, kad Jūsų budrumas nepaveiktas.

Triumeq sudėtyje yra natrio
Šio vaisto disperguojamoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Triumeq

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas, priklausomai nuo vaiko kūno masės, nuspręs, kokios Triumeq dozės reikia vaikui, kuriuo rūpinatės.

Jeigu kūdikis, kuriuo rūpinatės, yra jaunesnis kaip 3 mėnesių arba vaiko, kuriuo rūpinatės, kūno masė yra mažesnė kaip 6 kg, Triumeq vartoti tokiam vaikui netinka, nes nežinomi Triumeq saugumas ir veiksmingumas. Vaikui gydytojas turėtų skirti atskirus sudėtyje esančių medžiagų vaistus.

Triumeq galima vartoti **valgant arba be maisto.**

Disperguojamąsias tabletes reikia disperguoti geriamajame vandenyje. Prieš nuryjant, tabletės turi visiškai disperguotis dozavimo taurelėje (kuri tiekiama pakuotėje). Tablečių negalima kramtyti, pjaustyti ar smulkinti. Jei Jūsų prižiūrimas vaikas nesugeba gerti iš pakuotėje esančios dozavimo taurelės, vaistui sugirdyti gali prireikti geriamojo švirkšto. Pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu.

Vaikui priaugus svorio, Triumeq **dozę vaikams** reikia keisti.
→ Todėl svarbu, kad vaikai **laikytųsi apsilankymų pas gydytoją plano.**

Tiekiamos Triumeq plėvele dengtos tabletės ir disperguojamosios tabletės. Plėvele dengtos tabletės ir disperguojamosios tabletės nėra identiškos. Todėl neturėtumėte plėvele dengtų tablečių pakeisti disperguojamosiomis tabletėmis prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Negalima vartoti antacidinių vaistų 6 valandas iki Triumeq vartojimo arba mažiausiai 2 valandas po vaisto pavartojimo. Kitus rūgštingumą mažinančius vaistus, pavyzdžiui, ranitidiną ir omeprazolą, galima vartoti kartu su Triumeq.
→ Daugiau patarimų apie tai, kaip vartoti antacidinius vaistus kartu su Triumeq, klauskite savo gydytojo.

Jeigu Triumeq vartojamas kartu su maistu, papildais arba multivitaminais, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku, kaip ir Triumeq. **Jeigu Triumeq vartojamas ne su maistu,** negalima vartoti papildų ir multivitaminų, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, 6 valandas iki Triumeq vartojimo arba mažiausiai 2 valandas po vaisto vartojimo.

→ Daugiau patarimų apie tai, kaip kartu su Triumeq vartoti papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, klauskite savo gydytojo.

Ką daryti pavartojus per didelę Triumeq dozę
Sugirdę per daug Triumeq tablečių, **patarimo kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką**. Jeigu įmanoma, parodykite jam Triumeq pakuotę.

Pamiršus pavartoti Triumeq
Jeigu praleidote vaisto dozę, sugirdykite ją, kai tik prisiminsite. Bet jeigu per 4 valandas reikia išgerti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę sugirdykite įprastu laiku. Toliau tęskite vaiko gydymą taip, kaip anksčiau.

→ **Negalima vartoti dvigubos dozės,** norint kompensuoti praleistą dozę.

Nutraukus Triumeq vartojimą
Jeigu dėl kokių nors priežasčių nutraukėte vaiko gydymą Triumeq, ypač, jeigu nutraukėte dėl to, kad galvojote, jog vaikui pasireiškė šalutinis poveikis arba kita liga:

→ **prieš atnaujindami šio vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju**. Jūsų gydytojas ištirs, ar vaikui pasireiškę simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojas galvos, kad galėjo būti susiję su padidėjusio jautrumo reakcija, **Jums bus pasakyta daugiau niekada nevartoti vaikui Triumeq ar kokių nors kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro arba dolutegraviro**. Svarbu, kad vykdytumėte šiuos nurodymus.

Jeigu Jūsų gydytojas patars atnaujinti Triumeq vartojimą, Jūsų gali paprašyti pirmąsias dozes sugirdyti aplinkoje, kurioje prireikus, vaikui būtų galima nedelsiant suteikti medicininę pagalbą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydant vaiką nuo ŽIV, gali būti sunku pasakyti, ar simptomas pasireiškia dėl Triumeq ar kitų vaistų, kuriuos vartoja vaikas, šalutinio poveikio, ar juos sukėlė pati ŽIV liga. Todėl **labai svarbu, kad apie bet kokius vaiko sveikatos pokyčius pasakytumėte savo gydytojui**.

Abakaviras gali sukelti padidėjusio jautrumo reakciją (sunkią alerginę reakciją), ypač žmonėms, kurie turi tam tikrą geną, vadinamą HLA-B*5701. **Padidėjusio jautrumo reakcija**, kuri aprašyta šiame pakuotės lapelyje skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“, vis tiek gali pasireikšti net pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno. **Labai svarbu, kad perskaitytumėte ir suprastumėte informaciją apie šią sunkią reakciją**.

Be toliau aprašytojo Triumeq šalutinio poveikio gydymo vaistų deriniais nuo ŽIV metu gali pasireikšti kitos būklės.

→ Labai svarbu, kad perskaitytumėte šiame skyriuje skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ esančią informaciją.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Triumeq sudėtyje yra abakaviro ir dolutegraviro. Abi šios veikliosios medžiagos gali sukelti sunkią alerginę reakciją, vadinamą padidėjusio jautrumo reakcija.

Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau pasireiškė žmonėms, vartojantiems vaistus, kurių sudėtyje yra abakaviro.

Kam pasireiškia tokios reakcijos?

Bet kuriam Triumeq vartojančiam žmogui gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei, jeigu gydymas Triumeq būtų tęsiamas.

Gali būti didesnė tokios reakcijos atsiradimo tikimybė, jeigu vaikas turi geną, vadinamą HLA-B*5701 (bet reakcija gali pasireikšti ir tuo atveju, kai tokio geno nėra). Prieš skiriant gydymą Triumeq, reikia ištirti, ar vaikas, kuriuo rūpinatės, nėra šio geno nešiotojas. Jeigu jau žinote, kad vaikas yra šio geno nešiotojas, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Kokie simptomai pasireiškia?

Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra:
karščiavimas (aukšta kūno temperatūra) ir **odos išbėrimas.**

Kiti dažnai pasireiškiantys simptomai yra:
pykinimas (šleikštulys), vėmimas, viduriavimas, pilvo (skrandžio) skausmas, sunkus nuovargis.

Kiti simptomai yra:

sąnarių ar raumenų skausmai, kaklo patinimas, dusulys, gerklės skausmas, kosulys, protarpinis galvos skausmas, akies uždegimas (konjunktyvitas), burnos opos, kraujospūdžio sumažėjimas, rankų ar pėdų dilgčiojimas ar nutirpimas.

Kada pasireiškia tokios reakcijos?

Padidėjusio jautrumo reakcijų gali atsirasti bet kuriuo gydymo Triumeq laikotarpiu, bet jų tikimybė yra didesnė per pirmąsias 6 gydymo savaites.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją:
1 jeigu vaikui pasireiškė odos išbėrimas ARBA
2 jeigu vaikui pasireiškė ne mažiau kaip 2 toliau išvardytų grupių simptomai:
- **karščiavimas;**
- **dusulys, gerklės skausmas ar kosulys;**
- **pykinimas ar vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas;**
- **sunkus nuovargis arba diegliai ir skausmai, arba bloga bendra savijauta.**

Jūsų gydytojas gali patarti nutraukti Triumeq vartojimą.

Jeigu nutraukėte Triumeq vartojimą

Jeigu nutraukėte Triumeq vartojimą vaikui dėl padidėjusio jautrumo reakcijos, **šiam vaikui daugiau NIEKADA NEGALIMA vartoti Triumeq ar jokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro.** Jeigu vartotų, per keletą valandų gali pavojingai sumažėti kraujospūdis ir dėl to ištikti mirtis. Šiam vaikui daugiau niekada nebus galima vartoti ir vaistų, kurių sudėtyje yra dolutegraviro.

Nutraukus Triumeq vartojimą vaikui dėl kokios nors kitos priežasties, ypač jeigu galvojote, kad jam pasireiškė šalutinis poveikis ar kita liga,

apie tai pasakykite gydytojui prieš atnaujindami vaisto vartojimą. Jūsų gydytojas nustatys, ar vaikui pasireiškę simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu Jūsų gydytojas galvoja, kad vaikui pasireiškę simptomai galėjo būti susiję, **Jums bus patarta daugiau niekada nevartoti vaikui Triumeq ar jokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro**. Be to, Jums bus patarta daugiau niekada nevartoti vaikui ir vaistų, kurių sudėtyje yra dolutegraviro. Svarbu, kad laikytumėtės šių nurodymų.

Kartais padidėjusio jautrumo reakcijų atsirado žmonėms, kurie vėl pradėjo vartoti vaistus, kurių sudėtyje yra abakaviro, nors prieš nutraukiant vaisto vartojimą, buvo pasireiškęs tik vienas budrumo kortelėje įrašytas simptomas.

Labai retais atvejais pacientams, kurie anksčiau vartojo vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro, ir nepatyrė jokių padidėjusio jautrumo reakcijų simptomų, padidėjusio jautrumo reakcijų atsirado, kai jie vėl pradėjo vartoti tokius vaistus.

Jeigu Jūsų gydytojas nurodo, kad galite atnaujinti Triumeq vartojimą vaikui, Jūsų gali paprašyti sugirdyti pirmąsias dozes aplinkoje, kurioje prireikus, vaikui būtų galima nedelsiant suteikti medicininę pagalbą.

Jeigu vaiko jautrumas Triumeq yra padidėjęs, visas likusias nesuvartotas Triumeq tabletes grąžinkite saugiam sunaikinimui. Kaip tai padaryti, klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

Triumeq pakuotėje yra **budrumo kortelė**, kad primintų Jums ir medicininiam personalui apie padidėjusio jautrumo reakcijas. **Atskirkite šią kortelę ir visada turėkite su savimi**.

Labai dažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**:
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- miego sutrikimas (*nemiga*);
- energijos trūkumas (*nuovargis*).

Dažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**:
- padidėjusio jautrumo reakcija (*žr. pirmiau šiame skyriuje esantį skyrelį „Padidėjusio jautrumo reakcijos“*);
- apetito nebuvimas;
- išbėrimas;
- niežėjimas ;
- vėmimas;
- skrandžio (*pilvo*) skausmas;
- diskomfortas skrandyje (*pilve*);
- kūno masės padidėjimas;
- nevirškinimas;
- pilvo pūtimas (*dujų kaupimasis virškinimo trakte*);
- galvos svaigimas;
- nenormalūs sapnai;
- košmarai;
- depresija (gilaus liūdesio ir bevertiškumo pojūtis);
- nerimas;
- nuovargis;
- mieguistumas;
- karščiavimas (*aukšta kūno temperatūra*);
- kosulys;
- nosies dirginimas ir sloga;
- plaukų slinkimas;
- raumenų skausmas ir diskomfortas;
- sąnarių skausmas;
- silpnumo jutimas;
- bendrasis negalavimas.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:
- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas;
- raumenyse gaminamų fermentų (*kreatinfosfokinazės*) aktyvumo padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**:
- kepenų uždegimas (*hepatitas*);
- mintys apie savižudybę arba savižudiškas elgesys (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai);
- panikos priepuolis.

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:
- kraujo krešėjime dalyvaujančių ląstelių kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*) arba mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*neutropenija*);
- cukraus (gliukozės) koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- trigliceridų (riebiųjų medžiagų rūšis) koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų**:
- kasos uždegimas (*pankreatitas*);
- raumenų audinio irimas;
- kepenų nepakankamumas (požymiai gali būti odos ir akies baltymo pageltimas arba neįprastai tamsus šlapimas);
- savižudybė (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai).

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei turite kokių nors psichinės sveikatos sutrikimų (taip pat žr. anksčiau nurodytus kitus psichinės sveikatos sutrikimus).

Retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:
- bilirubino koncentracijos (kepenų funkcijos tyrimo rodmuo) Jūsų kraujyje padidėjimas;
- fermento, vadinamo *amilaze*, aktyvumo padidėjimas.

Labai retas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų**:
- nutirpimas, odos dilgčiojimas (dilgčiojimas ir dygsėjimas);
- galūnių silpnumo pojūtis;
- odos išbėrimas, dėl kurio gali formuotis pūslės, arba į mažus taikinius panašus išbėrimas (centre esančią tamsią dėmę supa šviesesnė sritis, kurios kraštą supa tamsus žiedas) (*daugiaformė eritema*);
- išplitęs bėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi, ypač aplink burną, nosį, akis ir lytinius organus (Stivenso-Džonsono (*Stevens–Johnson) sindromas*), o sunkesniais atvejais oda gali nusilupti nuo daugiau kaip 30 % kūno paviršiaus (*toksinė epidermio nekrolizė*);
- pieno rūgšties acidozė (padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje).

Labai retas šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:
- kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti naujas raudonąsias kraujo ląsteles (*gryna eritropoezės ląstelių aplazija*).

Dažnis nežinomas
Negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis:
- sutrikimas, kuriam esant, negali tinkamai susiformuoti raudonosios kraujo ląstelės (*sideroblastinė anemija*).

Jeigu vaikui, kuriuo rūpinatės, pasireiškė koks nors šalutinis poveikis (net jeigu jis nenurodytas šiame pakuotės lapelyje)

→ **apie tai pasakykite savo gydytojui**.

Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais

Gydymas vaistų deriniais, pavyzdžiui, Triumeq, gali sukelti kitas būkles, galinčias atsirasti gydymo nuo ŽIV metu.

Infekcinės ligos ir uždegimo simptomai

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija arba kurie serga *AIDS*, imuninė sistema yra nusilpusi ir jiems yra didesnė tikimybė, kad sąlyginiai patogeniniai mikroorganizmai sukels sunkias infekcines ligas (*oportunistinės infekcijos*). Tokios infekcijos gali būti „nebylios“ ir nusilpusi imuninė sistema jų gali neaptikti prieš pradedant gydymą. Pradėjus gydymą, imuninė sistema sustiprėja ir pradeda kovoti prieš infekciją, o dėl to pasireiškia infekcijos ar uždegimo simptomai. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra **karščiavimas** kartu su kai kuriais iš toliau nurodytų simptomų:

- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais sustiprėjus imuninei sistemai, ji pradeda taip pat kovoti prieš sveikus organizmo audinius (*autoimuniniai sutrikimai*). Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti, praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Gali pasireikšti tokie simptomai:

- dažno ar neritmiško širdies plakimo jutimas (*palpitacijos*) arba drebulys;
- pernelyg didelis neramumas ir judėjimas (*hiperaktyvumas*);
- silpnumas**,** kuris iš pradžių atsiranda rankose ir kojose, vėliau išplinta į liemenį**.**

Jeigu vaikui pasireiškė kokie nors infekcinės ligos ir uždegimo simptomai arba pastebėjote kurį nors iš pirmiau išvardytų simptomų:

→ **nedelsdami pasakykite savo gydytojui**. Be savo gydytojo nurodymo negirdykite vaikui jokių kitų vaistų infekcinei ligai gydyti.

Sąnarių skausmas, sustingimas ir kaulų sutrikimai

Kai kuriems vaistų deriniais nuo ŽIV gydomiems žmonėms pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Esant šiai būklei, žūsta dalis kaulinio audinio, nes sumažėja kaulo aprūpinimas krauju. Ši būklė žmonėms gali atsirasti greičiau:

- jeigu jie vaistų deriniais gydomi ilgą laiką;
- jeigu jie kartu vartoja vaistų, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu jie geria alkoholį;
- jeigu jų imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu jie turi antsvorio.

Osteonekrozės požymiai yra:

- sąnarių sustingimas;
- diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- sunkumas judėti.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų:

→ **apie tai pasakykite savo gydytojui**.

Poveikis kūno masei bei lipidų ir gliukozės koncentracijoms kraujyje

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos ir gyvenimo būdo pagerėjimu, o kartais – su pačiais vaistais ŽIV gydyti. Gydytojas ištirs dėl šių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Triumeq

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima. Sausiklio negalima nuryti.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Triumeq sudėtis
- Veikliosios medžiagos yra dolutegraviras, abakaviras ir lamivudinas. Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dolutegraviro atitinkantis dolutegraviro natrio druskos kiekis, 60 mg abakaviro (sulfato pavidalu) ir 30 mg lamivudino.
- Pagalbinės medžiagos yra acesulfamo kalio druska, krospovidonas, manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė (mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas), karboksimetilkrakmolo natrio druska, natrio stearilfumaratas, žemuogių kremo skonio medžiaga, sukralozė, polivinilo alkoholis (dalinai hidrolizuotas), makrogolis, talkas, titano dioksidas (E171) ir geltonasis geležies oksidas (E172).
- Šio vaisto disperguojamojoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Triumeq išvaizda ir kiekis pakuotėje
Triumeq disperguojamosios tabletės yra geltonos spalvos, abipus išgaubtos, kapsulės pavidalo tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „SV WTU“.
Disperguojamosios tabletės tiekiamos buteliukuose, kuriuose yra 90 tablečių.
Buteliuke yra drėgmę sugeriantis sausiklis. Atidarę buteliuką, sausiklį ir toliau laikykite buteliuke, jo išimti negalima.
Pakuotėje yra tiekiama dozavimo taurelė.

Registruotojas
ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Nyderlandai.

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. mėnuo}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

7. Žingsnis po žingsnio instrukcijos

Prieš sugirdydami vaisto dozę, perskaitykite vartojimo instrukcijas.
Ruošdami dozę, kurią sugirdysite vaikui, nuosekliai atlikite veiksmus naudodami švarų geriamąjį vandenį.

Svarbi informacija

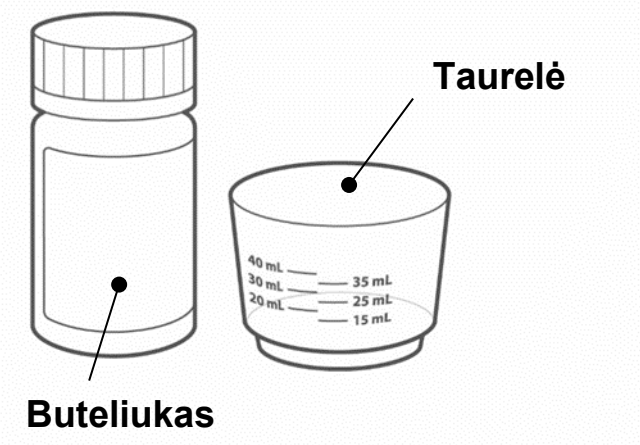
Visada vartokite šį vaistą taip, kaip nurodė sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas. Jeigu abejojate, pasitarkite su sveikatos priežiūros paslaugų teikėju.

Tablečių **negalima** kramtyti, pjaustyti arba smulkinti.

Jeigu pamiršote sugirdyti vaisto dozę, sugirdykite ją, kai tik prisiminsite. Tačiau jei per 4 valandų laikotarpį reikia vartoti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą vartokite įprastu laiku. Toliau tęskite gydymą taip, kaip anksčiau. Negalima sugirdyti 2 dozių vienu metu arba sugirdyti daugiau vaisto, nei paskyrė Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas.

Jei Jūsų vaikas neišgeria arba negali išgerti visos dozės, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros teikėją.

Jei sugirdėte per daug vaisto, nedelsdami kreipkitės į greitąją medicinos pagalbą.



.

Pakuotėje yra:

- Buteliukas, kuriame yra 90 tablečių.
- Dozavimo taurelė.

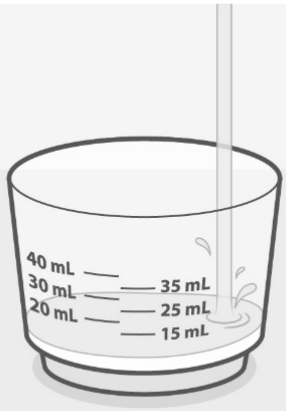
Jums taip pat prireiks:

- Švaraus geriamojo vandens.
- Jeigu vaikas negeba gerti iš dozavimo taurelės, vaistui sugirdyti gali prireikti geriamojo švirkšto. Pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu.

Pasiruošimas

1. Vandens įpylimas

Vandens kiekio gairės	
Tablečių skaičius	Vandens tūris
3	15 ml
4	20 ml
5	
6	

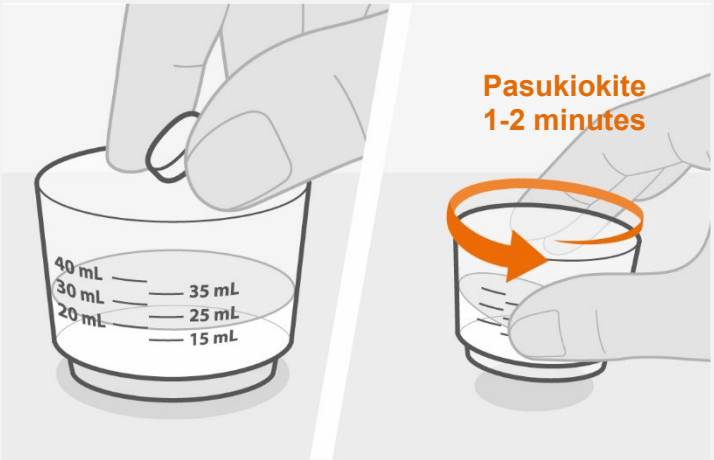


- Į taurelę įpilkite švaraus geriamojo vandens.
  Vandens kiekio gairėse nurodyta, kiek vandens reikia įpilti ruošiant paskirtąją dozę.

Naudokite tik geriamąjį vandenį.

- Ruošiant dozę, **negalima** vartoti jokio kito gėrimo ar maisto.

2. Vaisto paruošimas



- Į vandenį suberkite paskirtą skaičių tablečių.
- Atsargiai pasukiokite taurelę 1-2 minutes, kol tabletė (tabletės) disperguosis. Vaistas taps drumstas. Elkitės atsargiai, kad neišlietumėte vaisto.
- Patikrinkite, ar vaistas paruoštas. Jei yra kiek nors likusių tabletės gabalėlių, sukiokite taurelę, kol jie disperguosis.

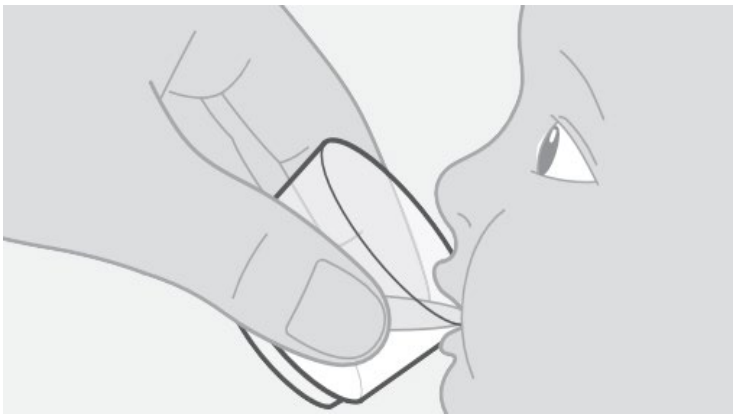
Jeigu išliejote kiek nors vaisto, išlietą vaistą nuvalykite.

Paruošto vaisto likučius išpilkite ir paruoškite naują dozę.

Vaisto dozę turite sugirdyti per 30 minučių nuo dozės paruošimo. Jei praėjo daugiau nei 30 minučių, išplaukite visą taurelėje esančią dozę vandeniu ir paruoškite naują vaisto dozę.

Vaisto sugirdymas

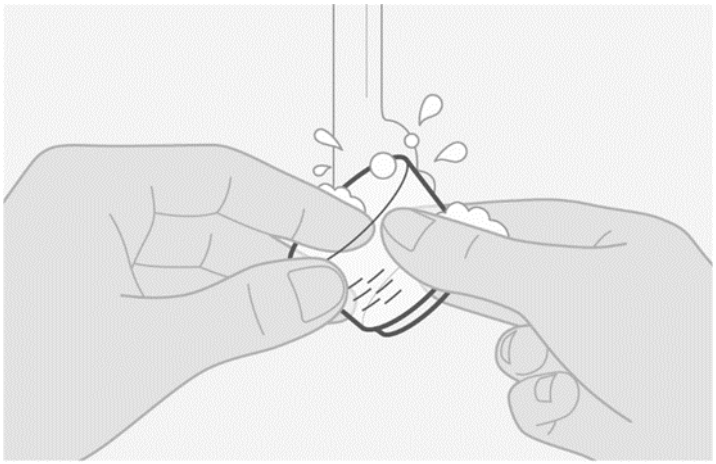
3. Vaisto sugirdymas



- Įsitikinkite, kad vaikas yra vertikalioje padėtyje. Sugirdykite vaikui visą paruoštą vaistą.
- Įpylę į taurelę dar 15 ml ar mažiau geriamojo vandens, pasukiokite ir viską sugirdykite vaikui.
- **Veiksmą pakartokite, jeigu dar liko kiek nors vaisto, kad įsitikintumėte, kad vaikas išgėrė visą dozę.**

Valymas

4. Dozavimo priemonių valymas



- Taurelę išplaukite vandeniu.
- Prieš ruošiant kitą doze, taurelę reikia išvalyti.

Laikymo informacija

Tabletes laikykite buteliuke. Buteliuką laikykite sandariai uždarytą.

Buteliuke yra sausiklio paketėlis, kuris apsaugo tabletes nuo drėgmės. Sausiklio **negalima** suvalgyti. Sausiklio **negalima** išimti.

Visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Atliekų tvarkymo informacija

Išgėrus visas buteliuke esančias tabletes arba kai jų daugiau nebereikia, buteliuką ir taurelę išmeskite. Išmeskite juos laikydamiesi vietinių buitinių atliekų tvarkymo nurodymų.

Kitoje pakuotėje bus nauja taurelė.