

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Triumeq indicēts, lai ārstētu ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) inficētus pieaugušos, pusaudžus un bērnus ar ķermeņa masu vismaz 25 kg (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Pieaugušie, pusaudži un bērni (ar ķermeņa masu vismaz 25 kg)

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

Triumeq apvalkotās tablets nedrīkst lietot pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, jo šī ir fiksētas devas tablete, tāpēc devu nevar samazināt. Bērniem ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg ir jālieto Triumeq disperģējamās tabletes.

Gadījumiem, kad nepieciešams pārtraukt terapiju ar kādu no aktīvajām vielām vai veikt tās devas pielāgošanu, ir pieejami dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna atsevišķi preparāti. Šādos gadījumos ārstam jāseko norādījumiem šo atsevišķo zāļu aprakstos.

Atsevišķa dolutegravīra deva (apvalkotās tabletes vai disperģējamās tabletes) ir piemērota gadījumiem, kad ir indicēta tā devas pielāgošana zāļu mijiedarbības dēļ (piemēram, ar rifampicīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, divšķautņu asinszāli, etravirīnu (bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastipriņošiem līdzekļiem), efavirenu, nevirapīnu vai tipranavīru/ritonavīru) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Disperģējamās tabletes

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir diapazonā no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg, Triumeq ir pieejams disperģējamo tablešu formā. Dolutegravīra biopieejamība no apvalkotajām tabletēm un no disperģējamām tabletēm nav salīdzināma, tādēļ šīs zāļu formas nav tieši savstarpēji aizstājamas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaistas devas

Ja pacients izlaiž Triumeq devas lietošanu, pacientam to jālieto, cik drīz vien iespējams, ja vien nākamās devas lietošanas laiks nav tuvāk par 4 stundām. Ja nākamās devas lietošanas laiks ir tuvāk par 4 stundām, pacientam izlaistā deva nav jālieto, bet vienkārši jāatsāk ievērot ierasto zāļu lietošanas shēmu.

Īpašas grupas

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

Triumeq neiesaka lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr lamivudīna kopējā iedarbība ir ievērojami lielāka pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

Pediātriskā populācija

Triumeq drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar ķermeņa masu, kas ir mazāka nekā 14 kg, nav noskaidrota.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

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

Tāpēc vienmēr jāievēro sekojoši norādījumi:

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

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

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

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

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

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

HSR klīniskais apraksts

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

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

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

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

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni un ķermeņa masu. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Aknu slimība

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

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

Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu

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

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

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

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

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

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

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

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

Kardiovaskulāri notikumi

Lai gan abakavīra klīniskajos un novērošanas pētījumos iegūtie rezultāti ir pretrunīgi, vairāku pētījumu rezultāti liecina, ka ar abakavīru ārstētajiem pacientiem ir lielāks kardiovaskulāru notikumu (īpaši miokarda infarkta) risks. Tādēļ, kad tiek parakstīts Triumeq, ir jāveic nepieciešamās darbības, lai maksimāli mazinātu visus modificējamus riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju). Turklāt tad, kad tiek ārstēti pacienti ar lielu kardiovaskulāru risku, jāapsver nepieciešamība abakavīru ietverošas shēmas vietā izmantot citas ārstēšanas iespējas.

Osteonekroze

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

Oportūniskas infekcijas

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

Lietošana pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30-49 ml/min, kuri lieto Triumeq, lamivudīna kopējā iedarbība (AUC) var būt 1,6-3,3 reizes lielāka nekā pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 50 ml/min. Nav datu par drošumu, kas būtu iegūti randomizētos, kontrolētos pētījumos, kuros Triumeq salīdzināts ar atsevišķām sastāvdaļām pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30-49 ml/min un kuri saņem lamivudīnu pielāgotās devās. Sākotnējos lamivudīna reģistrācijas pētījumos, kuros to lietoja kombinācijā ar zidovudīnu, lielāka lamivudīna kopējā iedarbība bija saistīta ar biežāku hematoloģisko toksicitāti (neitropēniju un anēmiju), lai gan zāļu lietošanu neitropēnijas vai anēmijas dēļ pārtrauca <1% pētāmo personu katra stāvokļa dēļ. Var rasties citas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības (piemēram, kuņģa-zarnu trakta traucējumi un aknu darbības traucējumi).

Pacienti, kuru kreatinīna klīrenss pastāvīgi ir 30-49 ml/min un kuri lieto Triumeq, ir jānovēro, vai nerodas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības, īpaši hematoloģiskas toksicitātes izpausmes. Attīstoties vai pastiprinoties neitropēnijai vai anēmijai, ir indicēts koriģēt lamivudīna devu atbilstoši informācijai par lamivudīna parakstīšanu, ko nevar panākt ar Triumeq. Triumeq lietošana ir jāpārtrauc, un jāizmanto atsevišķas sastāvdaļas, lai izveidotu terapijas shēmu.

Rezistence pret zālēm

Triumeq nav ieteicams lietot pacientiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoriem. Tas ir saistīts ar faktu, ka dolutegravīra ieteicamā deva pieaugušiem pacientiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoriem ir 50 mg divas reizes dienā, un dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par dolutegravīra devu pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoru.

Zāļu mijiedarbība

Lietojot kopā ar rifampicīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, divšķautņņu asinszāli, etravirīnu (bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem), efavirenzu, nevirapīnu vai tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Ja Triumeq tiek lietots kopā ar uzturu, vienlaikus var lietot arī kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus. Ja Triumeq tiek lietots tukšā dūšā, uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju, ieteicams lietot 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Triumeq lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

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

Triumeq nedrīkst lietot ar citām zālēm, kuru sastāvā ir dolutegravīrs, abakavīrs, lamivudīns vai emtricitabīns, izņemot gadījumus, kad mijiedarbības dēļ ar citām zālēm ir indicēta dolutegravīra devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Triumeq satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tas ir “nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Citu zāļu ietekme uz dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētiku

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

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

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

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

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

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo dolutegravīrs neietekmēja CYP3A4 substrātu midazolāmu. Pamatojoties uz *in vivo* un/vai *in vitro* datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir būtisko enzīmu vai transportētāju, piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un P-gp, substrāti (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā).

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

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

In vitro abakavīrs pierādīja spēju inhibēt CYP1A1 un ierobežotu spēju inhibēt CYP3A4 mediēto metabolismu. Abakavīrs inhibēja MATE1; klīniskās sekas nav zināmas.

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

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

Mijiedarbības tabula

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

1. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Mijiedarbības vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Pretrretrovīrusu līdzekļi		
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem / dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirīns ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem pazemināja dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Pacientiem, kas lieto etravirīnu bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā. Tā kā Triumeq ir fiksētas devas tablete, visā laikposmā, kad tas tiek lietots kopā ar etravirīnu bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem, aptuveni 12 stundas pēc Triumeq ieņemšanas ir jālieto vēl viena papildu dolutegravīra 50 mg tablete (šādai devas pielāgošanai ir pieejams atsevišķs dolutegravīra preparāts, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Lopinavīrs+ritonavīrs+ etravirīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ Etravirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs+ritonavīrs+ etravirīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ Etravirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
Efavirens/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirens ↔ (vēsturiska kontrolgrupa) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar efavirensu, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā. Tā kā Triumeq ir fiksētas devas tablete, visā laikposmā, kad tas tiek lietots kopā ar efavirensu, aptuveni 12 stundas pēc Triumeq ieņemšanas ir jālieto vēl viena papildu dolutegravīra 50 mg tablete (šādai devas pielāgošanai ir pieejams atsevišķs dolutegravīra preparāts, skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nevirapīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, inducēšanas dēļ paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar efavirenu)	Vienlaicīga nevirapīna lietošana enzīmu indukcijas dēļ var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā, un tā nav pētīta. Nevirapīna ietekme uz dolutegravīra kopējo iedarbību varētu būt līdzīga vai mazāka nekā efavirena ietekme. Lietojot kopā ar nevirapīnu, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā. Tā kā Triumeq ir fiksētas devas tablete, visā laikposmā, kad tas tiek lietots kopā ar nevirapīnu, aptuveni 12 stundas pēc Triumeq ieņemšanas ir jālieto vēl viena papildu dolutegravīra 50 mg tablete (šādai devas pielāgošanai ir pieejams atsevišķs dolutegravīra preparāts, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Rilpivirīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Tenofovīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovīrs ↔	Deva nav jāpielāgo, ja Triumeq kombinē ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem.
Emtricitabīns, didanozīns, stavudīns, zidovudīns.	Mijiedarbība nav pētīta	Triumeq nav ieteicams lietot kombinācijā ar emtricitabīnu saturošām zālēm, jo gan lamivudīns (Triumeq sastāvā), gan emtricitabīns ir citidīna analogi (t.i., intracelulāras mijiedarbības risks (skatīt 4.4. apakšpunktu)).
<i>Proteāzes inhibitori</i>		
Atazanavīrs/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavīrs ↔ (vēsturiska kontrolgrupa) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Atazanavīrs+ ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.

Tipranavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā. Tā kā Triumeq ir fiksētas devas tablete, visā laikposmā, kad tas tiek lietots kopā ar tipranavīru/ritonavīru, aptuveni 12 stundas pēc Triumeq ieņemšanas ir jālieto vēl viena papildu dolutegravīra 50 mg tablete (šādai devas pielāgošanai ir pieejams atsevišķs dolutegravīra preparāts, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Fosamprenavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Fosamprenavīrs/ritonavīrs pazemina dolutegravīra koncentrāciju, taču, balstoties uz nelielu datu apjomu, 3. fāzes pētījumu rezultāti neliecināja par efektivitātes mazināšanos. Deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs+ritonavīrs/ abakavīrs	Abakavīrs AUC ↓ 32%	
Darunavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Citi pretvīrusu līdzekļi		
Daklatasvīrs/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatasvīrs ↔	Daklatasvīrs neizraisīja klīniski nozīmīgas dolutegravīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Dolutegravīrs neizraisīja daklatasvīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Deva nav jāpielāgo.

Pretinfekcijas līdzekļi		
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/abakavīrs Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/lamivudīns (160 mg/800 mg vienreiz dienā 5 dienas/300 mg viena deva)	Mijiedarbība nav pētīta Lamivudīns: AUC ↑43% C _{max} ↑7% Trimetoprimis: AUC ↔ Sulfametoksazols: AUC ↔ (organisko katjonu transportvielu inhibīcija)	Triumeq deva nav jāpielāgo, ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifampicīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar rifampicīnu, dolutegravīra deva ir 50 mg divas reizes dienā. Tā kā Triumeq ir fiksētas devas tablete, visā laikposmā, kad tas tiek lietots kopā ar rifampicīnu, aptuveni 12 stundas pēc Triumeq ieņemšanas ir jālieto vēl viena papildu dolutegravīra 50 mg tablete (šādai devas pielāgošanai ir pieejams atsevišķs dolutegravīra preparāts, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Rifabutīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Devu nav jāpielāgo.
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Vienlaicīgas karbamazepīna lietošanas laikā dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā. Tā kā Triumeq ir fiksētas devas tablete, visā laikposmā, kad tas tiek lietots kopā ar karbamazepīnu, aptuveni 12 stundas pēc Triumeq ieņemšanas ir jālieto vēl viena papildu dolutegravīra 50 mg tablete (šādai devas pielāgošanai ir pieejams atsevišķs dolutegravīra preparāts, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Fenobarbitāls/dolutegravīrs Fenitoīns/dolutegravīrs Okskarbazepīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, paredzama samazināšanās UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Vienlaicīgas šo metabolisma induktoru lietošanas laikā dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā. Tā kā Triumeq ir fiksētas devas tablete, visā laikposmā, kad tas tiek lietots kopā ar šiem metabolisma induktoriem, aptuveni 12 stundas pēc Triumeq ieņemšanas ir jālieto vēl viena papildu dolutegravīra 50 mg tablete (šādai devas pielāgošanai ir pieejams atsevišķs dolutegravīra preparāts, skatīt 4.2. apakšpunktu).

Antihistamīna līdzekļi (histamīna H2 receptoru antagonisti)		
Ranitidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama.	Deva nav jāpielāgo.
Cimetidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama.	Deva nav jāpielāgo.
Citotoksiskie līdzekļi		
Kladribīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>In vitro</i> lamivudīns inhibē kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kas potenciāli izraisa kladribīna efektivitātes zuduma risku, lietojot kombināciju klīniskos apstākļos. Arī dažas klīniskas atrades apstiprina iespējamo mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu.	Triumeq lietošana vienlaicīgi ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Opioidi		
Metadons/abakavīrs (40–90 mg vienreiz dienā 14 dienas/600 mg viena deva, tad pa 600 mg divas reizes dienā 14 dienas)	Abakavīrs: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadons: CL/F ↑22%	Vairumam pacientu metadona deva, visticamāk, nav jāpielāgo; reizēm var būt nepieciešama metadona devas atkārtota titrēšana.
Retinoīdi		
Retinoīdu savienojumi (piemēram, izotretinoīns)	Mijiedarbība nav pētīta Iespējama mijiedarbība, ņemot vērā kopējo eliminācijas ceļu ar alkohola dehidrogenāzes starpniecību (abakavīra sastāvdaļai).	Dati nav pietiekami, lai ieteiktu devas pielāgošanu.
Dažādi		
<i>Alkohols</i>		
Etanols/dolutegravīrs Etanols/lamivudīns Etanols/abakavīrs (0,7 g/kg reizes deva/600 mg reizes deva)	Mijiedarbība nav pētīta (Alkohola dehidrogenāzes inhibīcija) Abakavīrs: AUC ↑ 41% Etanols: AUC ↔	Deva nav jāpielāgo.

<i>Sorbīts</i>		
Sorbīta šķīdums (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudīns	Viena deva 300 mg lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai Lamivudīns: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Ja iespējams, jāizvairās no Triumeq ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilitu, mannītu, laktītu, maltītu). Jāapsver biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.
<i>Kālija kanāla bloķētāji</i>		
Fampridīns (zināms arī kā dalfampridīns)/dolutegravīrs	Fampridīns ↑	Vienlaicīga dolutegravīra lietošana var izraisīt krampjus paaugstinātās fampridīna koncentrācijas dēļ plazmā, nomācot OCT2 transportētāju; vienlaicīga lietošana nav pētīta. Fampridīna vienlaicīga lietošana ar Triumeq ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antacīdie līdzekļi un uztura bagātinātāji</i>		
Magniju/ alumīniju saturoši antacīdie līdzekļi/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	Magniju/ alumīniju saturoši antacīdie līdzekļi jālieto ar pietiekamu laika atstarpi no Triumeq lietošanas (vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Triumeq ieņemšanas).
Uztura bagātinātāji ar kalciju/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	- Ja Triumeq tiek lietots kopā ar uzturu, uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju, var lietot tajā pašā laikā. - Ja Triumeq tiek lietots tukšā dūšā, šādi uztura bagātinātāji ir jālieto vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Triumeq ieņemšanas.
Uztura bagātinātāji ar dzelzi/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	Norādītais dolutegravīra iedarbības samazinājums tika novērots, ja dolutegravīrs kopā ar šiem uztura bagātinātājiem tika lietots tukšā dūšā. Pēc ēšanas pārtikas ietekme modificēja iedarbības izmaiņas, ko ierosināja lietošana kopā ar kalcija vai dzelzs uztura bagātinātājiem, un rezultātā dolutegravīra iedarbība līdzinājās tā iedarbībai pēc lietošanas tukšā dūšā.
Multivitamīnu preparāti (kalciju, dzelzi vai magniju saturoši)/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikosteroīdi</i>		
Prednizons	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Deva nav jāpielāgo.

<i>Pretidiabēta līdzekļi</i>		
Metformīns/dolutedravīrs	Metformīns ↑ Dolutedravīrs ↔ Lietojot vienlaikus ar dolutedravīru pa 50 mg vienu reizi dienā, metformīna AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Lietojot vienlaikus ar dolutedravīru pa 50 mg divas reizes dienā, metformīna AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Kad tiek uzsākta vai pārtraukta dolutedravīra lietošana vienlaikus ar metformīnu, jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, lai saglabātu glikēmijas kontroli. Attiecībā uz pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, vienlaicīgas dolutedravīra lietošanas laikā jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, jo pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, palielinātas metformīna koncentrācijas dēļ ir lielāks laktacidozes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Augu valsts līdzekļi</i>		
Divšķautņu asinszāle/ dolutedravīrs	Dolutedravīrs ↓ (Nav pētīts, paredzama samazināšanās UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Vienlaicīgas divšķautņu asinszāli saturošu līdzekļu lietošanas laikā dolutedravīra ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā. Tā kā Triumeq ir fiksētas devas tablete, visā laikposmā, kad tas tiek lietots kopā ar divšķautņu asinszāli, aptuveni 12 stundas pēc Triumeq ieņemšanas ir jālieto vēl viena papildu dolutedravīra 50 mg tablete (šāda deva pielāgošanai ir pieejams atsevišķs dolutedravīra preparāts, skatīt 4.2. apakšpunktu).
<i>Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (EE) un norgestromīns (NGMN)/dolutedravīrs	Dolutedravīra ietekme: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Dolutedravīra ietekme: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutedravīram netika konstatēta farmakodinamiska ietekme uz luteinizējošo hormonu (LH), folikulstimulējošo hormonu (FSH) un progesteronu. Lietojot vienlaicīgi ar Triumeq, perorālo pretapaugļošanās līdzekļu deva nav jāpielāgo.
<i>Antihipertensīvie līdzekļi</i>		
Riociguats/abakavīrs	Riociguats ↑ <i>In vitro</i> abakavīrs inhibē CYP1A1. Pacientiem ar HIV, kuri saņēma Triumeq, vienlaicīga vienas riociguata devas (0,5 mg) lietošana izraisīja aptuveni trīs reizes lielāku riociguata AUC _(0-∞) nekā veselām personām vēsturiski novērotais riociguata AUC _(0-∞) .	Var būt nepieciešama riociguata devas samazināšana. Papildu informāciju skatīt riociguata zāļu aprakstā.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

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

Grūtniecība

Pieredze, kas gūta dzemdību iznākumu novērojuma pētījumā Botsvānā, liecina par nedaudz lielāku nervu caurulītes defektu sastopamību; 7 gadījumi no 3591 dzemdības (0,19 %; 95 % TI 0,09 %, 0,40 %) mātēm, kuras apaugļošanās brīdī bija lietojušas dolutegravīru saturošas terapijas shēmas, salīdzinot ar 21 gadījumu 19 361 dzemdībā (0,11 %; 95 % TI 0,07 %, 0,17 %) mātēm, kuras apaugļošanās brīdī bija lietojušas dolutegravīru nesaturošas terapijas shēmas.

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

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

Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda nelabvēlīga ietekme uz attīstību, tostarp nervu caurulītes defekti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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

Dolutegravīrs šķērso cilvēka placentu. Grūtniecēm ar HIV dolutegravīra koncentrācijas mediāna augļa nabassaitē bija aptuveni 1,3 reizes lielāka, salīdzinot ar koncentrāciju mātes perifērajā plazmā.

Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem nav pietiekama.

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

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

Mitochondriju disfunkcija

In vitro un *in vivo* pierādīts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitochondriju

bojājumus. Saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dolutegravīrs nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā (pierādīts, ka dolutegravīra koncentrācijas mātes pienā un mātes plazmā attiecības mediāna ir 0,033). Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.

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

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

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas ir saistītas ar dolutegravīra un abakavīra/lamivudīna lietošanu, bija slikta dūša (12%), bezmiegs (7%), reibonis (6%) un galvassāpes (6%).

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

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

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

Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	neitropēnija ¹ , anēmija ¹ , trombocitopēnija ¹
Ļoti reti:	izolēta sarkano asins šūnu aplāzija ¹
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	paaugstināta jutība (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Retāk:	imūnsistēmas reaktivācijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Bieži:	anoreksija ¹
Retāk:	hipertrigliceridēmija, hiperglikēmija
Ļoti reti:	laktacidoze ¹
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	bezmiegs
Bieži:	patoloģiski sapņi, depresija, trauksme ¹ , murgi, miega traucējumi
Retāk:	pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums (īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē), panikas lēkme
Reti:	veikta pašnāvība (īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē)
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	galvassāpes
Bieži:	reibonis, miegainība, letargija ¹
Ļoti reti:	perifēriska neiropātija ¹ , parestēzija ¹
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži:	klepus ¹ , deguna simptomi ¹
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša, caureja
Bieži:	vemšana, meteorisms, sāpes vēderā, sāpes pakrūtē, vēdera pūšanās, diskomforta sajūta vēderā, gastroezofageālā atvīļņa slimība, dispepsija
Reti:	pankreatīts ¹
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis
Retāk:	hepatīts
Reti:	akūta aknu mazspēja ¹ , paaugstināts bilirubīna līmenis ²

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	izsitumi, nieze, alopēcija ¹
Ļoti reti:	<i>erythema multiforme</i> ¹ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ , toksiska epidermas nekrolīze ¹
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	artralģija ¹ , muskuļu bojājumi ¹ (tai skaitā mialģija ¹)
Reti:	rabdomiolīze ¹
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	nogurums
Bieži:	astēnija, drudzis ¹ , savārgums ¹
<i>Izmeklējumi</i>	
Bieži:	paaugstināts KFK līmenis, ķermeņa masas pieaugums
Reti:	paaugstināts amilāzes līmenis ¹
¹ Šī nevēlamā blakusparādība tika atklāta klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā dolutegravīram, abakavīram vai lamivudīnam, lietojot kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, vai Triumeq pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. ² Kombinācijā ar paaugstinātu transamināžu līmeni	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Paaugstināta jutība pret dolutegravīru

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

Paaugstināta jutība pret abakavīru

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

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

Ādas

Izsitumi (parasti makulopapulozi vai urtikāri)

Kuņģa-zarnu trakta

Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, čūlu rašanās mutē

Elpceļu

Apgrūtināta elpošana, klepus, rīkles iekaisums, pieaugušo respiratorā distresa sindroms, elpošanas mazspēja

<i>Dažādi</i>	Drudzis, letargija, savārgums , tūska, limfadenopātija, hipotensija, konjunktivīts, anafilakse
<i>Neiroloģiskie/Psihiatriskie</i>	Galvassāpes , parestēzija
<i>Hematoloģiskie</i>	Limfopēnija
<i>Aknu/aizkuņģa dziedzera</i>	Paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāji , hepatīts, aknu mazspēja
<i>Skeleta-muskuļu</i>	Mialģija , retos gadījumos miolīze, artralģija, kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās
<i>Uroloģiskie</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, nieru mazspēja

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

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

Vielmaiņas raksturlielumi

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

Osteonekroze

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

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

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

Laboratorisko bioķīmisko vērtību novirzes

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

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

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija

Dolutegravīra 3. fāzes pētījumos bija atļauts iesaistīties pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta infekciju, ja vien sākotnējos aknu ķīmisko parametru noteikšanas testos to vērtības nebija augstākas

par 5 reizes pārsniegtām normas augšējām robežvērtībām (NAR). Kopumā lietošanas drošuma raksturojums pacientiem, kuriem bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, bija līdzīgs tam, kādu novēroja pacientiem bez vienlaicīgas B vai C hepatīta infekcijas, lai gan visās ārstēšanas grupās to pacientu apakšgrupā, kam bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, biežāk tika konstatētas ASAT un ALAT vērtību novirzes.

Pediātriskā populācija

Klīnisku pētījumu datu par Triumeq iedarbību pediātriskajā populācijā nav. Atsevišķās sastāvdaļas pētītas zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem.

Pamatojoties uz pieejamiem datiem par dolutegravīra lietošanu kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem ārstēšanai, netika konstatēti nekādi citi drošuma apdraudējumi, kā vien pieaugušo populācijā novērotie.

Abakavīra un lamivudīna monopreparāti pētīti atsevišķi un arī kā duālā nukleozīdu terapija kombinētās pretretrovīrusu terapijas pamatā, ko lietoja ART iepriekš nesāņēmušu un ART iepriekš sāņēmušu ar HIV inficētu pediātrisko pacientu ārstēšanā (pieejamie dati par abakavīra un lamivudīna lietošanu zīdaiņiem līdz trīs mēnešu vecumam ir ierobežoti). Netika konstatēti nekādi citi nevēlamo blakusparādību veidi, kā vien pieaugušo populācijā novērotie.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaklinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Abakavīrs un lamivudīns ir spēcīgi selektīvi HIV-1 un HIV-2 inhibitori. Gan abakavīru, gan lamivudīnu sekvenciāli metabolizē intracelulārās kināzes līdz attiecīgajam 5'-trifosfātam (TP), kas ir

aktīvās vielas ar paildzinātu intracelulāro eliminācijas pusperiodu, tāpēc tos var lietot vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lamivudīna-TP (citidīna analogs) un karbovīra-TP (abakavīra aktīvā trifosfāta forma, guanozīna analogs) ir HIV reversās transkriptāzes (RT) substrāti un konkurējoši inhibitori. Tomēr to galvenā pretvīrusu aktivitāte tiek sasniegta, monofosfāta formā iekļaujoties vīrusa DNS ķēdē, kas rada ķēdes termināciju. Abakavīra un lamivudīna trifosfāti uzrāda ievērojami zemāku afinitāti pret saimnieka šūnu DNS polimerāzēm.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu darbība in vitro

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

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

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

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

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

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

Pretvīrusu darbība kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem

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

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

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

Cilvēka seruma ietekme

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

Rezistence

Rezistence in vitro (dolutegravīrs)

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

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

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

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

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

Rezistence in vivo (dolutegravīrs)

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

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

in vitro tika iegūta arī mutācija R263K (skatīt iepriekš).

Rezistence in vitro un in vivo (abakavīrs un lamivudīns)

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

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

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

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

Ietekme uz elektrokardiogrammu

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

STRIVING (201147) ir 48 nedēļu, randomizēts, nemaskēts, daudzcentru, līdzvērtīguma pētījums ar aktīvu kontrolgrupu pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi neveiksmīga terapija un nav dokumentēta rezistence pret kādas grupas zālēm. Pētāmās personas ar vīrusu nomākumu (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml) tika nejaušināti iedalītas (1:1) turpināt jau esošo ART shēmu (2 NRTI plus vai nu PI, NNRTI, vai INI) vai pāriet uz ABC/DTG/3TC FDK apvalkotās tabletes vienreiz dienā (agrīna nomaiņa). Vienlaicīga B hepatīta infekcija bija viens no galvenajiem izslēgšanas kritērijiem. Pacienti pārsvarā bija baltās (66%) vai melnās rases pārstāvji (28%), vīrieši (87%). Galvenie iepriekšējie pārnese ceļi bija homoseksuāls (73%) vai heteroseksuāls (29%) sakars. Daļa ar pozitīvu HCV seroloģiju bija 7%. Laika mediāna no pirmās ART sākšanas bija ap 4,5 gadiem.

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Vēl arvien notiekošā 48 nedēļas ilgā, atklātā, daudzcentru 1./2. fāzes pētījumā (IMPAACT P1093/ING112578) ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no ≥ 4 nedēļām līdz < 18 gadiem vērtēja dolutegravīra farmakokinētiskos raksturlielumus, drošumu, panesamību un efektivitāti kombinētajās shēmās; vairums dalībnieku iepriekš bija saņēmuši terapiju.

Dolutegravīra lietošana kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm terapiju iepriekš nesaņēmušiem vai saņēmušiem, INSTI iepriekš nelietojušiem, ar HIV-1 inficētiem pacientiem vecumā no vismaz 4 nedēļām līdz 18 gadiem tika pētīta vēl arvien notiekošā, nemaskētā, daudzcentru, devas noteikšanas klīniskajā pētījumā IMPAACT P1093. Dalībnieki tika stratificēti vecuma kohortās - dalībnieki vecumā

no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem tika iesaistīti I kohortā, bet dalībnieki vecumā no 6 līdz mazāk nekā 12 gadiem - II kohortā. Kopumā 67 % (16/24) abu kohortu dalībnieku, kuri saņēma ieteicamo devu (atbilstoši ķermeņa masai un vecumam), 48. nedēļā sasniegtais HIV-1 RNS līmenis bija mazāk nekā 50 kopiju/ml (*Snapshot* algoritms).

Abakavīra un lamivudīna lietošana vienu reizi dienā kombinācijā ar trešām pretretrovīrusu zālēm ar HIV-1 inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem tika vērtēta randomizētā, daudzcentru pētījumā (ARROW). Pētījuma dalībnieki, kuri randomizēti bija nonākuši vienreiz dienā lietojamās devas grupā ($n = 331$) un kuru ķermeņa masa bija vismaz 25 kg, saņēma abakavīra 600 mg un lamivudīna 300 mg devu atsevišķu zāļu vai FDK veidā. 96. nedēļā 69 % dalībnieku, kuri abakavīru un lamivudīnu lietoja vienu reizi dienā kombinācijā ar trešām pretretrovīrusu zālēm, HIV-1 RNS līmenis bija mazāks nekā 80 kopijas/ml.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pierādīts, ka Triumeq apvalkotā tablete ir bioekvivalenta dolutegravīra monopreparāta apvalkotajai tabletei un abakavīra/lamivudīna fiksēto devu kombinētajai tabletei (ABC/3TC FDK), kas lietotas atsevišķi. Tas tika pierādīts vienas devas, divvirzienu krusteniskā Triumeq bioekvivalences pētījumā (tukšā dūšā), salīdzinot ar 1 x 50 mg dolutegravīra tableti kopā ar 1 x 600 mg abakavīra/300 mg lamivudīna tableti (tukšā dūšā) veselām pētāmām personām ($n=66$).

Disperģējamās tabletes formā lietota abakavīra un lamivudīna relatīvā biopieejamība ir līdzīga biopieejamībai no apvalkotajām tabletēm. Disperģējamās tabletes formā lietota dolutegravīra relatīvā biopieejamība ir aptuveni 1,7 reizes lielāka nekā biopieejamība no apvalkotajām tabletēm. Tādēļ Triumeq disperģējamās tabletes nav tieši savstarpēji aizstājamas ar Triumeq apvalkotajām tabletēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tālāk aprakstītas dolutegravīra, lamivudīna un abakavīra farmakokinētiskās īpašības.

Uzsūkšanās

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

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

Treknas maltītes ietekme uz Triumeq apvalkoto tableti tika pētīta vienreiz lietotas devas, divpusēji krusteniska bioekvivalences pētījuma dalībnieku apakšgrupā ($n=12$). Dolutegravīra C_{max} un AUC plazmā pēc Triumeq apvalkotās tabletes lietošanas kopā ar treknu maltīti bija par attiecīgi 37% un 48% lielāks nekā pēc Triumeq apvalkotās tabletes lietošanas tukšā dūšā. Abakavīra C_{max} samazinājās par 23% un AUC nemainījās. Lamivudīna kopējā iedarbība, lietojot to kopā ar uzturu un atsevišķi, bija līdzīga. Šie rezultāti liecina, ka Triumeq apvalkotās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

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

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dolutegravīrs izteikti (>99% apmērā) saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Dolutegravīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav atkarīga no dolutegravīra koncentrācijas. Kopējās ar zālēm saistītās radioaktivitātes koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā bija no 0,441 līdz 0,535, kas liecina par minimālu radioaktivitātes saistību ar asins šūnām. Nesaistītā dolutegravīra frakcija plazmā pieauga, ja bija zema albumīnu koncentrācija serumā (<35 g/l), kā novērots pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pētījumi par saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām *in vitro* liecina, ka abakavīrs terapeitiskā koncentrācijā ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās maz vai mēreni (~49%). Lamivudīnam ir lineāra farmakokinētika terapeitiskajā devu diapazonā, un tas maz saistās ar plazmas olbaltumvielām *in vitro* (<36%).

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

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

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

Biotransformācija

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

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

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

Zāļu mijiedarbība

In vitro konstatēts, ka dolutegravīram nepiemīt tieša ietekme vai ka tas vāji inhibē (IC50>50 µM) citohroma P450 (CYP) enzīmus 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6

CYP3A, UGT1A1 vai UGT2B7, vai Pgp, BCRP, BSEP, organisko anjonu transporta polipeptīda 1B1 (*organic anion transporting polypeptide* 1B1 – OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, ar rezistenci pret vairākām zālēm saistīta proteīna 2 (*multidrug resistance-associated protein 2* – MRP2) vai MRP4 transportētājus. *In vitro* dolutegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Pamatojoties uz šiem datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir galveno enzīmu vai transportētāju substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

In vitro abakavīrs neinhibēja un neinducēja CYP enzīmus (citus, nevis CYP1A1 un CYP3A4 [ierobežots potenciāls], skatīt 4.5. apakšpunktu, un ir konstatēts, ka tas neinhibē vai vāji inhibē OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP un P-gp vai MATE2-K, tāpēc nav sagaidāms, ka abakavīrs ietekmēs tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras ir šo enzīmu vai transportvielu substrāti.

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

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

Lamivudīnu CYP enzīmi nozīmīgi nemetabolizēja.

Eliminācija

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

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

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 18–19 stundas. Pacientiem, kuri lieto lamivudīnu pa 300 mg vienreiz dienā, terminālais intracelulārais lamivudīna-TP eliminācijas pusperiods ir 16 – 19 stundas. Vidējais sistēmiskais lamivudīna klīrenss ir aptuveni 0,32 L/h/kg, galvenokārt renālais klīrenss (>70%) caur organisko katjonu transporta sistēmu. Pētījumi par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem liecina, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju. Devas samazināšana ir nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Randomizētā devu noteikšanas pētījumā ar HIV-1 inficētām pētāmām personām, kas tika ārstētas ar dolutegravīra monoterapiju (ING111521), tika pierādīta strauja un no devas atkarīga pretvīrusu aktivitāte: vidējais HIV-1 RNS daudzuma samazinājums par 2,5 log₁₀, lietojot 50 mg devu, tika konstatēts 11. dienā. Šāda pretvīrusu atbildes reakcija 50 mg grupā saglabājās 3–4 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

Intracelulārā farmakokinētika

Ģeometriskais vidējais karbovīra-TP intracelulārais eliminācijas pusperiods līdzsvara koncentrācijā

bija 20,6 stundas, salīdzinot ar abakavīra ģeometrisko vidējo plazmas eliminācijas pusperiodu 2,6 stundas. Galīgais intracelulārais lamivudīna-TP eliminācijas pusperiods bija paildzināts līdz 16–19 stundām, apstiprinot ABC un 3TC lietošanu vienreiz dienā.

Īpašas grupas

Aknu darbības traucējumi

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētikas dati iegūti atsevišķi.

Dolutegravīra metabolismu un elimināciju nodrošina galvenokārt aknas. Astoņām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 8 atbilstošiem veselīgiem pieaugušajiem, kas veidoja kontroles grupu, lietoja vienreizēju 50 mg dolutegravīra devu. Lai gan kopējā dolutegravīra koncentrācija plazmā bija līdzīga, pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselām pētāmām personām no kontroles grupas, bija vērojama 1,5–2 reizes lielāka nesaistītā dolutegravīra kopējā iedarbība. Uzska, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz dolutegravīra farmakokinētiku nav pētīta.

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

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

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

Nieru darbības traucējumi

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētikas dati iegūti atsevišķi.

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

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

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

Ņemot vērā par lamivudīnu iegūtos datus, Triumeq nav ieteicams pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min.

Gados vecāki pacienti

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

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

Pediātriskā populācija

Dolutegravīra apvalkoto un disperģējamo tablešu farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no ≥ 4 nedēļām līdz < 18 gadiem tika noteikta divos vēl arvien noritošos pētījumos (IMPAACT P1093/ING112578 un ODYSSEY/201296). Ar HIV-1 inficētiem pediātriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa bija vismaz 14 kg, vidējais dolutegravīra AUC_{0-24h} un C_{24h} bija salīdzināms ar pieaugušajiem novērotajām vērtībām pēc 50 mg devas lietošanas vienu reizi dienā vai 50 mg devas lietošanas divas reizes dienā. Pediātriskiem pacientiem vidējā C_{max} ir lielāka, taču šo pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, jo drošuma profili pediātriskiem pacientiem un pieaugušajiem bija līdzīgi.

Dati par abakavīra un lamivudīna farmakokinētiku ir pieejami par bērniem un pusaudžiem, kas iekšķīgi lietojamā šķīduma vai tablešu formā šīs zāles lietoja atbilstoši ieteicamajai dozēšanas shēmai. Farmakokinētikas raksturlielumi ir salīdzināmi ar pieaugušajiem novērotajām vērtībām. Triumeq disperģējamās tabletes lietojot ieteicamās devās, bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg prognozētā abakavīra un lamivudīna ekspozīcija (AUC_{0-24h}) atrodas atsevišķo aktīvo vielu ekspozīcijas diapazonā, kas ir prognozēts, balstoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju.

Zāles metabolizējošo enzīmu polimorfismi

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

Dzimums

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

Rase

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

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Mutagenitāte un kancerogenitāte

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

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

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

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

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

Atkārtotu devu toksicitāte

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

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

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

Reproduktīvā toksikoloģija

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

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

Dolutegravīra perorāla lietošana devās līdz 1000 mg/kg dienā grūsniem trušiem no 6. līdz 18. gestācijas dienai neizraisīja attīstības toksicitāti vai teratogenitāti (0,74 reizes no klīniskās ekspozīcijas

cilvēkiem, lietojot 50 mg devu kombinācijā ar abakavīru un lamivudīnu, pamatojoties uz AUC). Trušiem ar 1000 mg/kg devu (0,74 reizes no klīniskās ekspozīcijas cilvēkiem, lietojot 50 mg devu kombinācijā ar abakavīru un lamivudīnu, pamatojoties uz AUC) novēroja toksisku ietekmi uz grūšno mātīti (samazināta barības uzņemšana, samazināts fēču/urīna daudzums vai to iztrūkums, kavēts ķermeņa masas pieaugums).

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons (K29/32)

Nātrija cietes glikolāts

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts – daļēji hidrolizēts

Titāna dioksīds

Makrogols

Talks

Melnais dzelzs oksīds

Sarkanais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltas ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un ar polietilēnu indukcijas karstuma aizzīmogojumu.

Katra pudele satur 30 apvalkotās tabletes un desikantu.

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 1. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra disperģējamā tablete satur 5 mg dolutegravīra (*dolutegravirum*) (nātrija sāls veidā), 60 mg abakavīra (*abacavirum*) (sulfāta veidā) un 30 mg lamivudīna (*lamivudinum*).

Pilnu palģgvielu sarakstu skatģt 6.1. apakģpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Disperģējamā tablete

Dzeltenas, abpusēji izliektas, aptuveni 14 x7 mm lielas kapsulas formas disperģējamās tabletes, kam vienā pusē ir iespiedums "SV WTU".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Triumeq indicēts, lai ārstētu ar cilvēka imūndeficģta vģrusu (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) inficētus bērnus ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg (skatģt 4.4. un 5.1. apakģpunktu).

Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakavģru saturoģām zālēm visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarģri no rases piederģbas bģtu jģveic skrģnģngs par HLA-B*5701 alēles nēsģšanu (skatģt 4.4. apakģpunktu). Abakavģru nedrģkst lietot pacientiem, kuri ir apstģpinģti HLA-B*5701 alēles nēsģtģģi.

4.2. Devas un lietoģanas veids

Terapiju drģkst ordinēt ārsts, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēģanģ.

Devas

Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg)

Triumeq disperģējamo tableģu ieteicamģ deva ir atkarģga no ķermeņa masas (skatģt 1. tabulu).

1. tabula. Ieteikumi par disperģējamo tableģu devu bērģniem ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg

Ķermeņa masa (kg)	Dienas deva	Tableģu skaits
No 14 līdz mazāk nekā 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC vienu reizi dienģ	Piecas
No 20 līdz mazāk nekā 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC vienu reizi dienģ	Seģsas

DTG = dolutegravģrs; ABC = abakavģrs; 3TC = lamivudģns.

Bērni (ar ķermeņa masu vismaz 14 kg), kuri vienlaikus saņem stiprus enzīmu inducētājus
 Ja Triumeq disperģējamās tabletes lieto kopā ar etravirīnu (bez pastiprināta proteāzes inhibitora), efavirenzu, nevirapīnu, rifampicīnu, tipranavīru/ritonavīru, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu vai divšķautņu asinszāli, ir jāpielāgo ieteicamā dolutegravīra deva (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Ieteikumi par disperģējamo tablešu devu bērniem ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg, ja tās tiek lietotas kopā ar stipriem enzīmu inducētājiem

Ķermeņa masa (kg)	Dienas deva	Tablešu skaits
No 14 līdz mazāk nekā 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC vienu reizi dienā UN Dolutegravīra disperģējamo tablešu papildu 25 mg deva, ko lieto aptuveni 12 stundas pēc Triumeq.* VAI Dolutegravīra apvalkoto tablešu papildu 40 mg deva, ko lieto aptuveni 12 stundas pēc Triumeq.*	Piecas UN Skatīt informāciju par dolutegravīra disperģējamām tabletēm. VAI Skatīt informāciju par dolutegravīra apvalkotām tabletēm.
No 20 līdz mazāk nekā 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC vienu reizi dienā UN Dolutegravīra disperģējamo tablešu papildu 30 mg deva, ko lieto aptuveni 12 stundas pēc Triumeq.* VAI Dolutegravīra apvalkoto tablešu papildu 50 mg deva, ko lieto aptuveni 12 stundas pēc Triumeq.*	Sešas UN Skatīt informāciju par dolutegravīra disperģējamām tabletēm. VAI Skatīt informāciju par dolutegravīra apvalkotām tabletēm.

*Šādos gadījumos ārstam ir jāiepazīstas ar izmantojamā dolutegravīra zāļu aprakstu.

Gadījumiem, kad nepieciešams pārtraukt terapiju ar kādu no aktīvajām vielām vai veikt tās devas pielāgošanu, ir pieejamas dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna atsevišķas zāles. Šādos gadījumos ārstam jāseko norādījumiem šo atsevišķo zāļu aprakstos.

Atsevišķa dolutegravīra deva (apvalkotās tabletes vai disperģējamās tabletes) ir piemērota gadījumiem, kad ir indicēta tā devas pielāgošana zāļu mijiedarbības dēļ (piemēram, ar rifampicīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, divšķautņu asinszāli, etravirīnu (bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastipriņošiem līdzekļiem), efavirenzu, nevirapīnu vai tipranavīru/ritonavīru) (skatīt 2. tabulu un 4.5. apakšpunktu).

Apvalkotās tabletes

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, Triumeq ir pieejams apvalkoto tablešu formā. Dolutegravīra biopieejamība no apvalkotajām tabletēm un no disperģējamām tabletēm nav salīdzināma, tādēļ šīs zāļu formas nav tieši savstarpēji aizstājamas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaistas devas

Ja pacients izlaiž Triumeq devas lietošanu, pacientam to jālieto, cik drīz vien iespējams, ja vien nākamās devas lietošanas laiks nav tuvāk par 4 stundām. Ja nākamās devas lietošanas laiks ir tuvāk par 4 stundām, pacientam izlaistā deva nav jālieto, bet vienkārši jāatsāk ievērot ierasto zāļu lietošanas shēmu.

Īpašas grupas

Gados vecāki pacienti

Pieejamo datu par dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna lietošanu pacientiem, kuru vecums ir 65 vai vairāk gadu, ir maz. Nav pierādījumu, ka gados vecākiem pacientiem būtu vajadzīga citāda deva nekā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Dati par lamivudīna lietošanu bērniem, kuriem ir nieru darbības traucējumi un kas sver mazāk nekā 25 kg, nav pieejami. Tādēļ Triumeq lietošana pusaudžiem vai bērniem ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg un kreatinīna klīrensu, kas nepārsniedz 50 ml/min, nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

Pediātriskā populācija

Triumeq drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar ķermeņa masu, kas ir mazāka nekā 14 kg, nav noskaidrota.

Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Triumeq var lietot neatkarīgi no uztura (skatīt 5.2. apakšpunktu). Triumeq ir jādisperģē dzeramā ūdenī. Pirms norīšanas tabletei(-ēm) ir jābūt pilnīgi disperģētām 20 ml dzeramā ūdens. Tabletes nedrīkst košļāt, griezt vai smalcināt. Zāļu deva bērnam ir jādod 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas lietošanai. Ja pagājušas vairāk nekā 30 minūtes, sagatavotā deva ir jāizmet un jāgatavo jauna (skatīt 6.6. apakšpunktu un secīgos norādījumus par lietošanu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Gan abakavīra, gan dolutegravīra lietošana ir saistīta ar paaugstinātas jutības reakciju (*hypersensitivity reactions*, HSR) risku (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tām ir dažas kopīgas pazīmes, piemēram, drudzis un/vai izsitumi kopā ar citiem simptomiem, kas liecina par daudzu orgānu bojājumu. Klīniski nav

iespējams noteikt, vai HSR Triumeq lietošanas gadījumā izraisījis abakavīrs vai dolutegravīrs. Paaugstinātas jutības reakcijas biežāk novērotas abakavīra lietošanas gadījumā, dažas no tām bijušas dzīvību apdraudošas un retos gadījumos letālas, ja nav atbilstoši ārstētas. Augsts abakavīra izraisītu HSR risks ir pacientiem, kuriem ir pozitīvs HLA-B*5701 alēles testa rezultāts, taču šī HSR retos gadījumos radusies arī pacientiem, kuriem nav šīs alēles.

Tāpēc vienmēr jāievēro sekojoši norādījumi:

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

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

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

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

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

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

HSR klīniskais apraksts

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

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

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

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

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni un ķermeņa masu. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Aknu slimība

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

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

Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu

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

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

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

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

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

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

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

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

Kardiovaskulāri notikumi

Lai gan abakavīra klīniskajos un novērošanas pētījumos iegūtie rezultāti ir pretrunīgi, vairāku pētījumu rezultāti liecina, ka ar abakavīru ārstētajiem pacientiem ir lielāks kardiovaskulāru notikumu (īpaši miokarda infarkta) risks. Tādēļ, kad tiek parakstīts Triumeq, ir jāveic nepieciešamās darbības, lai maksimāli mazinātu visus modificējamus riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju). Turklāt tad, kad tiek ārstēti pacienti ar lielu kardiovaskulāru risku, jāapsver nepieciešamība abakavīru ietverošas shēmas vietā izmantot citas ārstēšanas iespējas.

Osteonekroze

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

Oportūniskas infekcijas

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

Rezistence pret zālēm

Triumeq nav ieteicams lietot pacientiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoriem, jo dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par dolutegravīra devu pusaudzīem, bērniem un zīdaiņiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoru.

Zāļu mijiedarbība

Lietojot kopā ar rifampicīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, divšķautņu asinszāli, etravirīnu (bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem), efavirenzu, nevirapīnu vai tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva ir jāpielāgo (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Ja Triumeq tiek lietots kopā ar uzturu, vienlaikus var lietot arī kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus. Ja Triumeq tiek lietots tukšā dūšā, uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju, ieteicams lietot 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Triumeq lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

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

Triumeq nedrīkst lietot ar citām zālēm, kuru sastāvā ir dolutegravīrs, abakavīrs, lamivudīns vai emtricitabīns, izņemot gadījumus, kad mijiedarbības dēļ ar citām zālēm ir indicēta dolutegravīra devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Triumeq satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tas ir “nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Citu zāļu ietekme uz dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētiku

Dolutegravīrs tiek eliminēts galvenokārt ar uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (*uridine diphosphate glucuronosyl transferase* – UGT) 1A1 metabolisma starpniecību. Dolutegravīrs ir arī UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts. Tādēļ Triumeq lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 un/vai P-gp, var paaugstināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Zāles, kas inducē minētos enzīmus vai transportvielas, var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā un tā terapeitisko iedarbību (skatīt 3. tabulu).

Dolutegravīra uzsūkšanos mazina daži antacīdie līdzekļi (skatīt 3. tabulu).

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

Lamivudīns tiek izvadīts caur nierēm. Lamivudīna aktīvā renālā sekrēcija urīnā notiek ar OCT 2 un vairāku zāļu un toksīnu izvades transportvielu MATE1 un MATE2-K starpniecību. Pierādīts, ka trimetoprīms (šo zāļu transportvielu inhibitors) paaugstina lamivudīna koncentrāciju plazmā, tomēr rezultātā sasniegtais pieaugums nebija klīniski nozīmīgs (skatīt 3. tabulu). Dolutegravīrs ir OCT2 un MATE1 inhibitors, bet lamivudīna koncentrācija bija līdzīga, gan lietojot kopā ar dolutegravīru, gan bez tā, ko apstiprina krusteniska pētījumu analīze, liecinot, ka dolutegravīrs *in vivo* neietekmē lamivudīna kopējo iedarbību. Lamivudīns ir arī aknu saistīšanas transportvielas OCT1 substrāts. Tā kā eliminācijai caur aknām lamivudīna klīrensā ir neliela nozīme, nav sagaidāms, ka zāļu mijiedarbība OCT1 inhibīcijas dēļ būs klīniski nozīmīga.

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

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo dolutegravīrs neietekmēja CYP3A4 substrātu midazolāmu. Pamatojoties uz *in vivo* un/vai *in vitro* datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir būtisko enzīmu vai transportētāju, piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un P-gp, substrāti (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā).

In vitro dolutegravīrs inhibēja renālās transportvielas OCT2 un MATE1. *In vivo* pacientiem novēroja kreatinīna klīrensa (sekretorā frakcija ir atkarīga no OCT2 un MATE-1 transporta) samazinājumu par 10–14%. *In vivo* dolutegravīrs var paaugstināt koncentrāciju plazmā zālēm, kuru izvade ir atkarīga no OCT2 un/vai MATE-1 (piemēram, fampridīns [zināms arī kā dalfampridīns], metformīns) (skatīt 3. tabulu).

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

In vitro abakavīrs pierādīja spēju inhibēt CYP1A1 un ierobežotu spēju inhibēt CYP3A4 mediēto metabolismu. Abakavīrs inhibēja MATE1; klīniskās sekas nav zināmas.

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

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

Mijiedarbības tabula

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

3. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Mijiedarbības vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Preretrovīrusu līdzekļi		
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem / dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirīns ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Etravirīns bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem pazemināja dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Pacientiem, kuri lieto etravirīnu bez proteāzes inhibitoriem un to iedarbību pastiprinošiem līdzekļiem, dolutegravīra ieteicamā deva ir jāpielāgo. Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg) Ieteikumi par devu ir apkopoti 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Lopinavīrs+ritonavīrs+ etravirīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ Etravirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs+ritonavīrs+ etravirīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ Etravirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
Efavirens/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirens ↔ (vēsturiska kontrolgrupa) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar efavirensu, dolutegravīra ieteicamā deva ir jāpielāgo. Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg) Ieteikumi par devu ir apkopoti 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nevirapīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, inducēšanas dēļ paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar efavirenu)	Vienlaicīga nevirapīna lietošana enzīmu indukcijas dēļ var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā, un tā nav pētīta. Nevirapīna ietekme uz dolutegravīra kopējo iedarbību varētu būt līdzīga vai mazāka nekā efavirena ietekme. Lietojot kopā ar nevirapīnu, dolutegravīra ieteicamā deva ir jāpielāgo. Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg) Ieteikumi par devu ir apkopoti 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Rilpivirīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Tenofovīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovīrs ↔	Deva nav jāpielāgo, ja Triumeq kombinē ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem.
Emtricitabīns, didanozīns, stavudīns, zidovudīns.	Mijiedarbība nav pētīta	Triumeq nav ieteicams lietot kombinācijā ar emtricitabīnu saturošām zālēm, jo gan lamivudīns (Triumeq sastāvā), gan emtricitabīns ir citidīna analogi (t.i., intracelulāras mijiedarbības risks (skatīt 4.4. apakšpunktu)).
<i>Proteāzes inhibitori</i>		
Atazanavīrs/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavīrs ↔ (vēsturiska kontrolgrupa) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Atazanavīrs+ ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Tipranavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Lietojot kopā ar tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva ir jāpielāgo. Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg) Ieteikumi par devu ir apkopoti 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

	(UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	
Fosamprenavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavīrs↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Fosamprenavīrs/ritonavīrs pazemina dolutegravīra koncentrāciju, taču, balstoties uz nelielu datu apjomu, 3. fāzes pētījumu rezultāti neliecināja par efektivitātes mazināšanos. Deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs+ritonavīrs/ abakavīrs	Abakavīrs AUC ↓ 32%	
Darunavīrs+ritonavīrs/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Citi pretvīrusu līdzekļi		
Daklatasvīrs/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatasvīrs ↔	Daklatasvīrs neizraisīja klīniski nozīmīgas dolutegravīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Dolutegravīrs neizraisīja daklatasvīra koncentrācijas izmaiņas plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Pretinfekcijas līdzekļi		
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/abakavīrs Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/lamivudīns (160 mg/800 mg vienreiz dienā 5 dienas/300 mg viena deva)	Mijiedarbība nav pētīta Lamivudīns: AUC ↑43% C _{max} ↑7% Trimetoprimis: AUC ↔ Sulfametoksazols: AUC ↔ (organisko katjonu transportvielu inhibīcija)	Triumeq deva nav jāpielāgo, ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifampicīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar rifampicīnu, dolutegravīra deva ir jāpielāgo. Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg) Ieteikumi par devu ir apkopoti 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Rifabutīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Vienlaicīgas karbamazepīna lietošanas laikā dolutegravīra ieteicamā deva ir jāpielāgo. Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg) Ieteikumi par devu ir apkopoti 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Fenobarbitāls/dolutegravīrs Fenitoīns/dolutegravīrs Okskarbazepīns/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, paredzama samazināšanās UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Vienlaicīgas šo metabolisma induktoru lietošanas laikā dolutegravīra ieteicamā deva ir jāpielāgo. Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg) Ieteikumi par devu ir apkopoti 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

	Lamivudīns: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Jāapsver biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.
<i>Kālija kanāla bloķētāji</i>		
Fampridīns (zināms arī kā dalfampridīns)/dolutegravīrs	Fampridīns ↑	Vienlaicīga dolutegravīra lietošana var izraisīt krampjus paaugstinātās fampridīna koncentrācijas dēļ plazmā, nomācot OCT2 transportētāju; vienlaicīga lietošana nav pētīta. Fampridīna vienlaicīga lietošana ar Triumeq ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antacīdie līdzekļi un uztura bagātinātāji</i>		
Magniju/ alumīniju saturoši antacīdie līdzekļi/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	Magniju/ alumīniju saturoši antacīdie līdzekļi jālieto ar pietiekamu laika atstarpi no Triumeq lietošanas (vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Triumeq ieņemšanas).
Uztura bagātinātāji ar kalciju/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	- Ja Triumeq tiek lietots kopā ar uzturu, uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju, var lietot tajā pašā laikā. - Ja Triumeq tiek lietots tukšā dūšā, šādi uztura bagātinātāji ir jālieto vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Triumeq ieņemšanas.
Uztura bagātinātāji ar dzelzi/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Kompleksa saistīšanās ar vairākvērtīgiem joniem)	Norādītais dolutegravīra iedarbības samazinājums tika novērots, ja dolutegravīrs kopā ar šiem uztura bagātinātājiem tika lietots tukšā dūšā. Pēc ēšanas pārtikas ietekme modificēja iedarbības izmaiņas, ko ierosināja lietošana kopā ar kalcija vai dzelzs uztura bagātinātājiem, un rezultātā dolutegravīra iedarbība līdzinājās tā iedarbībai pēc lietošanas tukšā dūšā.
Multivitamīnu preparāti (kalciju, dzelzi vai magniju saturoši)/dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikosteroīdi</i>		
Prednizons	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Deva nav jāpielāgo.

<i>Pretidiabēta līdzekļi</i>		
Metformīns/dolutegravīrs	Metformīns ↑ Dolutegravīrs ↔ Lietojot vienlaikus ar dolutegravīru pa 50 mg vienu reizi dienā, metformīna AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Lietojot vienlaikus ar dolutegravīru pa 50 mg divas reizes dienā, metformīna AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Kad tiek uzsākta vai pārtraukta dolutegravīra lietošana vienlaikus ar metformīnu, jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, lai saglabātu glikēmijas kontroli. Attiecībā uz pacientiem, kuriem ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, vienlaicīgas dolutegravīra lietošanas laikā jāapsver nepieciešamība pielāgot metformīna devu, jo pacientiem, kuriem ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, palielinātas metformīna koncentrācijas dēļ ir lielāks laktacidozes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Augu valsts līdzekļi</i>		
Divšķautņu asinszāle/ dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, paredzama samazināšanās UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ, paredzams līdzīgs ekspozīcijas samazinājums, kāds novērots ar karbamazepīnu)	Vienlaicīgas divšķautņu asinszāli saturošu līdzekļu lietošanas laikā dolutegravīra ieteicamā deva ir jāpielāgo. Bērni (ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg) Ieteikumi par devu ir apkopoti 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
<i>Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (EE) un norgestromīns (NGMN)/dolutegravīrs	Dolutegravīra ietekme: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Dolutegravīra ietekme: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravīram netika konstatēta farmakodinamiska ietekme uz luteinizējošo hormonu (LH), folikulstimulējošo hormonu (FSH) un progesteronu. Lietojot vienlaicīgi ar Triumeq, perorālo pretapaugļošanās līdzekļu deva nav jāpielāgo.
<i>Antihipertensīvie līdzekļi</i>		
Riociguats/abakavīrs	Riociguats ↑ <i>In vitro</i> abakavīrs inhibē CYP1A1. Pacientiem ar HIV, kuri saņēma Triumeq, vienlaicīga vienas riociguata devas (0,5 mg) lietošana izraisīja aptuveni trīs reizes lielāku riociguata AUC _(0-∞) nekā veselām personām vēsturiski novērotais riociguata AUC _(0-∞) .	Var būt nepieciešama riociguata devas samazināšana. Papildu informāciju skatīt riociguata zāļu aprakstā.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

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

Grūtniecība

Pieredze, kas gūta dzemdību iznākumu novērojuma pētījumā Botsvānā, liecina par nedaudz lielāku nervu caurulītes defektu sastopamību; 7 gadījumi no 3591 dzemdības (0,19 %; 95 % TI 0,09 %, 0,40 %) mātēm, kuras apaugļošanās brīdī bija lietojušas dolutegravīru saturošas terapijas shēmas, salīdzinot ar 21 gadījumu 19 361 dzemdībā (0,11 %; 95 % TI 0,07 %, 0,17 %) mātēm, kuras apaugļošanās brīdī bija lietojušas dolutegravīru nesaturošas terapijas shēmas.

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

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

Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar dolutegravīru netika konstatēta nekāda nelabvēlīga ietekme uz attīstību, tostarp nervu caurulītes defekti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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

Dolutegravīrs šķērso cilvēka placentu. Grūtniecēm ar HIV dolutegravīra koncentrācijas mediāna augļa nabassaitē bija aptuveni 1,3 reizes lielāka, salīdzinot ar koncentrāciju mātes perifērajā plazmā.

Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem nav pietiekama.

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

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

Mitohondriju disfunkcija

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

Barošana ar krūti

Dolutegravīrs nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā (pierādīts, ka dolutegravīra koncentrācijas mātes pienā un mātes plazmā attiecības mediāna ir 0,033). Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.

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

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

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Triumeq neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par reiboni dolutegravīra terapijas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas ir saistītas ar dolutegravīra un abakavīra/lamivudīna lietošanu, bija slikta dūša (12%), bezmiegs (7%), reibonis (6%) un galvassāpes (6%).

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Triumeq sastāvdaļu lietošanu un kas atklātas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, 4. tabulā norādītas pa orgānu sistēmām, orgānu grupām un pēc absolūtā biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

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

Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	neitropēnija ¹ , anēmija ¹ , trombocitopēnija ¹
Ļoti reti:	izolēta sarkano asins šūnu aplāzija ¹
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	paaugstināta jutība (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Retāk:	imūnsistēmas reaktivācijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Bieži:	anoreksija ¹
Retāk:	hipertrigliceridēmija, hiperglikēmija
Ļoti reti:	laktacidoze ¹
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	bezmiegs
Bieži:	patoloģiski sapņi, depresija, trauksme ¹ , murgi, miega traucējumi
Retāk:	pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums (īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē), panikas lēkme
Reti:	veikta pašnāvība (īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē)
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	galvassāpes
Bieži:	reibonis, miegainība, letarģija ¹
Ļoti reti:	perifēriska neiropātija ¹ , parestēzija ¹
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži:	klepus ¹ , deguna simptomi ¹
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša, caureja
Bieži:	vemšana, meteorisms, sāpes vēderā, sāpes pakrūtē, vēdera pūšanās, diskomforta sajūta vēderā, gastroezofageālā atvīļņa slimība, dispepsija
Reti:	pankreatīts ¹
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis
Retāk:	hepatīts
Reti:	akūta aknu mazspēja ¹ , paaugstināts bilirubīna līmenis ²

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	izsitumi, nieze, alopēcija ¹
Ļoti reti:	<i>erythema multiforme</i> ¹ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ , toksiska epidermas nekrolīze ¹
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	artralģija ¹ , muskuļu bojājumi ¹ (tai skaitā mialģija ¹)
Reti:	rabdomiolīze ¹
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	nogurums
Bieži:	astēnija, drudzis ¹ , savārgums ¹
<i>Izmeklējumi</i>	
Bieži:	paaugstināts KFK līmenis, ķermeņa masas pieaugums
Reti:	paaugstināts amilāzes līmenis ¹
¹ Šī nevēlamā blakusparādība tika atklāta klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā dolutegravīram, abakavīram vai lamivudīnam, lietojot kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, vai Triumeq pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. ² Kombinācijā ar paaugstinātu transamināžu līmeni	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas

Gan abakavīra, gan dolutegravīra lietošana ir saistīta ar paaugstinātas jutības reakciju (HSR) risku, kas biežāk novērotas abakavīra lietošanas gadījumā. Paaugstinātas jutības reakcijai, kas novērota katrai no šīm zālēm (aprakstīta tālāk), ir dažas kopīgas pazīmes, piemēram, drudzis un/vai izsitumi kopā ar citiem simptomiem, kas liecina par daudzu orgānu bojājumiem. Parasti gan ar abakavīra, gan dolutegravīra lietošanu saistītās reakcijas parādās pēc 10–14 dienām, lai gan reakcijas pret abakavīru iespējamas jebkurā brīdī terapijas laikā. Ja, balstoties uz klīnisko novērtējumu, HSR nevar izslēgt, ārstēšana ar Triumeq vai citām abakavīru vai dolutegravīru saturošām zālēm nekavējoties jāpārtrauc, un to nekad vairs nedrīkst atsākt. Vairāk informācijas par pacientu ārstēšanu iespējamas HSR gadījumā pret Triumeq lūdzu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Paaugstināta jutība pret dolutegravīru

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

Paaugstināta jutība pret abakavīru

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

Gandrīz visiem pacientiem, kuriem attīstās paaugstinātas jutības reakcija, kā sindroma izpausme parādās drudzis un/vai izsitumi (parasti makulopapulozi vai urtikāri), tomēr ir bijušas reakcijas arī bez izsitumiem vai drudža. Citi galvenie simptomi ir kuņģa-zarnu trakta, elpceļu vai konstitucionālie simptomi, piemēram, letarģija un savārgums.

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

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

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

Vielmaiņas raksturlielumi

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

Osteonekroze

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

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

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

Laboratorisko bioķīmisko vērtību novirzes

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

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

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija

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

Pediatriskā populācija

Klīnisku pētījumu datu par Triumeq iedarbību pediatriskā populācijā nav. Atsevišķās sastāvdaļas pētītas zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem.

Pamatojoties uz pieejamiem datiem par dolutegravīra lietošanu kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem zīdaiņiem, bērnu un pusaudžu ārstēšanai, netika konstatēti nekādi citi drošuma apdraudējumi, kā vien pieaugušo populācijā novērotie.

Abakavīra un lamivudīna monopreparāti pētīti atsevišķi un arī kā duālā nukleozīdu terapija kombinētās pretretrovīrusu terapijas pamatā, ko lietoja ART iepriekš nesaņēmušu un ART iepriekš saņēmušu ar HIV inficētu pediatriko pacientu ārstēšanā (pieejamie dati par abakavīra un lamivudīna lietošanu zīdaiņiem līdz trīs mēnešu vecumam ir ierobežoti). Netika konstatēti nekādi citi nevēlamo blakusparādību veidi, kā vien pieaugušo populācijā novērotie.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu darbība in vitro

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

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

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

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

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

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

Pretvīrusu darbība kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem

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

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

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

Cilvēka seruma ietekme

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

Rezistence

Rezistence in vitro (dolutegravīrs)

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

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

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

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

Rezistence in vivo (dolutegravīrs)

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

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

Rezistence in vitro un in vivo (abakavīrs un lamivudīns)

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

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

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

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

Ietekme uz elektrokardiogrammu

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

Pētījumā SINGLE 833 pacienti saņēma terapiju ar vienreiz dienā lietotām dolutegravīra 50 mg apvalkotajām tabletēm kopā ar fiksētas devas abakavīra-lamivudīna kombināciju (DTG + ABC/3TC) vai fiksētas devas efavirenza-tenofovīra-emtricitabīna kombināciju (EFV/TDF/FTC). Pētījuma sākumā pacientu vecuma mediānas bija 35 gadi, 16% bija sievietes, 32% nepiederēja baltajai rasei, 7% bija vienlaicīga C hepatīta infekcija, un 4% atbilda C kategorijai pēc CDC klasifikācijas, un šie raksturlielumi abās terapijas grupās bija līdzīgi. 48. nedēļas rezultāti (tai skaitā svarīgāko sākotnējo kovariātu rezultāti) ir parādīti 5. tabulā.

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

	48 nedēļas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC vienreiz dienā N=414	EFV/TDF/FTC vienreiz dienā N=419
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	88%	81%
Atšķirība starp ārstēšanas veidiem*	7,4% (95% TI: 2,5%; 12,3%)	
Nav virusoloģiskas atbildes reakcijas†	5%	6%
Nav virusoloģisku datu 48. nedēļā	7%	13%
Iemesli		
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ‡	2%	10%
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana cita iemesla dēļ§	5%	3%
Trūkst datu par konkrēto brīdi, taču piedalās pētījumā	0	<1%
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml atkarībā no sākotnējiem kovariātu raksturlielumiem		
Sākotnējā vīrusu slodze plazmā (kopijas/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Sākotnējais CD4+ skaits (šūnas/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
no 200 līdz <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Dzimums		
Vīrieši	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Sievietes	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rase		
Baltā	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afroamerikāņu/afrikāņu izcelsme/cita	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vecums (gadi)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
* Korigējot pēc sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.		
† Iekļautas pētāmās personas, kuras pārtrauca pētījumu pirms 48. nedēļas efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, kā arī pētāmās personas, kurām 48 nedēļu laika logā ir ≥50 kopijas.		

‡ Iekļautas pētāmās personas, kuras jebkurā brīdī izstājās nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ, sākot no 1. dienas līdz 48. nedēļas analīzes brīdim, ja tādējādi netika iegūti virusoloģiskie dati par ārstēšanu analīzes periodā.

§ Ietver tādus iemeslus, kā piekrišanas atsaukšana, zudis novērošanai, pārcēlies, protokola pārkāpumi. Piezīmes: ABC/3TC = abakavīrs 600 mg, lamivudīns 300 mg Kivexa/Epzicom fiksēto devu kombinācijas (FDK) formā.

EFV/TDF/FTC = efavirenzs 600 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg, emtricitabīns 200 mg Atripla FDK formā.

Primārajā 48 nedēļu analīzē pacientu daļa, kuriem bija vīrusu nomākums, dolutegravīra + ABC/3TC grupā, bija lielāka nekā EFV/TDF/FTC grupā ($p=0,003$), un tādu pašu atšķirību starp ārstēšanas veidiem novēroja pētāmām personām, kuras definētas pēc sākotnējā HIV RNS līmeņa ($<$ vai $>$ 100 000 kopijas/ml). Laika mediāna līdz vīrusu nomākumam, lietojot ABC/3TC + DTG, bija mazāka (28, salīdzinot ar 84 dienām, $p<0,0001$). Koriģētā vidējā CD4+ T šūnu skaita izmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 267 šūnas, salīdzinot ar 208 šūnām/mm³ ($p<0,001$). Gan laiks līdz vīrusu nomākumam, gan izmaiņu analīzes, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija iepriekš noteiktas un koriģētas pēc multiplicitātes. Pēc 96 nedēļām atbildes reakcija bija attiecīgi 80% un 72%. Mērķa kritērija atšķirība saglabājās statistiski nozīmīga ($p=0,006$). Statistiski labāko atbildes reakciju pret DTG+ABC/3TC noteica biežākā izstāšanās nevēlamu blakusparādību dēļ EFV/TDF/FTC grupā neatkarīgi no vīrusu slodzes datiem. Vispārējās atšķirības starp ārstēšanas veidiem 96. nedēļā attiecināmas uz pacientiem ar lielu un mazu sākotnējo vīrusu slodzi. Pēc 144 nedēļām SINGLE atklātajā fāzē vīrusu nomākums saglabājās, dolutegravīra + ABC/3TC grupā (71%) tas bija pārāks nekā EFV/TDF/FTC grupā (63%), atšķirība starp ārstēšanas veidiem bija 8,3% (2,0; 14,6).

Pētījumā SPRING-2 822 pacienti tika ārstēti vai nu ar dolutegravīru 50 mg apvalkotajām tabletēm vienreiz dienā, vai arī ar raltegravīru 400 mg divas reizes dienā (maskēti), abos gadījumos kopā ar fiksētas devas ABC/3TC (apmēram 40%) vai TDF/FTC (apmēram 60%), ko saņēma atklātā veidā. Demogrāfiskie dati pētījuma sākumā un iznākumi apkopoti 6. tabulā. Dolutegravīrs bija līdzvērtīgs raltegravīram, tai skaitā pacientu apakšgrupā, kuri saņēma abakavīra/lamivudīna fona shēmu.

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

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

FLAMINGO pētījumā 485 pacienti tika ārstēti vai nu ar dolutegravīra 50 mg apvalkotajām tabletēm vienreiz dienā, vai arī ar darunavīru/ritonavīru (DRV/r) 800 mg/100 mg vienreiz dienā, abos gadījumos kopā ar ABC/3TC (apmēram 33%) vai TDF/FTC (apmēram 67%). Visas zāles tika lietotas atklāti. Galvenie demogrāfiskie dati un iznākumi apkopoti 7. tabulā.

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

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

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

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

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

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

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

STRIVING (201147) ir 48 nedēļu, randomizēts, nemaskēts, daudzcentru, līdzvērtīguma pētījums ar aktīvu kontrolgrupu pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi neveiksmīga terapija un nav dokumentēta rezistence pret kādas grupas zālēm. Pētāmās personas ar vīrusu nomākumu (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml) tika nejaušināti iedalītas (1:1) turpināt jau esošo ART shēmu (2 NRTI plus vai nu PI, NNRTI, vai INI) vai pāriet uz ABC/DTG/3TC FDK apvalkotās tabletes vienreiz dienā (agrīna nomaiņa). Vienlaicīga B hepatīta infekcija bija viens no galvenajiem izslēgšanas kritērijiem. Pacienti pārsvarā bija baltās (66%) vai melnās rases pārstāvji (28%), vīrieši (87%). Galvenie iepriekšējie pārnese ceļi bija homoseksuāls (73%) vai heteroseksuāls (29%) sakars. Daļa ar pozitīvu HCV seroloģiju bija 7%. Laika mediāna no pirmās ART sākšanas bija ap 4,5 gadiem.

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

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

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

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

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

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

Pediātriskā populācija

Vēl arvien notiekošā 48 nedēļas ilgā, nemaskētā, daudzcentru 1./2. fāzes pētījumā (IMPAACT P1093/ING112578) ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no ≥ 4 nedēļām līdz < 18 gadiem vērtēja dolutegravīra farmakokinētikas raksturlielumus, drošumu, panesamību un efektivitāti kombinētajās shēmās; vairums dalībnieku iepriekš bija saņēmuši terapiju.

Dolutegravīra lietošana kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm terapiju iepriekš nesaņēmušiem vai saņēmušiem, INSTI iepriekš nelietojušiem, ar HIV-1 inficētiem pacientiem vecumā no vismaz 4 nedēļām līdz 18 gadiem tika pētīta vēl arvien notiekošā, nemaskētā, daudzcentru, devas noteikšanas

klīniskajā pētījumā IMPAACT P1093. Dalībnieki tika stratificēti vecuma kohortās - dalībnieki vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem tika iesaistīti I kohortā, bet dalībnieki vecumā no 6 līdz mazāk nekā 12 gadiem - II kohortā. Kopumā 67 % (16/24) abu kohortu dalībnieku, kuri saņēma ieteicamo devu (atbilstoši ķermeņa masai un vecumam), 48. nedēļā sasniegtais HIV-1 RNS līmenis bija mazāk nekā 50 kopiju/ml (*Snapshot* algoritms).

Abakavīra un lamivudīna lietošana vienu reizi dienā kombinācijā ar trešām pretretrovīrusu zālēm ar HIV-1 inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem tika vērtēta randomizētā, daudzcentru pētījumā (ARROW). Pētījuma dalībnieki, kuri randomizēti bija nonākuši vienreiz dienā lietojamās devas grupā (n = 331) un kuru ķermeņa masa bija vismaz 25 kg, saņēma abakavīra 600 mg un lamivudīna 300 mg devu atsevišķu zāļu vai FDK veidā. 96. nedēļā 69 % dalībnieku, kuri abakavīru un lamivudīnu lietoja vienu reizi dienā kombinācijā ar trešām pretretrovīrusu zālēm, HIV-1 RNS līmenis bija mazāks nekā 80 kopijas/ml.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pierādīts, ka Triumeq apvalkotā tablete ir bioekvivalenta dolutegravīra monopreparāta apvalkotajai tabletei un abakavīra/lamivudīna fiksēto devu kombinētajai tabletei (ABC/3TC FDK), kas lietotas atsevišķi. Tas tika pierādīts vienas devas, divvirzienu krusteniskā Triumeq bioekvivalences pētījumā (tukšā dūšā), salīdzinot ar 1 x 50 mg dolutegravīra tableti kopā ar 1 x 600 mg abakavīra/300 mg lamivudīna tableti (tukšā dūšā) veselām pētāmām personām (n=66).

Disperģējamās tabletes formā lietota abakavīra un lamivudīna relatīvā biopieejamība ir līdzīga biopieejamībai no apvalkotajām tabletēm. Disperģējamās tabletes formā lietota dolutegravīra relatīvā biopieejamība ir aptuveni 1,7 reizes lielāka nekā biopieejamība no apvalkotajām tabletēm. Tādēļ Triumeq disperģējamās tabletes nav tieši savstarpēji aizstājamas ar Triumeq apvalkotajām tabletēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tālāk aprakstītas dolutegravīra, lamivudīna un abakavīra farmakokinētiskās īpašības.

Uzsūkšanās

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

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

Treknas maltītes ietekme uz Triumeq disperģējamo tableti tika noteikta vienreiz lietotas devas, 2 kohortu, krusteniskā pētījumā. Pēc Triumeq disperģējamo tablešu lietošanas kopā ar treknu maltīti samazinājās dolutegravīra (29 %), abakavīra (55 %) un lamivudīna (36 %) C_{max} plazmā. Visu trīs savienojumu AUC pārtika neietekmēja. Šie rezultāti liecina, ka Triumeq disperģējamās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

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

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dolutegravīrs izteikti (>99% apmērā) saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Dolutegravīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav atkarīga no dolutegravīra koncentrācijas. Kopējās ar zālēm saistītās radioaktivitātes koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā bija no 0,441 līdz 0,535, kas liecina par minimālu radioaktivitātes saistību ar asins šūnām. Nesaistītā dolutegravīra frakcija plazmā pieauga, ja bija zema albumīnu koncentrācija serumā (<35 g/l), kā novērots pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pētījumi par saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām *in vitro* liecina, ka abakavīrs terapeitiskā koncentrācijā ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās maz vai mēreni (~49%). Lamivudīnam ir lineāra farmakokinētika terapeitiskajā devu diapazonā, un tas maz saistās ar plazmas olbaltumvielām *in vitro* (<36%).

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

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

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

Biotransformācija

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

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

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

Zāļu mijiedarbība

In vitro konstatēts, ka dolutegravīram nepiemīt tieša ietekme vai ka tas vāji inhibē (IC50>50 µM) citohroma P450 (CYP) enzīmus 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6

CYP3A, UGT1A1 vai UGT2B7, vai Pgp, BCRP, BSEP, organisko anjonu transporta polipeptīda 1B1 (*organic anion transporting polypeptide* 1B1 – OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, ar rezistenci pret vairākām zālēm saistīta proteīna 2 (*multidrug resistance-associated protein 2* – MRP2) vai MRP4 transportētājus. *In vitro* dolutegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Pamatojoties uz šiem datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir galveno enzīmu vai transportētāju substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

In vitro abakavīrs neinhibēja un neinducēja CYP enzīmus (citus, nevis CYP1A1 un CYP3A4 [ierobežots potenciāls], skatīt 4.5. apakšpunktu, un ir konstatēts, ka tas neinhibē vai vāji inhibē OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP un P-gp vai MATE2-K, tāpēc nav sagaidāms, ka abakavīrs ietekmēs tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras ir šo enzīmu vai transportvielu substrāti.

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

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

Lamivudīnu CYP enzīmi nozīmīgi nemetabolizēja.

Eliminācija

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

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

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 18–19 stundas. Pacientiem, kuri lieto lamivudīnu pa 300 mg vienreiz dienā, terminālais intracelulārais lamivudīna-TP eliminācijas pusperiods ir 16 – 19 stundas. Vidējais sistēmiskais lamivudīna klīrenss ir aptuveni 0,32 L/h/kg, galvenokārt renālais klīrenss (>70%) caur organisko katjonu transporta sistēmu. Pētījumi par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem liecina, ka nieru darbības traucējumi ietekmē lamivudīna elimināciju. Devas samazināšana ir nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Randomizētā devu noteikšanas pētījumā ar HIV-1 inficētām pētāmām personām, kuras tika ārstētas ar dolutegravīra monoterapiju (ING111521), tika pierādīta strauja un no devas atkarīga pretvīrusu aktivitāte: vidējais HIV-1 RNS daudzuma samazinājums par 2,5 log₁₀, lietojot 50 mg devu, tika konstatēts 11. dienā. Šāda pretvīrusu atbildes reakcija 50 mg grupā saglabājās 3–4 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

Intracelulārā farmakokinētika

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

Īpašas grupas

Aknu darbības traucējumi

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētikas dati iegūti atsevišķi.

Dolutegravīra metabolismu un elimināciju nodrošina galvenokārt aknas. Astoņām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 8 atbilstošiem veselīgiem pieaugušajiem, kuri veidoja kontroles grupu, lietoja vienreizēju 50 mg dolutegravīra devu. Lai gan kopējā dolutegravīra koncentrācija plazmā bija līdzīga, pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselām pētāmām personām no kontroles grupas, bija vērojama 1,5–2 reizes lielāka nesaistītā dolutegravīra kopējā iedarbība. Uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz dolutegravīra farmakokinētiku nav pētīta.

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

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

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

Nieru darbības traucējumi

Dolutegravīra, abakavīra un lamivudīna farmakokinētikas dati iegūti atsevišķi.

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

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

Pētījumi ar lamivudīnu liecina, ka koncentrācija plazmā (AUC) pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir paaugstināta samazinātā klīrensa dēļ.

Ņemot vērā par lamivudīnu iegūtos datus, Triumeq disperģējamās tabletes nav ieteicamas pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min (skatīta 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

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

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

Pediātriskā populācija

Dolutegravīra apvalkoto un disperģējamo tablešu farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no ≥ 4 nedēļām līdz < 18 gadiem tika noteikta divos vēl arvien noritošos pētījumos (IMPAACT P1093/ING112578 un ODYSSEY/201296). Ar HIV-1 inficētiem pediātriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa bija vismaz 14 kg, vidējais dolutegravīra AUC_{0-24h} un C_{24h} bija salīdzināms ar pieaugušajiem novērotajām vērtībām pēc 50 mg devas lietošanas vienu reizi dienā vai 50 mg devas lietošanas divas reizes dienā. Pediātriskiem pacientiem vidējā C_{max} ir lielāka, taču šo pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, jo drošuma profili pediātriskiem pacientiem un pieaugušajiem bija līdzīgi.

Dati par abakavīra un lamivudīna farmakokinētiku ir pieejami par bērniem un pusaudžiem, kuri iekšķīgi lietojamā šķīduma vai tablešu formā šīs zāles lietoja atbilstoši ieteicamajai dozēšanas shēmai. Farmakokinētikas raksturlielumi ir salīdzināmi ar pieaugušajiem novērotajām vērtībām. Triumeq disperģējamās tabletes lietojot ieteicamās devās, bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg prognozētā abakavīra un lamivudīna ekspozīcija (AUC_{0-24h}) atrodas atsevišķo aktīvo vielu ekspozīcijas diapazonā, kas ir prognozēts, balstoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju.

Zāles metabolizējošo enzīmu polimorfismi

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

Dzimums

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

Rase

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

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Mutagenitāte un kancerogenitāte

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

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

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

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

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

Atkārtotu devu toksicitāte

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

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

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

Reproduktīvā toksikoloģija

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

Dolutegravīra perorāla lietošana devās līdz 1000 mg/kg dienā grūsnām žurkām no 6. līdz 17. gestācijas dienai neizraisīja toksicitāti mātei, attīstības toksicitāti vai teratogenitāti (50 reizi pārsniedz klīnisko

iedarbību cilvēkiem, lietojot 50 mg devu kombinācijā ar abakavīru un lamivudīnu, pamatojoties uz AUC).

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Acesulfāma kālija sāls

Krospovidons

Mannīts (E421)

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons

Ar silīcija dioksīdu pārklāta mikrokristāliskā celuloze (mikrokristāliskā celuloze; koloidāls bezūdens silīcija dioksīds)

Nātrijs cietes glikolāts

Nātrijs stearilfumarāts

Zemeņu krēma garša

Sukraloze

Tabletes apvalks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols

Polivinilspirts - daļēji hidrolizēts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgas, baltas ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un ar polietilēnu indukcijas karstuma aizzīmogojumu.

Katra pudele satur 90 disperģējamās tabletes un desikantu.

Iepakojumam ir pievienots plastikāta dozēšanas trauciņš ar 5 ml iedaļām no 15 ml līdz 40 ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Disperģējamā tablete ir jādisperģē dzeramajā ūdenī. Tablete(-s) pirms norīšanas ir pilnīgi jādisperģē 20 ml dzeramā ūdens un jāizlieto 30 minūšu laikā pēc devas sagatavošanas lietošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu un secīgos norādījumus par lietošanu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 1. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

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

Apvalkotās tabletes:

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

vai

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

Disperģējamās tabletes:

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES KASTĪTE (TIKAI ATSEVIŠĶAJĀM KASTĪTĒM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

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

BRĪDINĀJUMS

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

Spiest šeit (ar pievienotu Brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ VIDĒJĀ IEPAKOJUMA

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

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

BRĪDINĀJUMS

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

Spīest šeit (ar pievienotu Brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 5 mg/60 mg/30 mg disperģējamās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg disperģējamās tabletes
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

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

Katra disperģējamā tablete satur 5 mg dolutegravīra (nātrija sāls veidā), 60 mg abakavīra (sulfāta veidā), 30 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Disperģējamā tablete
90 disperģējamās tabletes

Šajā iepakojumā ir dozēšanas trauciņš.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

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

BRĪDINĀJUMS

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

Spiest šeit (ar pievienotu Brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE 5 mg/60 mg/30 mg disperģejamās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg disperģejamās tabletes
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

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

Katra disperģejamā tablete satur 5 mg dolutegravīra (nātrija sāls veidā), 60 mg abakavīra (sulfāta veidā), 30 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Disperģejamā tablete
90 disperģejamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/940/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

TRIUMEQ TABLEŠU UN DISPERĢĒJAMO TABLEŠU BRĪDINĀJUMA KARTĪTE PACIENTAM

1. PUSE

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

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

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

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

(skatīt kartītes otru pusi)

2. PUSE

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

Ārsts:..... Tālrunis:.....

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

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg apvalkotās tabletes *dolutegravīrum/abacavīrum/lamivudīnum*

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Triumeq un kādam nolūkam to lieto

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

Triumeq lieto **HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas** ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuri sver vismaz 25 kg.

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Triumeq lietošanas

Nelietojiet Triumeq šādos gadījumos:

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

SVARĪGI — Paaugstinātas jutības reakcijas

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

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

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

Īpaša piesardzība, lietojot Triumeq

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

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

Paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru

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

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

Sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risks

Nevar izslēgt iespējamību, ka abakavīra lietošana var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risku.

→ **Pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir sirds un asinsvadu sistēmas darbības traucējumi, ja smēķējat vai ja Jums ir citas slimības, kas var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas slimību risku, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai cukura diabēts. Nepārtrauciet lietot Triumeq, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem

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

Tie var būt:

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

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

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

Bērni

Šīs zāles nav paredzētas bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, jo katras šo zāļu aktīvās vielas devu nav iespējams pielāgot bērna masai.

Citas zāles un Triumeq

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

Nelietojiet Triumeq kopā ar šādām zālēm:

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

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

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

- metformīns **cukura diabēta** ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par **antacīdiem līdzekļiem, gremošanas traucējumu un grēmu** ārstēšanai.
Nelietojiet antacīdos līdzekļus 6 stundu laikā pirms Triumeq lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Triumeq lietošanas (*skatīt arī 3. punktu*);
- kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīnu preparāti. **Ja Triumeq Jūs lietojat kopā ar uzturu**, uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju, Jūs varat lietot vienlaikus ar Triumeq. **Ja Triumeq Jūs nelietojat kopā ar uzturu, nelietojiet kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus** 6 stundu laikā pirms Triumeq lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Triumeq lietošanas (*skatīt arī 3. punktu*);
- emtricitabīns, etravirīns, efavirenzs, nevirapīns vai tipranavīrs/ritonavīrs **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- sorbītu un citus daudzvērtīgos spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri;
- citas zāles, kas satur lamivudīnu, ko lieto **HIV infekcijas** vai **B hepatīta** ārstēšanai;
- kladribīns, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai;
- rifampicīns tuberkulozes (TB) un citu **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- trimetoprimis/sulfometoksazols – antibakteriāls līdzeklis **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- fenitoīns vai fenobarbitāls, ko lieto **epilepsijas** ārstēšanai;
- okskarbazepīns un karbamazepīns **epilepsijas** vai **bipolāru traucējumu** ārstēšanai;
- **asinszāle** (*Hypericum perforatum*) – augu valsts līdzeklis, ko lieto **depresijas** ārstēšanai;
- **metadons**, ko lieto kā **heroīna aizstājēju**. Abakavīrs palielina ātrumu, ar kādu metadons tiek izvadīts no organisma. Ja lietojat metadonu, tiks veikta pārbaude, vai Jums nav radušies abstinences simptomi. Var būt nepieciešams mainīt metadona devu;
- **riociguats**, ko lieto, lai ārstētu **paaugstinātu asinsspiedienu asinsvados**, kas asinis no sirds pārvada līdz plaušām (plaušu artērijās). Iespējams, ka ārsts samazinās Jums nepieciešamo riociguata devu, jo abakavīrs var izraisīt riociguata līmeņa paaugstināšanos asinīs.

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

Grūtniecība

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

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

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

Ja Jums var iestāties grūtniecība Triumeq lietošanas laikā:

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

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

Barošana ar krūti

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

Neliels daudzums Triumeq sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas *pēc iespējas ātrāk ir jāapspiež* ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

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

Triumeq satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Triumeq

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

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

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

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērni un pusaudži, kuri sver vismaz 25 kg, var lietot pieaugušajiem paredzēto devu, proti, pa vienai tabletei vienreiz dienā.

Ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāk nekā 25 kg, Triumeq apvalkotās tabletes Jūs nevarat lietot, jo katras šo zāļu aktīvās vielas devu nav iespējams pielāgot Jūsu ķermeņa masai. Šādā gadījumā ārstam ir jānozīmē Triumeq disperģējamās tabletes vai zāles, kas atsevišķi satur katru no aktīvajām vielām.

Triumeq ir pieejams apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu formā. Apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes nav identiskas. Tādēļ apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes Jūs nedrīkstat savstarpēji aizstāt, pirms tam to nepārrunājot ar ārstu.

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

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

Ja Triumeq lietojat kopā ar uzturu, uztura bagātinātājus vai multivitamīnus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju, Jūs varat lietot vienlaikus ar Triumeq. Ja Triumeq nelietojat kopā ar uzturu, uztura bagātinātājus vai multivitamīnus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju, nedrīkst lietot 6 stundu laikā pirms Triumeq lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc tā lietošanas.

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

Ja esat lietojis Triumeq vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Triumeq

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

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

Ja esat pārtraucis lietot Triumeq

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

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

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

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

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

Kam rodas šādas reakcijas?

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

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

Kādi ir simptomi?

Biežākie simptomi ir:

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

Citi bieži sastopami simptomi ir:

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

Citi simptomi:

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

Kad rodas šādas reakcijas?

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

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

Ārsts Jums var ieteikt pārtraukt lietot Triumeq.

Ja esat pārtraucis lietot Triumeq

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

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

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

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

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

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

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

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

Ļoti biežas blakusparādības

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

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

Biežas blakusparādības

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

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

Biežas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

Retākas blakusparādības

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

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

Retākas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

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

Retas blakusparādības

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

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*),
- muskuļaudu sabrukums,
- aknu mazspēja (simptomi var būt šādi: ādas un acu baltumu dzelte vai neparasti tumšs urīns);
- pašnāvība (īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi).

→ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas jebkādi psihiskās veselības traucējumi (skatīt arī informāciju par citiem psihiskās veselības traucējumiem iepriekš).

Retas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- paaugstināts bilirubīna (viela, ko nosaka aknu darbības pārbaudēs) līmenis asinīs,
- enzīma, ko sauc par *amilāzi*, līmeņa paaugstināšanās.

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

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

Ļoti retas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

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

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības,

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

Citas iespējamās kombinētas HIV terapijas blakusparādības

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

Infekcijas un iekaisuma simptomi

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

- galvassāpēm,
- vēdersāpēm,
- apgrūtinātu elpošanu.

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

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

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

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

Locītavu sāpes, stīvums un kaulu bojājumi

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

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

Osteonekrozes pazīmes:

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

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

→ **ziņojiet par to savam ārstam.**

Ietekme uz ķermeņa masu, lipīdu un glikozes līmeni asinīs

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Triumeq

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Triumeq satur

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

- Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Triumeq ārējais izskats un iepakojums

Triumeq apvalkotās tabletes ir purpursarkanas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “572 Tri” vienā pusē. Apvalkotās tabletes ir pieejamas pudelēs pa 30 tabletēm. Pudelē ir desikants, lai mazinātu mitrumu. Pēc tam, kad pudele atvērta, atstājiet desikantu pudelē, neizņemiet to.

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

VAI

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {mēnesis GGGG}.

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg disperģejamās tabletes *dolutegravīrum/abacavīrum/lamivudīnum*

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Triumeq un kādam nolūkam to lieto

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

Triumeq lieto **HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas** ārstēšanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir no vismaz 14 kg līdz mazāk nekā 25 kg.

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Triumeq lietošanas

Nelietojiet Triumeq šādos gadījumos:

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

→ Ja domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz bērnu, informējiet savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

SVARĪGI — Paaugstinātas jutības reakcijas

Triumeq sastāvā ir abakavīrs un dolutegravīrs. Abas šīs aktīvās vielas var izraisīt smagu alergisku reakciju, ko dēvē par paaugstinātas jutības reakciju. Jūsu aprūpētais bērns nekādā gadījumā nedrīkst atkārtoti lietot abakavīru vai abakavīru saturošas zāles, ja viņam/viņai ir paaugstinātas jutības reakcija: tā var apdraudēt dzīvību.

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

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

Īpaša piesardzība, lietojot Triumeq

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

- ja Jūsu aprūpētajam bērnam ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi,
 - ja Jūsu aprūpētajam bērnam kādreiz bijusi **aknu slimība**, tai skaitā B vai C hepatīts (ja bērnam ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet Triumeq lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu, jo hepatīts var atjaunoties),
 - ja Jūsu aprūpētajam bērnam ir nieru darbības traucējumi.
- **Pirms Triumeq lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz bērnu.** Šo zāļu lietošanas laikā viņam/viņai var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, arī asins analīzes. Vairāk informācijas skatiet 4. punktā.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru

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

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

Sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risks

Nevar izslēgt iespējamību, ka abakavīra lietošana var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risku.

→ **Pastāstiet savam ārstam**, ja Jūsu aprūpētajam bērnam ir sirds un asinsvadu sistēmas darbības traucējumi, viņš/viņa smēķē vai viņam/viņai ir citas slimības, kas var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas slimību risku, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai cukura diabēts. Nepārtrauciet Triumeq došanu bērnam, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem

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

Tie var būt:

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

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

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

Bērni

Šīs zāles nav paredzētas bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, jo katras šo zāļu aktīvās vielas devu nav iespējams pielāgot bērna masai.

Bērniem ir jāveic iepilnātie ārsta apmeklējumi (*sīkāku informāciju skatīt 3. punktā "Kā lietot Triumeq"*).

Citas zāles un Triumeq

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras Jūsu aprūpētais bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

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

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

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

→ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja Jūsu aprūpētais bērns lieto kādas no šīm zālēm. Jūsu ārsts var izlemt, ka ir jāpielāgo deva vai ka nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība

Ja paciente ir grūtniece, ja paciente domā, ka viņai varētu būt grūtniecība, vai plāno grūtniecību,

→ **ir jāpārrunā ar ārstu** ar Triumeq lietošanu saistītais risks un ieguvums.

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

Ja pacientei var iestāties grūtniecība Triumeq lietošanas laikā:

→ **viņai jāaprunājas ar ārstu** un jāapspriež, vai nepieciešams lietot kontracepcijas līdzekļus, piemēram, prezervatīvus vai tabletes.

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

Barošana ar krūti

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

Neliels daudzums Triumeq sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

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

Triumeq satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā disperģējamā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Triumeq

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

Lēmumu par Jūsu aprūpētajam bērnam nepieciešamo Triumeq devu ārsts pieņems atkarībā no bērna ķermeņa masas.

Ja aprūpētā bērna ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, Triumeq šim bērnam nav piemērots, jo nav zināms Triumeq drošums un efektivitāte. Šādā gadījumā ārstam ir jānozīmē bērnam individuālas zāles, kas satur šo zāļu sastāvā ietilpstošās aktīvās vielas.

Triumeq var lietot **neatkarīgi no ēdienreizēm**.

Disperģējamās tabletes ir jādisperģē dzeramajā ūdenī. Pirms norīšanas tabletēm ir jābūt pilnīgi disperģētām. Tabletes nedrīkst košļāt, griezt vai smalcināt.

Ja palielinās **bērna ķermeņa masa**, ir jāpielāgo Triumeq **deva**.

→ Tādēļ ir svarīgi, lai bērns veiktu **ieplānotos ārsta apmeklējumus**.

Triumeq ir pieejams apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu formā. Apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes nav identiskas. Tādēļ apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes Jūs nedrīkstat savstarpēji aizstāt, pirms tam to nepārrunājot ar ārstu.

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

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

Ja Triumeq dodat bērnam kopā ar uzturu, vienlaikus ar Triumeq **var lietot uztura bagātinātājus vai multivitamīnus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju**. **Ja nedodat Triumeq bērnam kopā ar uzturu**, uztura bagātinātājus vai multivitamīnus, kas satur kalciju, dzelzi vai magniju, nedrīkst lietot 6 stundu laikā pirms Triumeq lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc tā lietošanas.

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

Ja esat iedevis bērnam Triumeq vairāk, nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis iedot bērnam Triumeq

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

→ **Nedodiet bērnam dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja esat pārtraucis dot bērnam Triumeq

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis dot bērnam Triumeq, īpaši tad, ja domājat, ka viņam/viņai ir blakusparādības, vai kādas citas slimības dēļ:

pirms atsākt šo zāļu došanu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tie varētu būt saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju, **Jums norādīs nekad vairs nedot bērnam Triumeq vai jebkuras citas abakavīru vai dolutegravīru saturošas zāles**. Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

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

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

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

Kam rodas šādas reakcijas?

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

Ja bērnam ir gēns, ko sauc par HLA-B*5701, šīs reakcijas rašanās iespējamība ir lielāka (taču reakcija var būt arī tad, ja bērnam šī gēna nav). Pirms Triumeq parakstīšanas Jūsu aprūpētajam bērnam vajadzētu noteikt šo gēnu. Ja zināt, ka viņam/viņai ir šis gēns, informējiet par to ārstu.

Kādi ir simptomi?

Visbiežākie simptomi ir:

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

Citi bieži sastopami simptomi ir:

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

Citi simptomi:

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

Kad rodas šādas reakcijas?

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

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

Ārsts Jums var ieteikt pārtraukt dot bērnam Triumeq.

Ja esat pārtraucis dot bērnam Triumeq

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

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis dot bērnam Triumeq, īpaši tad, ja domājat, ka viņam/viņai ir blakusparādības, vai citas slimības dēļ:

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

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

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

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

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

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

Ļoti biežas blakusparādības

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

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

Biežas blakusparādības

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

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

Biežas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

Retākas blakusparādības

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

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

Retākas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

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

Retas blakusparādības

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

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*),
- muskuļaudu sabrukums,
- aknu mazspēja (simptomi var būt šādi: ādas un acu baltumu dzelte vai neparasti tumšs urīns);
- pašnāvība (īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi).

→ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas jebkādi psihiskās veselības traucējumi (skatīt arī informāciju par citiem psihiskās veselības traucējumiem iepriekš).

Retas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- paaugstināts bilirubīna (viela, ko nosaka aknu darbības pārbaudēs) līmenis asinīs,
- enzīma, ko sauc par *amilāzi*, līmeņa paaugstināšanās.

Ļoti retas blakusparādības

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

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

Ļoti retas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

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

Ja Jūsu aprūpētajam bērnam rodas jebkādas blakusparādības,

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

Citas iespējamās kombinētas HIV terapijas blakusparādības

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

Infekcijas un iekaisuma simptomi

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

- galvassāpēm,
- sāpēm vēderā,
- apgrūtinātu elpošanu.

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

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

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

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

Locītavu sāpes, stīvums un kaulu bojājumi

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

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

Osteonekrozes pazīmes:

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

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

→ **ziņojiet par to savam ārstam.**

Ietekme uz ķermeņa masu, lipīdu un glikozes līmeni asinīs

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Triumeq

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju. Desikantu nedrīkst norīt.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Triumeq satur

- Aktīvās vielas ir dolutegravīrs, abakavīrs un lamivudīns. Katra tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 5 mg dolutegravīra, 60 mg abakavīra (sulfāta veidā) un 30 mg lamivudīna.

- Citas sastāvdaļas ir acesulfāma kālija sāls, krospovidons, mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze, povidons, ar silīcija dioksīdu pārklāta mikrokristāliskā celuloze (mikrokristāliskā celuloze; koloidāls bezūdens silīcija dioksīds), nātrijs cietes glikolāts, nātrijs stearilfumarāts, zemeņu krēma garša, sukraloze, daļēji hidrolizēts polivinilspirts, makrogols, talka, titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
- Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Triumeq ārējais izskats un iepakojums

Triumeq disperģējamās tabletes ir dzeltenas, abpusēji izliektas kapsulas formas disperģējamās tabletes ar iespaidumu “SV WTU” vienā pusē.

Disperģējamās tabletes ir pieejamas pudelēs pa 90 tabletēm.

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

Iepakojumam ir pievienots dozēšanas trauciņš.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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
vii.vi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {mēnesis GGGG}.

Citi informācijas avoti

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

7. Secīgi norādījumi

Pirms šo zāļu devas došanas bērnam izlasiet lietošanas instrukciju.

Sekojošajiem norādījumiem, zāļu sagatavošanai un devas došanai bērnam izmantojiet tīru dzeramo ūdeni.

Svarīga informācija

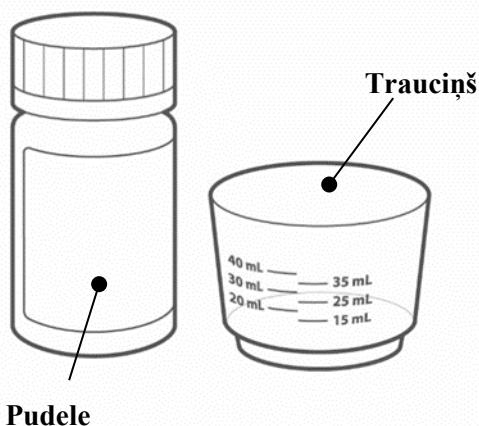
Šīs zāles bērnam vienmēr dodiet tieši tā, kā veselības aprūpes speciālists ir Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

Tabletes **nedrīkst** košļāt, griezt vai smalcināt.

Ja esat aizmirsis iedot zāļu devu, dodiet to bērnam, tiklīdz par to atceraties. Taču tad, ja nākamā deva jālieto turpmāko 4 stundu laikā, izlaidiet aizmirsto devu un parastajā laikā lietojiet nākamo devu. Turpmāk zāles lietojiet tieši tāpat, kā iepriekš. Vienā lietošanas reizē nedodiet bērnam 2 devas vai lielāku zāļu daudzumu, nekā ārsts ir nozīmējis.

Ja bērns nesaņem vai nespēj lietot visu devu, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat iedevis bērnam pārāk lielu šo zāļu daudzumu, nekavējoties meklējiet neatliekamu medicīnisku palīdzību.



Iepakojumā ir:

- Pudele ar 90 tabletēm.
- Dozēšanas trauciņš.

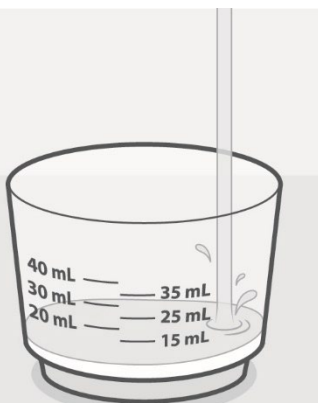
Jums būs nepieciešams arī:

- Tīrs dzeramais ūdens.

Sagatavošanās

1. Iepildiet ūdeni

Tablešu skaits	Ūdens tilpums
5	20 ml
6	20 ml

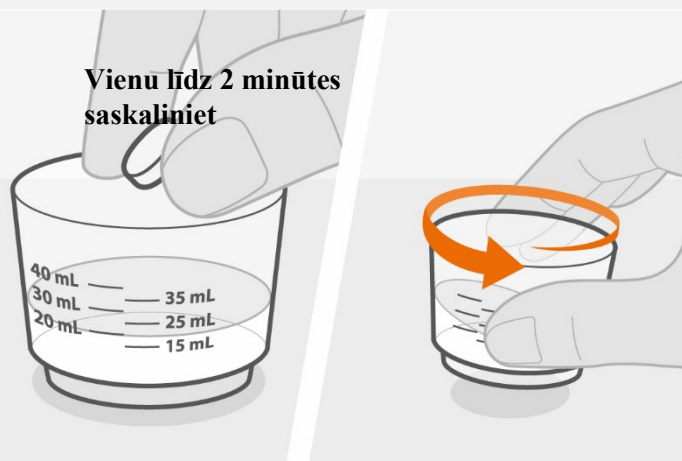


- Iepildiet trauciņā tīru dzeramo ūdeni.
Nozīmētajai devai nepieciešamais ūdens daudzums redzams iepriekš dotajos norādījumos par ūdens tilpumu.

Devas sagatavošanai drīkst izmantot tikai dzeramo ūdeni.

- Nekādā gadījumā devas sagatavošanai **neizmantojiet** citus dzērienus vai pārtikas produktus.

2. Zāļu sagatavošana



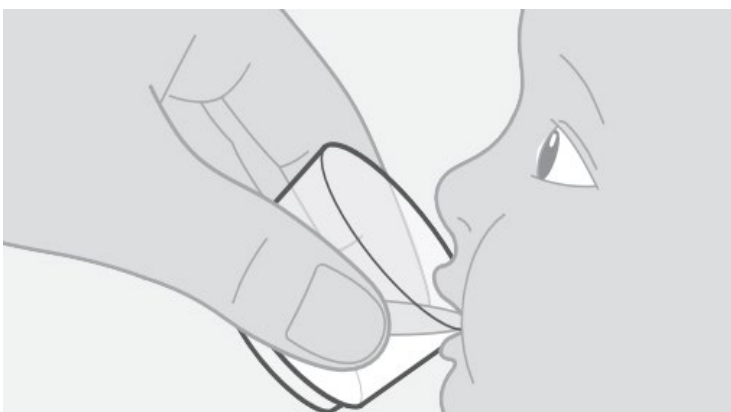
- Pievienojiet ūdenim nepieciešamo tablešu skaitu.
- Vienu līdz 2 minūtes lēni skalīniet dozēšanas trauciņu, lai disperģētu tableti(-es). Zāles kļūs duļķainas. Uzmanieties, lai zāles neizšķīstītos no trauciņa.
- Pārlicinieties, vai zāles ir gatavas lietošanai. Ja trauciņā vēl ir saskatāmas tablešu piciņas, skalīniet trauciņu, līdz tās ir izzudušas.

Zāļu izšķīstīšanas gadījumā notīriet izšķīstīto zāļu daudzumu.
Izmetiet trauciņā atlikušo zāļu devu un sagatavojiet jaunu devu.

Zāles bērnam ir jādod 30 minūšu laikā pēc devas sagatavošanas. Ja pēc devas sagatavošanas ir pagājušas vairāk nekā 30 minūtes, visu trauciņā esošo devu aizskalojiet ar ūdeni un sagatavojiet jaunu zāļu devu.

Zāļu došana bērnam

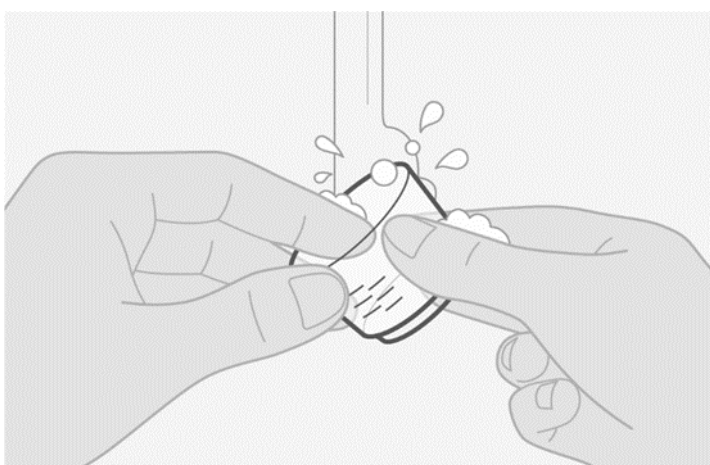
3. Zāļu došana bērnam



- Pārliecinieties, ka bērns ir sēdus stāvoklī. Visu sagatavoto zāļu devu dodiet bērnam.
- Trauciņā iepildiet vēl 15 ml vai mazāku tilpumu ūdens, saskalojiet un dodiet bērnam izdzert.
- **Ja trauciņā vēl ir palikušas zāles, atkārtojiet šo darbību, lai bērns saņemtu visu devu.**

Tīršana

4. Notīriet dozēšanas piederumus



- Izmazgājiet trauciņu ar ūdeni.
- Pirms nākamās devas sagatavošanas trauciņš ir jāiztīra.

Informācija par uzglabāšanu

Uzglabājiet tabletes pudelē. Pudelei ir jābūt cieši noslēgtai.

Pudelē ir kārba ar desikantu, kas palīdz uzturēt tabletes sausas. Desikantu **nedrīkst** norīt. Desikantu **nedrīkst** izņemt no pudeles.

Visas zāles uzglabājiet bērnam nesasniedzamā vietā.

Norādījumi par atkritumu izmešanu



Ja no pudeles ir izņemtas visas tabletes vai zāles vairs nav nepieciešamas, izmetiet pudeli un dozēšanas trauciņu. Neizlietotās zāles un izlietos materiālus izmetiet atbilstoši vietējiem norādījumiem par sadzīves atkritumiem.

Nākamajam šo zāļu iepakojumam būs pievienots jauns dozēšanas trauciņš.

IV PIELIKUMS

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par dolutegravīru, dolutegravīra/abakavīra/lamivudīna un dolutegravīra/lamivudīna PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par kardiovaskulāriem notikumiem pēc abakavīra lietošanas, arī iespējamo tā darbības mehānismu, *PRAC* secina, ka jāpārskata brīdinājumi un piesardzība lietošanā saistībā ar abakavīru saturošām zālēm, lai adekvāti atspoguļotu pašreizējo zināšanu līmeni saistībā ar kardiovaskulāriem notikumiem, un saskaņā ar jaunākajām ārstēšanas vadlīnijām informācijā par abakavīru saturošajām zālēm jāiekļauj ieteikums nelietot abakavīru saturošas zāles pacientiem, kuriem ir liels kardiovaskulārs risks. *PRAC* secināja, ka informācija par zālēm, kas satur abakavīru, kā tas ir ar Triumeq (tā sastāvā ir dolutegravīrs/abakavīrs/lamivudīns), ir attiecīgi jāgroza.

Pēc *PRAC* ieteikuma izskatīšanas *CHMP* piekrīt *PRAC* kopējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par dolutegravīru, dolutegravīru/abakavīru/lamivudīnu un dolutegravīru/lamivudīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur dolutegravīru/abakavīru/lamivudīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt Triumeq reģistrācijas nosacījumus.