

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
«Тауарлар мен көрсетілетін  
қызметтердің сапасы мен  
қауіпсіздігін бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2020 ж. «01» Қыркүйек  
№ N031755 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

### **Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

▼ Бұл дәрілік препаратқа қосымша мониторинг жүргізілуі тиіс. Ол қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты жылдам анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлап отыруын өтінеміз. Жағымсыз реакциялар туралы хабарлау тәртібі дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы 4.8-бөлімде берілген.

#### **Саудалық атауы**

Триумек®

#### **Халықаралық патенттелмеген атауы**

Жоқ

#### **Дәрілік түрі, дозасы**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар 50 мг/600 мг/300 мг

#### **Фармакотерапиялық тобы**

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. АИТВ-инфекцияларын емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттар, біріктірілімдері. Ламивудин, абакавир және долутегравир.

АТХ коды J05AR13

#### **Қолданылуы**

- ересектердегі және дене салмағы 40 кг кем емес 12 жастан асқан жасөспірімдердегі АИТВ- инфекциясын емдеу үшін.

Құрамында абакавир бар препараттармен емдеу басталғанға дейін нәсілдік қатыстылығына қарамастан, барлық АИТВ-жұқтырған пациенттерде HLA-B\*5701 аллелін тасымалдауға скрининг жүргізу қажет. Абакавирді HLA-B\*5701 аллелін тасымалдаушы болып табылатын пациенттерге

қолдануға болмайды.

## **Дәрілік препаратты қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі**

### ***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- абакавирге, долутегравирге, ламивудинге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне жоғары сезімталдық
- дофетелидпен, пилсикаинидпен немесе фампридинмен (далфампридин ретінде белгілі) бір мезгілде қолдану
- 12 жасқа дейінгі және дене салмағы 40 кг-дан аз балалар.

### ***Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары***

#### *Инфекцияның жүзуы*

Антиретровирустық терапия арқылы вирусты тиімді басу АИТВ-инфекциясының жыныстық жолмен берілу қаупін едәуір төмендететіні дәлелденсе де, бұл қауіпті толығымен жоққа шығаруға болмайды. Ұлттық әдістемелік ұсынымдарға сәйкес АИТВ-ның берілуін болдырмау үшін сақтық шараларын сақтау керек.

#### Жоғары сезімталдық реакциялары (4.8-бөлімді қараңыз)

Абакавирді және долутегравирді қолдану жоғары сезімталдық реакциясының (ЖСР) даму қаупімен байланысты (4.8-бөлімді қараңыз), олар қызба және/немесе полиағзалық зақымдануды білдіретін басқа симптомдармен бөртпе түрінде кейбір жалпы белгілермен сипатталады. Триумек препаратын қабылдағанда ЖСР абакавирден немесе долутегравирден туындады ма, оны клиникалық тұрғыда анықтау мүмкін емес. Абакавирді қабылдағанда ЖСР жиі болды, олардың кейбіреуі өмірге қауіп төндіретін сипатта болды және егер дұрыс ем жүргізілмесе, сирек жағдайларда, өліммен аяқталды. HLA-B\*5701 аллеліне оң нәтижелі талдамасы бар пациенттерде абакавирге ЖСР туындау қаупі жоғары. Алайда, бұл аллельді тасымалдаушы болып табылмайтын пациенттер абакавирді қабылдаған кезде ЖСР туралы сирек болса да хабарланды.

#### Сондықтан әрдайым келесі ережелерді қатаң сақтау қажет:

- Емді бастар алдында әрдайым HLA B\*5701 мәртебесін құжатпен растау қажет. Сондай-ақ, осы препаратты бұрын алған және абакавирге төзімділіктің болуын көрсеткен HLA-B\*5701мәртебесі белгісіз пациенттерде абакавир қабылдауды қайта бастау алдында скрининг жүргізу ұсынылады.
- Триумек препаратымен емдеуді ешқашан HLA-B\*5701 оң мәртебесі бар пациенттерден, сондай-ақ бұрын абакавирді қамтитын емдеу аясында абакавирге ЖСР күдік болған HLA-B\*5701 мәртебесі теріс пациенттерден бастауға.
- ЖСР туындауына күдік туған жағдайда, тіпті HLA-B\*5701 аллелі болмаса да, **Триумек препаратымен емдеуді дереу тоқтату қажет.** Жоғары сезімталдық реакциясы туындағаннан кейін Триумек препаратымен емдеуді тоқтатуды кідірту жедел және өмірге қауіп төндіретін реакцияның дамуына әкелуі мүмкін. Бауыр аминотрансферазаларының белсенділігін және билирубин концентрациясын анықтауды қоса, клиникалық мәртебеге мониторинг жүргізу қажет.
- ЖСР дамуына күдіктену себебінен Триумек препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін **Триумек препаратымен немесе құрамында абакавир немесе долутегравир бар кез келген басқа дәрілік препаратпен емдеуді ешқашан қайта бастауға болмайды.**

- Құрамында абакавир бар препараттармен емді абакавирге ЖСР күдіктенгеннен кейін қайта жалғастыру бірнеше сағат ішінде симптомдардың тез қайта пайда болуына әкелуі мүмкін. Мұндай рецидив бастапқы көрініске қарағанда қиынырақ болуы мүмкін және **өмірге қауіп төндіретін артериялық гипотензия тудыруы және өлімге** әкелуі мүмкін.
- Абакавирмен және долутегравирмен емдеуді қайта жалғастыруды болдырмау үшін анамнезінде ЖСР күдікті пациенттерге Триумек препаратының қалған таблеткаларын кәдеге жарату қажеттілігіне қатысты нұсқау беру керек.

#### ЖСР клиникалық сипаттамасы

Жоғары сезімталдық реакциялары клиникалық зерттеулерде долутегравир қабылдаған пациенттердің < 1%-ында байқалды және бөртпе, жүйелік бұзылулар және бірқатар жағдайларда ағзалар функциясының бұзылуымен, оның ішінде бауырдың ауыр зақымдануымен сипатталды.

Абакавирге ЖСР клиникалық зерттеулерде және кейінгі тіркеуден кейінгі бақылау кезінде жақсы сипатталған. Симптомдар, әдетте, абакавирмен емдеуді бастағаннан кейін алғашқы алты апта ішінде (симптомдар туындағанға дейінгі медиана уақыты 11 күнді құрады) пайда болды, **дегенмен бұл реакциялар ем кезінде кез келген сәтте пайда болуы мүмкін.**

Абакавирге ЖСР барлығы дерлік қызба және/немесе бөртпені қамтыды. Абакавирге ЖСР кезінде байқалған басқа белгілер мен симптомдар тыныс алу ағзалары мен асқазан-ішек жолы тарапынан симптомдарды қоса, 4.8-бөлімде (Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы) егжей-тегжейлі сипатталған. Мұндай симптомдар **респираторлық ауру (пневмония, бронхит, фарингит) немесе гастроэнтерит сияқты ЖСР қате диагнозына әкелуі мүмкін.** Емдеуді жалғастырған кезде ЖСР байланысты симптомдардың ауырлығы артады және **олар өмірге қауіп төндіретін сипат алуы мүмкін.** Көптеген жағдайларда мұндай симптомдар абакавирді қабылдауды тоқтатқан кезде жоғалады.

Абакавирмен емдеуді ЖСР симптомдарымен байланысты емес басқа да себептер бойынша тоқтатқан сирек жағдайларда абакавирмен емдеуді қайта бастағаннан кейін бірнеше сағат ішінде өмірге қауіп төндіретін жоғары сезімталдық реакциялары да дамыды (4.8-бөлімді қараңыз). Мұндай пациенттерге абакавирді қайта тағайындау қатаң медициналық бақылаумен жүргізілуі тиіс.

#### *Дене салмағы және метаболизм параметрлері*

Антиретровирустық ем жүргізгенде дене салмағы, сондай-ақ қандағы липидтер мен глюкоза концентрациясы артуы мүмкін. Мұндай өзгерістер ішінара ауруды емдеуге және өмір салтына байланысты болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда липидтер деңгейінің өзгеруіне қатысты ем әсерінің дәлелдері бар, ал дене салмағының артуына қандай да бір нақты емдеумен байланысты ешқандай сенімді дәлелдер жоқ. Қандағы липидтер мен глюкоза концентрациясын бақылау үшін АИТВ-ны емдеу жөніндегі нұсқаулықтарға жүгіну керек. Липидтік бұзылуларды клиникалық практикада қабылданған тәсілдерге сәйкес түзету қажет.

#### *Бауыр аурулары*

Триумек препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі бауыр тарапынан елеулі қатарлас бұзылулары бар пациенттерде анықталмаған. Триумек препаратын бауыр функциясының орташа немесе ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Созылмалы белсенді гепатитті қоса, бауыр функциясының бұрын расталған бұзылуы бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем кезінде бауыр функциясының бұзылу жиілігі артты, бұл стандартты практикаға сәйкес осындай пациенттерге мониторинг жүргізу қажеттілігін туындатады. Бауыр ауруы ағымының өршу

белгілерінде мұндай пациенттерге емді тоқтата тұру немесе тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

#### *Созылмалы В немесе С гепатиті бар пациенттер*

Біріктірілген антиретровирустық ем алатын созылмалы В немесе С гепатиті бар пациенттерде бауыр тарапынан ауыр және өлімге әкелуі ықтимал жағымсыз реакциялардың даму қаупі жоғары. В немесе С гепатитін емдеу үшін қатарлас вирусқа қарсы препараттарды қолданған жағдайда осы дәрілік препараттар туралы тиісті ақпаратты зерделеу қажет.

Триумек препаратының құрамында В гепатитіне қатысты белсенді ламивудин бар. Абакавир мен долутегравирде мұндай белсенділік жоқ. Ламивудинмен монотерапия, әдетте, В гепатиті вирусының резистенттілігінің жоғары даму қаупіне байланысты В гепатитін е қолданылатын адекватты ем ретінде қарастырылмайды. Сондықтан Триумек препаратын В гепатитінің қатарлас инфекциясы бар пациенттерге қолданғанда, әдетте, қосымша вирусқа қарсы ем қажет. Тиісті емдеу хаттамаларын пайдалану керек.

Триумек препаратын В гепатитінің қатарлас инфекциясы бар пациенттерге қолдануды тоқтатқан кезде бауырдың функционалдық сынамалары көрсеткіштеріне және В гепатиті вирусының репликация маркерлеріне мерзімді мониторинг жүргізу ұсынылады, өйткені ламивудинді тоқтату гепатиттің өршуіне әкелуі мүмкін.

#### *Иммунитетті қалпына келтіру синдромы*

Ауыр иммунитет тапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емнің (БАРЕ) басында симптомдық емес немесе қалдық оппортунистік патогендерге қабыну реакциясы дамуы мүмкін, бұл күрделі клиникалық жағдайларға немесе симптомдардың нашарлауына әкелуі мүмкін. Әдетте бұл реакциялар БАРЕ басталғаннан кейінгі алғашқы апталарда немесе айларда пайда болады. Мұндай реакциялардың мысалдары цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе ошақты микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jirovecii* тудырған пневмония (көбінесе пневмоцистік пневмония (ПП) деп аталады). Қабынудың кез келген симптомдарына бағалау жүргізу және қажет болған жағдайда ем жүргізу керек. Аутоиммунды бұзылулар (мысалы, Грейвс ауруы және аутоиммунды гепатит) иммундық реактивация аясында да сипатталған; алайда аурудың басталуының хабарланған уақыты неғұрлым кең шектерде ауытқиды және мұндай құбылыстар емдеу басталғаннан кейін көп ай өткен соң пайда болуы мүмкін.

Долутегравирмен емнің басында В және/немесе С гепатитінің қатарлас инфекциясы бар кейбір пациенттерде иммунитеттің қалпына келу синдромын көрсететін бауырдың функционалдық сынамалары көрсеткіштерінің жоғарылауы байқалды. В және/немесе С гепатитінің қатарлас инфекциясы бар пациенттерде бауырдың функционалдық сынамаларының көрсеткіштерін бақылау ұсынылады (осы бөлімінің басын «Созылмалы В немесе С гепатиті бар пациенттер» қараңыз).

#### *Құрсақішілік әсерден кейінгі митохондриялық дисфункция*

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар митохондрия функциясына әртүрлі дәрежеде әсер етуі мүмкін. Құрсақішілік және/немесе босанғаннан кейінгі кезеңде нуклеозидті аналогтардың әсеріне ұшыраған емшек жасындағы АИТВ-теріс балалардағы митохондрияның дисфункциясы туралы хабарланды. Негізгі жағымсыз реакцияларға қан тарапынан бұзылулар (анемия, нейтропения) және метаболикалық бұзылулар (гиперлактатемия, гиперлипаземия) кірді. Бұл реакциялар көбінесе транзиторлық сипатта болды. Кейбір неврологиялық бұзылулардың (гипертонус, құрысулар, мінез-құлықтың бұзылуы) кеш дамуы туралы сирек хабарланған. Мұндай неврологиялық бұзылулардың уақытша немесе тұрақты сипатта болатыны белгісіз. Құрсақішілік нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың әсеріне ұшыраған, тіпті АИТВ-теріс

балалардың барлығы кейіннен тиісті симптомдар немесе белгілер туындаған жағдайда ықтимал митохондриялық дисфункцияны анықтау үшін клиникалық және зертханалық әдістерді қолдана отырып бақылануы тиіс. Бұл нәтижелер АИТВ-ның тік берілуінің алдын алу үшін жүкті әйелдерге антиретровирустық емді қолдануға қатысты қолданыстағы ұлттық ұсынымдарға әсер етпейді.

#### *Миокард инфаркті*

Бақылау зерттеулері миокард инфарктісінің дамуы мен абакавир емінің арасында байланыстың болатынын көрсетті. Зерттеулерге негізінен бұрын антиретровирустық ем қабылдаған пациенттер енгізілді. Клиникалық зерттеулердің деректері миокард инфарктісі жағдайларының шамалы санын көрсетеді және қауіптің аздап жоғарылауын жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді. Жалпы, бақыланатын когортты және рандомизацияланған зерттеулердің қолжетімді деректері кейбір сәйкессіздіктерді көрсетті, сондықтан олар абакавирмен емдеу мен миокард инфарктісінің даму қаупі арасында байланыстың болуын растауға да, жоққа шығаруға да мүмкіндік бермейді. Қазіргі уақытта қауіптің әлеуетті жоғарылауын түсіндіретін биологиялық механизм анықталмаған. Триумек препаратын тағайындаған кезде түзетуге болатын барлық қауіп факторларын (мысалы, шылым шегу, артериялық гипертензия және гиперлипидемия) азайту қажет.

#### *Остеонекроз*

Остеонекроздың этиологиясы көп факторлы болып саналғанымен (кортикостероидтарды, бисфосфонаттарды қолдануды, алкогольді пайдалануды, ауыр иммуносупрессияны, дене салмағы индексінің артуын қоса), остеонекроз жағдайлары әсіресе АИТВ инфекциясының кеш сатылары бар пациенттерде және/немесе БАРЕ ұзақ қолдану аясында жиі кездеседі. Пациенттерге буындардағы ауыру мен ауырсыну, буындардың сіремпелілігі немесе қозғалыстың қиындауы сияқты белгілер дамыған кезде медициналық көмекке жүгіну қажеттігі туралы ескерту керек .

#### *Оппортунистік инфекциялар*

Пациенттерге Триумек препараты немесе басқа антиретровирустық препарат АИТВ инфекциясын емдемейтінін және оларда оппортунистік инфекциялардың және АИТВ инфекциясының басқа да асқынуларының даму ықтималдығы сақталатынын ескерту керек. Сондықтан пациенттер АИТВ-ассоциацияланған ауруларды емдеу тәжірибесі бар дәрігердің қатаң бақылауында болуы тиіс.

#### *Дәрілік препаратқа резистенттілік*

Интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерде долутегравирдің ұсынылған дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, Триумек препаратын интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге қолдану ұсынылмайды.

#### *Дәрілермен өзара әрекеттесуі*

Долутегравирдің ұсынылған дозасы этравиринмен (протеазаның күшейтілген тежегіштерінсіз), эфавирензбен (EFV), невирапинмен, рифампицинмен, типранавир/ритонавирмен, карбамазепинмен, фенитоинмен, фенобарбиталмен және шілтер жапырақты шайқурай препараттарымен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, Триумек препаратын осы препараттарды қабылдайтын пациенттерге қолдану ұсынылмайды (4.5-бөлімді қараңыз).

Триумек препаратын поливалентті катиондары бар антацидтермен бірге қолдануға болмайды. Триумек препаратын осы препараттарды қолданғанға дейін 2 сағат бұрын немесе қолданғаннан кейін 6 сағаттан соң қолдану ұсынылады (4.5-бөлімді қараңыз).

Триумек препаратын құрамында кальций немесе темір бар тағамдық қоспаларды қолданғанға дейін 2 сағат бұрын немесе қолданғаннан кейін 6 сағаттан соң қолдану ұсынылады (4.5-бөлімді қараңыз).

Долутегравир метформин концентрациясын арттырады. Гликемияны бақылауды сақтау

үшін долутегравир мен метформинді бір мезгілде қолдануды бастау және тоқтату кезінде метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек (4.5-бөлімді қараңыз). Метформин бүйрекпен шығарылады, сондықтан оны долутегравирмен бір мезгілде қолданғанда бүйрек функциясына мониторинг жүргізу маңызды. Бұл біріктірілім ауырлығы орташа дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылған (3а сатысы, креатинин клиренсі 45-59 мл/мин) пациенттерде лактатацидоздың даму қаупін арттыруы мүмкін, сондықтан осы препараттарды бір мезгілде қолдануға абайлап қарау ұсынылады. Метформин дозасын азайту туралы мәселені мұқият қарастырған жөн. Ламивудинді кладрибинмен біріктіріп қолдану ұсынылмайды (4.5-бөлімді қараңыз). Триумек препаратын құрамында долутегравир, абакавир, ламивудин немесе эмтрицитабин (FTC) бар басқа дәрілік препараттармен бір мезгілде қабылдауға болмайды.

### ***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

Триумек препаратының құрамында долутегравир, абакавир және ламивудин болғандықтан, осы заттар үшін жеке анықталған кез келген өзара әрекеттесулер Триумек препаратын қолданғанда туындауы мүмкін. Долутегравир, абакавир және ламивудин арасында клиникалық маңызды өзара әрекеттесулер күтілмейді.

### **Басқа препараттардың долутегравирдің, абакавирдің және ламивудиннің фармакокинетикасына әсері**

Долутегравир көбінесе уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A1 қатысуымен метаболизм жолымен шығарылады. Долутегравир сонымен қатар UGT1A3, UGT1A9, P450 CYP3A4 цитохромы жүйесінің изоферменті, Р-гликопротеин (P-gp) және сүтбезі обырына резистентті ақуыз (BCRP) субстраты болып табылады. Триумек препаратын және UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 және/немесе P-gp тежейтін басқа да дәрілік препараттарды бір мезгілде қолдану қан плазмасындағы долутегравир концентрациясын арттыруы мүмкін. Осы ферменттерді немесе тасымалдаушыларды индукциялайтын препараттар қан плазмасындағы долутегравир концентрациясын және долутегравирдің емдік әсерін төмендетуі мүмкін (1-кестені қараңыз).

Долутегравирдің сіңуі кейбір антацидтерді азайтады (1-кестені қараңыз).

Абакавир UGT (UGT2B7) ферменттерімен және алкогольдегидрогеназамен метаболизденеді; индукторларды (мысалы, рифампицин, карбамазепин және фенитоин) немесе UGT ферменттерінің тежегіштерін (мысалы, вальпрой қышқылы) немесе алкогольдегидрогеназа көмегімен шығарылатын заттарды бір мезгілде қолдану абакавирдің экспозициясын өзгертуі мүмкін.

Ламивудин бүйрек арқылы шығарылады. Ламивудиннің несеппен бүйрек арқылы белсенді шығарылуына органикалық катиондар транспортері (ОСТ) 2 және көптеген дәрілік резистенттілік ақуыздары және токсиндердің шығарылуы (МАТЕ1 және МАТЕ2-К) ықпал етеді. Триметоприм (осы тасымалдаушылардың тежегіші) қан плазмасындағы ламивудин концентрациясын арттыратыны көрсетілді, дегенмен мұндай жоғарылау клиникалық тұрғыдан маңызды болмады (1-кестені қараңыз). Долутегравир ОСТ2 және МАТЕ1 тежегіші болып табылады, алайда ламивудин концентрациялары айқас зерттеу деректері бойынша долутегравирмен немесе онсыз бір мезгілде қолданғанда салыстырмалы болды, бұл долутегравирдің in vivo ламивудин экспозициясына әсерінің жоқтығын айғақтайды. Ламивудин сонымен қатар бауырдағы заттың сіңуін қамтамасыз ететін ОСТ1 тасымалдаушы ақуызының субстраты болып табылады. Бауырмен шығарылуы ламивудин клиренсінде екінші дәрежелі рөл атқаратындықтан, ОСТ1 тежелуіне байланысты дәрілермен өзара әрекеттесуінің клиникалық мәнге ие болуы екіталай.

Абакавир мен ламивудин BCRP және P-gp in vitro субстраттары болып табылса да,

абакавир мен ламивудиннің жоғары абсолютті биожетімділігін ескере отырып (5.2-бөлімді қараңыз), осы эффлюкс тасымалдаушыларының тежегіштерінің абакавир немесе ламивудин концентрацияларына клиникалық мәнді әсер етуі екіталай.

Долутегравир, абакавир және ламивудиннің басқа препараттардың фармакокинетикасына әсері

*In vitro* долутегравир P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 немесе UGT2B7 цитохром жүйесі изоферменттерінің немесе Р-гликопротеин тасымалдаушыларының (Р-рр), сүтбезі обырына резистенттілік ақуызының (BCRP), өт қышқылдарын экспорттайтын сорғы (BSEP), органикалық аниондардың тасымалдау полипептиді 1b1 (OATP1B1), OATP1B3, органикалық катиондардың тасымалдаушысы 1 (OCT1), көптеген дәрілік төзімділікпен ассоциацияланған ақуыз 2 (MRP2) немесе MRP4 тікелей тежелудің жоқтығын немесе әлсіз тежелетінін (ИК50 > 50 мкМ) көрсетті.

*In vitro* долутегравир CYP1A2, CYP2B6 немесе CYP3A4 изоферменттерін индукцияламады. *In vivo* долутегравир CYP3A4 сынамасы мидазоламға әсер етпеді. *In vivo* және/немесе *in vitro* деректері негізінде долутегравирдің қандай да бір негізгі ферменттің немесе тасымалдаушының субстраттары болып табылатын дәрілік препараттардың фармакокинетикасына әсері күтілмейді.

Дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуін бағалау жөніндегі зерттеулерде долутегравир келесі препараттардың фармакокинетикасына клиникалық мәнді әсер еткен жоқ: тенофовир (TDF), ритонавир (RTV), метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир (DRV), этравирин, фосампренавир, рилпивирин, теллапревир және құрамында норэлгестромин мен этинилэстрадиол бар пероральді контрацептивтер.

*In vitro* долутегравир OCT2 және MATE1 бүйрек тасымалдаушыларын тежеді. *In vivo* пациенттерде креатинин клиренсінің 10-14% төмендеуі байқалды (секреторлық фракция OCT2 және MATE1 тасымалдаушысына байланысты). *In vivo* долутегравир шығарылуы OCT2 немесе MATE1 (мысалы, дофетилид, пилсикаинид, фампридин (сондай-ақ далфампридин деп те аталады) немесе метформин) тәуелді дәрілік препараттардың қан плазмасындағы концентрациясын арттыруы мүмкін (1-кестені қараңыз).

*In vitro* долутегравир бүйректегі органикалық аниондарды (OAT)1 және OAT3 тасымалдаушылардың басып алуын тежеді. Тенофовир OAT субстратының фармакокинетикасына *in vivo* әсерінің болмауын ескере отырып, OAT1 *in vivo* тежелуі екіталай. OAT3 тежелуі *in vivo* зерттелмеген. Долутегравир шығарылуы OAT3 тәуелді дәрілік препараттардың қан плазмасындағы концентрациясын арттыруы мүмкін.

Абакавир мен ламивудин CYP жүйесінің ферменттерін (CYP3A4, CYP2C9 немесе CYP2D6 сияқты) тежемейді және индукцияламайды және OATP1B3, BCRP және Pgp немесе MATE2-K жоқтығын немесе әлсіз тежелуін көрсетеді. Сонымен қатар, ламивудин MATE1 немесе OCT3 дәрілік препараттарын тасымалдаушылардың тежелуінің жоқтығын немесе әлсіз тежелуін көрсетеді, ал абакавир OCT1 және OCT2 ең аз тежелуін көрсетеді. Осылайша, абакавир мен ламивудин осы ферменттердің немесе тасымалдаушылардың субстраттары болып табылатын дәрілік препараттардың қан плазмасындағы концентрациясына әсер етеді деп күтілмейді. Абакавир MATE1 ақуызының тежегіші және ламивудин OCT1 және OCT2 *in vitro* тежегіші болса да, олар экспозицияның емдік деңгейлерінде қан плазмасындағы осы тасымалдаушылардың субстраттарының концентрациясына әсер ету қабілеті әлсіз (абакавир жағдайында 600 мг дейін немесе ламивудин жағдайында 300 мг дейін). *In vitro* абакавир MATE1 тежегіші болып табылады, дегенмен бұл әсердің клиникалық салдары әлі белгісіз. *In vitro* ламивудин OCT1 және OCT2 тежегіші болып табылады, дегенмен бұл әсердің клиникалық салдары әлі белгісіз.

Жеке антиретровирустық және антиретровирустық емес препараттармен анықталған

және теориялық өзара әрекеттесулер 1-кестеде берілген.

Дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу кестесі

Долутеграви́р, абакавир, ламивудин және бір мезгілде қолданылатын препараттар арасындағы өзара әрекеттесулер 1-кестеде көрсетілген (синергизм «↑» деп белгіленген, антагонизм «↓» ретінде, өзгеріссіз «↔»), «концентрация–уақыт» қисығы астындағы алаң «AUC» ретінде, ең жоғары бақыланатын концентрация «C<sub>max</sub>» ретінде). Төмендегі кестеде келтірілген тізбені толық деп санауға болмайды, бірақ бұл тізім дәрілердің зерттелген кластарын көрсетеді.

1-кесте: Дәрілік заттармен өзара әрекеттесу

Қолдану саласы бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің орташа геометриялық мәні (%)	Бір мезгілде қолдануға қатысты ұсынымдар
<b>Антиретровирустық дәрілік препараттар</b>		
<i>Нуклеозидті емес кері транскриптаза тежегіштері</i>		
Протеазаның күшейтілген тежегіштерінсіз этравинин / долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Этравинин ↔ (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Этравинин протеазаның күшейтілген тежегіштерінсіз қан плазмасындағы долутеграви́р концентрациясын азайтты. Этравининді протеазаның күшейтілген тежегіштерінсіз қабылдайтын пациенттерде долутеграви́рдің ұсынылған дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, Триумек препаратын атазанави́р/ритонави́р, дарунави́р/ритонави́р немесе лопинави́р/ритонави́рді бір мезгілде қолданбастан этравининді қабылдайтын пациенттерге қолдану ұсынылмайды (толығырақ ақпаратты төмендегі кестеде қараңыз).
Лопинави́р + ритонави́р + этравинин/долутеграви́р	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Лопинави́р ↔ Ритонави́р ↔ Этравинин ↔	Дозаны түзету қажет емес.
Дарунави́р + ритонави́р + этравинин/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Дарунави́р ↔ Ритонави́р ↔ Этравинин ↔	Дозаны түзету қажет емес.



Қолдану саласы бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің орташа геометриялық мәні (%)	Бір мезгілде қолдануға қатысты ұсынымдар
Эфавиренз/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Эфавиренз ↔ (тарихи бақылау топтары) (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Долутеграви́р дозасы эфавирензбен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, эфавирензді және Триумек препаратын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз).
Невирапин/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ (зерттелмеген; индукцияға байланысты эфавирензбен бір мезгілде қолданғанда байқалғанға ұқсас экспозицияның төмендеуі күтіледі)	Невирапинмен бір мезгілде қолдану зерттелмеген және фермент индукциясына байланысты қан плазмасындағы долутеграви́р концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Невирапиннің долутеграви́р экспозициясына әсері эфавиренздің әсеріне ұқсас немесе аз айқын болуы мүмкін. Долутеграви́р дозасы невирапинмен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, невирапин мен Триумек препаратын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.
Рилпивирин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Рилпивирин ↔	Дозаны түзету қажет емес.
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштері (КТНТ)</i>		
Тенофовир	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Тенофовир ↔	Триумек препаратын кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштерімен біріктіргенде дозаны түзету қажет емес.
Эмтрицитабин, диданозин, ставудин, зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Триумек препаратын құрамында эмтрицитабин бар препараттармен біріктіріп қолдану ұсынылмайды, өйткені ламивудин (Триумек препаратында) және эмтрицитабин цитидиннің аналогтары болып табылады (яғни жасушаішілік өзара әрекеттесу қаупі бар (4.4-бөлімді қараңыз)).
<i>Протеаза тежегіштері</i>		
Атазанавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Атазанавир ↔ (тарихи бақылау топтары) (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің тежелуі)	Дозаны түзету қажет емес.

Қолдану саласы бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің орташа геометриялық мәні (%)	Бір мезгілде қолдануға қатысты ұсынымдар
Атазанавир + ритонавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Дозаны түзету қажет емес.
Типранавир + ритонавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  Типранавир ↔ Ритонавир ↔ (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Долутеграви́рдің ұсынылған дозасы типранавир/ритонавирмен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, типранавир/ритонавир мен Триумек препаратын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.
Фосампренавир + ритонавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  Фосампренавир ↔ Ритонавир ↔ (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Фосампренавир/ритонавир долутеграви́р концентрациясын төмендетеді, бірақ шектеулі деректерге сүйене отырып, III фазаны зерттеулерде тиімділіктің төмендеуіне әкелмейді. Дозаны түзету қажет емес.
Нелфинавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↔ (Зерттелмеген)	Дозаны түзету қажет емес.
Лопинавир + ритонавир/долутеграви́р  Лопинавир + ритонавир/абакавир	Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Абакавир AUC ↓ 32 %	Дозаны түзету қажет емес.
Дарунавир + ритонавир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Дозаны түзету қажет емес.
<b>Вирусқа қарсы басқа препараттар</b>		
Телапревир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 25 % C <sub>max</sub> ↑ 19 % C <sub>τ</sub> ↑ 37 %  Телапревир ↔ (тарихи бақылау топтары) (CYP3A ферментінің тежелуі)	Дозаны түзету қажет емес.

Қолдану саласы бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің орташа геометриялық мәні (%)	Бір мезгілде қолдануға қатысты ұсынымдар
Боцепревир	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 8 % Боцепревир ↔ (тарихи бақылау топтары)	Дозаны түзету қажет емес.
Даклатасвир/долутеграви́р	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир қан плазмасындағы долутеграви́р концентрациясын клиникалық маңызды дәрежеде өзгертпеді. Долутеграви́р қан плазмасындағы даклатасвир концентрациясын өзгертпеді. Дозаны түзету қажет емес.
<b>Бактерияға қарсы препараттар</b>		
Триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол)/абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген	Триумек препаратының дозасын пациентте бүйрек функциясының бұзылуы болмаған жағдайда ғана түзету қажет емес (4.2-бөлімді қараңыз).
Триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол)/ламивудин (160 мг/800 мг тәулігіне бір рет 5 тәулік бойы/бір реттік доза 300 мг)	Ламивудин: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (органикалық катиондардың тасымалдаушысын тежеу)	
<b>Туберкулезге қарсы препараттар</b>		
Рифампицин/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Рифампицинмен бір мезгілде қолданғанда долутеграви́р дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, рифампицин мен Триумек препаратын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.
Рифабутин	Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Дозаны түзету қажет емес.
<b>Құрысуға қарсы препараттар</b>		
Карбамазепин/долутеграви́р	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Долутеграви́рдің ұсынылған дозасы карбамазепинмен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, Триумек препаратын карбамазепин қабылдайтын пациенттерге қолдану ұсынылмайды.

Қолдану саласы бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің орташа геометриялық мәні (%)	Бір мезгілде қолдануға қатысты ұсынымдар
Фенобарбитал/долутегравир Фенитоин/долутегравир Окскарбазепин/долутегравир	Долутегравир ↓ (зерттелмеген; UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясына байланысты карбамазепинмен бір мезгілде қолданғанда байқалатын экспозицияның төмендеуіне ұқсас төмендеу күтіледі)	Долутегравирдің ұсынылған дозасы метаболизмнің осы индукторларымен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, Триумек препаратын осы метаболизм индукторларын қабылдайтын пациенттерде қолдану ұсынылмайды.
<b>Антигистаминді препараттар (гистаминді рецепторлардың H2 антагонистері)</b>		
Ранитидин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Клиникалық мәнді өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.	Дозаны түзету қажет емес.
Циметидин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Клиникалық мәнді өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.	Дозаны түзету қажет емес.
<b>Цитоутты препараттар</b>		
Кладрибин/ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. <i>In vitro</i> ламивудин кладрибиннің жасушаішілік фосфорлануын тежейді, бұл клиникалық жағдайларда осы біріктірілімді қолданған жағдайда кладрибин тиімсіздігінің әлеуетті қаупіне әкеледі. Кейбір клиникалық деректер ламивудин мен кладрибин арасындағы өзара әрекеттесудің мүмкін екендігін көрсетеді.	Триумек препаратын кладрибинмен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз).
<b>Апийндар</b>		
Метадон/абакавир (40-90 мг тәулігіне бір рет 14 күн / 600 мг бір рет, содан кейін 600 мг тәулігіне екі рет 14 күн бойы)	Абакавир: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35 %  Метадон: CL/F ↑ 22 %	Пациенттердің көпшілігінде метадон дозасын түзету қажеттілігі екіталай; сирек жағдайларда метадон дозасын қайта титрлеу қажеттілігі туындауы мүмкін.
<b>Ретиноидтар</b>		
Ретиноидты қосылыстар (мысалы, изотретиноин)	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Алкогольдегидрогеназа (абакавир компоненті) арқылы шығарылатын ортақ жолды ескере отырып өзара әрекеттесу і мүмкін.	Дозаны түзету үшін деректер жеткіліксіз.
<b>Басқалар</b>		
<i>Алкоголь</i>		
Этанол/долутегравир Этанол/ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген (алкогольдегидрогеназаны тежеу)	Дозаны түзету қажет емес.
Этанол/абакавир (0,7 г/кг бір рет /600 мг бір рет)	Абакавир: AUC ↑ 41 % Этанол: AUC ↔	

Қолдану саласы бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің орташа геометриялық мәні (%)	Бір мезгілде қолдануға қатысты ұсынымдар
<i>Сорбитол</i>		
Сорбитол ерітіндісі (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)/ламивудин (ішке қабылдауға арналған ламивудин ерітіндісінің бір реттік дозасы, 300 мг)	Ламивудин: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Мүмкіндігінше Триумек препаратын және құрамында осмостық әсері бар сорбитол немесе басқа полиспирттер немесе моносахаридті спирттер бар дәрілік препараттарды (мысалы, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол) бір мезгілде ұзақ қолданудан аулақ болу қажет. Егер ұзақ уақыт бір мезгілде қолдануды болдырмау мүмкін болмаса, АИТВ-1 вирустық жүктемесін неғұрлым жиі бақылау қажеттілігін қарастыру керек.
<i>Аритмияға қарсы препараттар</i>		
Дофетилид/долутегравир Пилсикаинид/долутегравир	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑ (зерттелмеген; ОСТ2 тасымалдаушысының тежелуі есебінен артуы мүмкін)	Триумек және дофетилид немесе пилсикаинид препаратын бір мезгілде қолдану дофетилидтің немесе пилсикаинидтің жоғары концентрациясына байланысты өмірге қауіп төндіретін уыттылыққа байланысты қолдануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз).
<i>Склерозға қарсы препараттар</i>		
Фампридин (далфампридин ретінде белгілі)	Фампридин ↑	Долутегравирмен бір мезгілде қолдану зерттелмеген, алайда ОСТ2 тасымалдаушысының тежелуі есебінен қан плазмасында фампридин концентрациясының жоғарылауы салдарынан құрысулардың дамуына әкелуі ықтимал. Фампридинді Триумек препаратымен бір мезгілде қолдануға болмайды.
<i>Антацидтер және тағамдық қоспалар</i>		
Магний/ құрамында алюминий бар антацидтер/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	Құрамында магний/алюминий бар антацидтерді Триумек препаратын қабылдаудан бөлек қабылдау керек (кемінде 2 сағаттан кейін немесе одан 6 сағат бұрын).
Кальций тағамдық қоспалары / долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	Кальций, темір немесе мультивитаминнің тағамдық қоспаларын Триумек препаратын қабылдаудан бөлек қабылдау керек (кемінде 2 сағаттан кейін немесе 6 сағат бұрын).
Темір тағамдық қоспалары / долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	

Қолдану саласы бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің орташа геометриялық мәні (%)	Бір мезгілде қолдануға қатысты ұсынымдар
Мультивитаминдер/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %	
<i>Глюкокортикостероидтер</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>t</sub> ↑ 17 %	Дозаны түзету қажет емес.
<i>Гипогликемиялық препараттар</i>		
Метформин/долутегравир	Метформин ↑ Долутегравир ↔ Долутегравирмен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне 1 рет 50 мг: Метформин AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Долутегравирмен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне 2 рет 50 мг: Метформин AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Гликемияны бақылауды сақтау үшін долутегравир мен метформинді бір мезгілде қолдануды бастау және тоқтату кезінде метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек. Ауырлығы орташа дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде метформин концентрациясының жоғарылауымен байланысты ауырлығы орташа дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде лактатацидоздың даму қаупінің жоғарылауымен байланысты долутегравирмен бір мезгілде қолданғанда метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек (4.4-бөлім).
<i>Өсімдік препараттары</i>		
Шілтер жапырақты шайқурай препараттары /долутегравир	Долутегравир ↓ (зерттелмеген; UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясына байланысты карбамазепинмен бір мезгілде қолданғанда байқалатын экспозицияның төмендеуіне ұқсас төмендеу күтілуде)	Долутегравирдің ұсынылған дозасы шілтер жапырақты шайқурай препараттарымен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг құрайтындықтан, Триумек препаратын қолдану ұсынылмайды.
<i>Пероральді контрацептивтер</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) және норэргестромин (NGMN)/долутегравир	Долутегравир әсері: ЭЭ ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Долутегравир әсері: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Долутегравир лютеиндеуші гормонның (ЛГ), фолликулды стимуляциялаушы гормонның (ФСГ) және прогестеронның фармакодинамикасына әсер етпеді. Триумек препаратымен бір мезгілде қолданғанда пероральді контрацептивтердің дозасын түзету талап етілмейді.

### Балалар

Өзара әрекеттесуді зерттеу тек ересек пациенттердің қатысуымен жүргізілді.

### **Үйлесімсіздік**

**Қатысты емес.**

## *Арнайы сақтандырулар*

*Фертильділік, жүктілік және лактация.*

*Бала тууға қабілетті әйелдер*

### *Жүктілік*

#### Жүктілік

Жүкті әйелдерде АИТВ-инфекциясын емдеу үшін антиретровирустық препараттарды тағайындау туралы шешім қабылдау кезінде жалпы ереже ретінде, жаңа туған нәрестеге АИТВ-ның тік берілу қаупін азайту үшін жануарларға жүргізілген зерттеулерде алынған деректерді де, жүкті әйелдерге препаратты клиникалық қолдану тәжірибесін де ескеру қажет.

Жүктілік кезінде Триумек препаратын ана үшін күтілетін пайдасы шарана үшін ықтимал қауіптен асып кеткен жағдайда ғана қолдану керек. Бала тууға қабілетті әйелдерге Триумек препаратымен емдеу басталғанға дейін жүктілікке арналған тесттен өту керек және емнің барысында контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануды ұсыну керек. Жүктілікті жоспарлаған кезде немесе жүктілік расталған кезде Триумек препаратын қолдану аясында бірінші триместр ішінде Триумек препаратымен емді жалғастырудың қаупі мен пайдасына антиретровирустық емнің басқа режиміне ауыстырумен салыстырғанда бағалау жүргізу және баламалы ем режимін тағайындау мүмкіндігін қарастыру қажет.

Ботсвандағы жүктілік нәтижелерін бақылау зерттеулерінің нәтижелері бойынша аналары бала көтерген кезеңнен бастап долутегравирді қамтитын ем қабылдаған 1 683 жаңа туған нәрестенің (0,3%) арасында жүйке түтігі ақаулары дамуының 5 жағдайы тіркелді, аналары бала көтерген кезеңнен бастап долутегравирді қамтымайтын ем қабылдаған 14 792 жаңа туған нәрестенің (0,1%) арасындағы 15 жағдаймен салыстырғанда (таралу айырмасы 0,20 %; 95% СА 0,01–0,59).

Сол зерттеуде жүйке түтігінің ақауы жүктілік кезінде аналары долутегравирмен ем бастаған 3 840 нәрестенің (0,03%) біреуінде, аналары жүктілік кезінде долутегравирді қамтымайтын ем бастаған 5 952 нәрестенің үшеуімен (0,05%) салыстырғанда тіркелді.

Долутегравирді қолданумен осы құбылыстардың себеп-салдарлық байланысы анықталмаған. Жалпы популяциядағы жүйке түтігі ақауларының кездесу жиілігі 1000 тірі туылған нәрестеге шаққанда 0,5-тен 1 жағдайға дейін өзгереді. Жүйке түтігінің ақаулары құрсақішілік дамудың алғашқы 4 аптасында пайда болатындықтан (осы уақыт ішінде жүйке түтігінің қалыптасуы жүреді), бұл ықтимал қауіп бала көтеру кезеңінде және жүктіліктің ерте кезеңдерінде долутегравирмен ем алатын әйелдерге таралады.

Жүктілік кезінде антиретровирустық препараттарды қолдану жөніндегі тізілімді, клиникалық зерттеулерді және тіркеуден кейінгі деректерді қоса, бүгінгі күні басқа көздерден талданған деректер долутегравирді қолданған кезде жүйке түтігі ақауларының даму қаупін бағалау үшін жеткіліксіз.

Жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде долутегравир қолдану аясында жүктіліктің 1000-нан астам нәтижесі босанудың қолайсыз нәтижесі қаупінің жоғарылағанын көрсетпейді.

Жануарлардағы репродуктивтік уыттылығын бағалау жөніндегі зерттеулерде долутегравирді қолданғанда, жүйке түтігінің ақауларын қоса, ұрықтың дамуына жағымсыз әсері анықталған жоқ. Долутегравирдің жануарларда плацента арқылы өтетіні көрсетілді.

Абакавир мен ламивудиннің жекелеген препараттарын біріктіріп қолданған кезде жүкті әйелдерге қатысты алынған деректердің орташа көлемі даму ақауларының туындауымен байланысты уыттылықтың жоқтығын көрсетеді (бірінші триместр ішінде

қолданғаннан кейін жүктіліктің 400-ден астам нәтижесі). Ламивудинге қатысты деректердің үлкен көлемі (бірінші триместр ішінде қолданғаннан кейін жүктіліктің 3000-нан астам нәтижесі) даму ақауларының туындауымен байланысты уыттылықтың жоқтығын көрсетеді. Деректердің орташа көлемі (бірінші триместр ішінде қолданғаннан кейін жүктіліктің 600-ден астам нәтижесі) даму ақауларының туындауымен байланысты абакавир уыттылығының жоқтығын көрсетеді.

Абакавир мен ламивудин жасушалардағы ДНҚ репликациясын тежеуі мүмкін, ал жануарлардағы модельдерде абакавирдің канцерогендік қасиеттері көрсетілген. Бұл нәтижелердің клиникалық маңыздылығы белгісіз.

Триумек препараты сияқты құрамында ламивудин бар препаратпен ем алған және кейіннен жүкті болған В гепатиті вирусының қатарлас инфекциясы бар пациенттерде ламивудинмен емдеуді тоқтатқан кезде гепатиттің қайталану мүмкіндігін ескеру керек.

#### *Митохондриялық дисфункция*

*In vitro* және *in vivo* нуклеозидті және нуклеотидті аналогтары митохондрияның әртүрлі ауырлық дәрежесіндегі дисфункциясын тудырады. Құрсақішілік және/немесе босанғаннан кейінгі кезеңде нуклеозидті аналогтардың әсеріне ұшыраған емшек жасындағы АИТВ-теріс балаларда митохондрия дисфункциясының дамуы туралы хабарланды (4.4-бөлімді қараңыз).

#### *Бала емізу*

Долутегравирдің адамның емшек сүтімен бөлінуі туралы деректер жоқ. Жануарлардағы токсикологиялық зерттеулердің қолда бар деректері долутегравирдің сүтпен бөлінетінін көрсетті. Босанғаннан кейінгі 10-күні 50 мг/кг долутегравирдің бір реттік дозасын ішкен, лактация кезеңіндегі егеуқұйрықтарда долутегравир, әдетте, қандағы концентрациядан асатын концентрацияларда сүт құрамында анықталды.

Абакавир және оның метаболиттері сүт шығатын егеуқұйрықтарда сүтпен бөлінеді. Абакавир адамда емшек сүтімен де бөлінеді.

Талдау нәтижелері негізінде АИТВ - ға байланысты ем қабылдаған 200-ден астам жұп ана/бала, аналары АИТВ-ға байланысты ем қабылдаған емшек сүтімен қоректенетін балалардағы ламивудиннің сарысулық концентрациясы, өте төмен (ананың қан сарысуындағы концентрацияның < 4%) және емшек сүтімен қоректенетін сәбилер 24 апталық жасқа жеткен кезде анықтауға келмейтін концентрацияларға дейін біртіндеп төмендейді. Үш айдан кіші балаларға қолданған кездегі абакавир мен ламивудиннің қауіпсіздігі жөнінде деректер жоқ.

Жалпы ереже ретінде АИТВ жұқтырған әйелдер АИТВ-ның берілуіне жол бермеу үшін ешқандай жағдайда балаларды емізбеу ұсынылады.

#### *Фертильділік*

Абакавир, долутегравир немесе ламивудиннің еркектер мен әйелдердің фертильділігіне әсері жөнінде деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер абакавир, долутегравир немесе ламивудиннің аталықтар мен ұрғашылардың фертильділігіне әсерінің жоқтығын көрсетті.

### **Көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Пациенттерді долутегравирмен емдеу кезінде бас айнарудың дамуы туралы хабарланғаны туралы хабардар ету керек. Пациенттің көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетін бағалау кезінде оның клиникалық жағдайын, сондай-ақ Триумек препаратының жағымсыз реакцияларының бейінін ескеру керек.

### **Қолдану жөніндегі нұсқаулар**



## ***Дозалау режимі***

Терапияны АИТВ-инфекциясын емдеу тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс.

### Дозалау режимі

*Ересектер және дене салмағы 40 кг-ден кем емес 12 жастан асқан жасөспірімдер*

Триумек препаратының ұсынылатын дозасы тәулігіне бір рет 1 таблеткадан. Триумек препаратын дене салмағы 40 кг-дан кем пациенттерге қолдануға болмайды, өйткені препарат азайтылуы мүмкін емес бекітілген дозалар біріктірілімінен тұратын таблетка болып табылады.

Триумек препараты тіркелген дозалар біріктірілімі бар таблетка болып табылады және оны дозаны түзетуді қажет ететін пациенттерге тағайындауға болмайды. Емдеуді тоқтату немесе әсер етуші заттардың бірінің дозасын түзету қажет болған жағдайда абакавир, долутегравир немесе ламивудиннің жеке препараттарын қолдану керек. Мұндай жағдайларда емдеуші дәрігер аталған дәрілік препараттарды медициналық қолдану жөніндегі жеке нұсқаулықтармен танысуы тиіс.

### *Өткізіп алған доза*

Егер пациент Триумек дозасын кезекті қабылдауды өткізіп алса, ал Триумек дозасын келесі қабылдауға дейінгі уақыт 4 сағаттан артық болса, онда Триумек препаратының өткізіп алған дозасын қабылдау қажет. Егер келесі дозаға дейінгі уақыт 4 сағаттан аз болса, онда өткізілген дозаны қабылдау қажет емес, кесте бойынша келесі дозаны қабылдау ұсынылады.

### Пациенттердің ерекше топтары

#### *Егде жастағы пациенттер*

Долутегравирді, абакавирді және ламивудинді 65 жастағы және одан асқан пациенттерге қолдану туралы деректер шектеулі. Неғұрлым жасырақ пациенттермен салыстырғанда егде жастағы пациенттерге дозаны түзету қажеттілігі туралы деректер жоқ (5.2-бөлімді қараңыз). Осы жас тобындағы пациенттерге бүйрек функциясының төмендеуі және қан көрсеткіштерінің өзгеруі сияқты жасқа байланысты өзгерістерге орай ерекше ерекше назар аудару керек.

#### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Триумек препараты креатинин клиренсі 50 мл/мин төмен пациенттерге қолдануға ұсынылмайды (5.2-бөлімді қараңыз).

#### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Бауыр функциясының жеңіл дәрежелі бұзылуы бар пациенттер үшін (Чайльд-Пью шкаласы бойынша А класы) абакавирдің дозасын төмендету қажет болуы мүмкін. Триумек препаратын қолданғанда дозаны азайту мүмкін болмауына байланысты, егер бұл қажет болса, долутегравир, абакавир немесе ламивудиннің жеке препараттарын қолдану керек. Триумек препараты бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В немесе С класы) пациенттерге ұсынылмайды (5.2-бөлімді қараңыз).

#### *Балалар*

Триумек препаратының 12 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

## **Қолдану тәсілі**

### Қолдану тәсілі

Препаратты жеткілікті мөлшердегі сумен ішіп, ішке қабылдайды.  
Триумек препаратын тамақтануға қарамастан қабылдауға болады.

## **ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар** *Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі*

### Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Триумек препаратының қауіпсіздігі жөніндегі клиникалық деректер шектеулі. Долутегравирмен және абакавирмен/ламивудинмен байланысты ықтимал немесе мүмкін ретінде жіктелген ең жиі хабарланған жағымсыз реакциялар [ІІв және ІІв фазасының клиникалық зерттеулерінде осы біріктірілімді алған пациенттерге бұрын антиретровирустық ем алмаған 679 бойынша біріктірілген деректер, 5.1-бөлімді қараңыз], жүрегі айну (12%), ұйқысыздық (7%), бас айналу (6 %) және бас ауыру (6%) болды.

Төмендегі кестеде келтірілген көптеген реакциялар абакавирге жоғары сезімталдығы бар пациенттерде жиі кездеседі (жүрегі айну, құсу, диарея, қызба, летаргия, бөртпе). Сондықтан осы симптомдары бар пациенттерді осындай жоғары сезімталдық реакциясының болуы тұрғысынан мұқият тексеру қажет (4.4-бөлімді қараңыз).

Өте сирек жағдайларда абакавирге аса жоғары сезімталдықты болдырмау мүмкін болмаған кезде көп формалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермальді некролиз дамуы туралы хабарланды. Мұндай жағдайларда құрамында абакавир бар дәрілік препараттарды қабылдауды толық тоқтату қажет.

Жекелеген пациенттерде байқалатын долутегравир және абакавир/ламивудинмен емдеумен байланысты аса ауыр жағымсыз құбылыс бөртпе және бауырдың ауыр зақымдануын қамтитын аса жоғары сезімталдық реакциясы болды (4.4-бөлімді және осы бөлімдегі Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасын қараңыз).

### Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Триумек препаратының компоненттерімен емдеумен байланысуы мүмкін ретінде жіктелген жағымсыз реакциялар клиникалық зерттеу деректері және тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі бойынша 2-кестеде ағзалар жүйесінің класстары және кездесуінің абсолюттік жиілігі бойынша берілген. Кездесу жиілігі төмендегіше анықталады: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$  және  $< 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1000$  және  $< 1/100$ ), сирек ( $\geq 1/10000$  және  $< 1/1000$ ), өте сирек ( $< 1/10000$ ).

Долутегравир + абакавир/ламивудин біріктірілімін қолданғанда байқалған жағымсыз реакциялар ІІв және ІІв фазаларын клиникалық зерттеулердің біріктірілген деректерін талдау нәтижелері бойынша, әдетте, жекелеген компоненттер — долутегравир, абакавир және ламивудин үшін жағымсыз реакциялар бейінімен келісілді.

Байқалған жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесіне қатысты біріктірілім мен жекелеген компоненттер арасында айырмашылықтар анықталмаған.

2-кесте. Біріктірілген деректерді талдау нәтижелері бойынша долутегравир + абакавир/ламивудин біріктірілімін қолданумен байланысты жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесі: клиникалық зерттеулерде долутегравир, абакавир және ламивудинмен емдеу кезінде жағымсыз реакцияларды, ІВ және ІІв фазаларын немесе тіркеуден кейінгі қолдануды клиникалық зерттеулер және басқа антиретровирустық препараттармен бір мезгілде оларды тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі негізінде

<b>Кездесу жиілігі</b>	<b>Жағымсыз реакция</b>
<i>Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес:	нейтропения <sup>1</sup> , анемия <sup>1</sup> , тромбоцитопения <sup>1</sup> .
Өте сирек:	шынайы эритроциттік аплазия <sup>1</sup> .
<i>Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар:</i>	
Жиі:	жоғары сезімталдық (4.4-бөлімді қараңыз).
Жиі емес:	иммунитетті қалпына келтіру синдромы (4.4-бөлімді қараңыз).
<i>Метаболизм мен тамақтанудың бұзылуы:</i>	
Жиі:	анорексия <sup>1</sup> .
Жиі емес:	гипертриглицеридемия, гипергликемия.
Өте сирек:	лактоацидоз <sup>1</sup> .
<i>Психикалық бұзылулар:</i>	
Өте жиі:	ұйқысыздық.
Жиі:	ерекше түс көру, депрессия, мазасыздық <sup>1</sup> , қорқынышты түс көру, ұйқының бұзылуы.
Жиі емес:	суицидтік ойлар немесе суицид әрекеті (атап айтқанда, анамнезінде депрессиясы немесе психикалық ауруы бар пациенттерде).
<i>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар:</i>	
Өте жиі:	бас ауруы.
Жиі:	бас айналу, ұйқышылық, мәңгіру <sup>1</sup> .
Өте сирек:	перифериялық нейропатия <sup>1</sup> , парестезия <sup>1</sup> .
<i>Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекортасы тарапынан бұзылулар:</i>	
Жиі:	жөтел <sup>1</sup> , мұрын симптомдары <sup>1</sup> .
<i>Асқазан-ішек бұзылулары:</i>	
Өте жиі:	жүрегі айну, диарея.
Жиі:	кұсу, метеоризм, іш аймағының ауыруы, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, іштің кебуі, іштегі ыңғайсыздық, гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы, диспепсия.
Сирек:	панкреатит <sup>1</sup> .
<i>Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар:</i>	
Жиі емес:	гепатит.
Сирек:	бауыр функциясының жедел жеткіліксіздігі <sup>1</sup>
<i>Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар:</i>	
Жиі:	бөртпе, қышу, алопеция <sup>1</sup> .
Өте сирек:	көпформалы эритема <sup>1</sup> , Стивенс-Джонсон синдромы <sup>1</sup> , уытты эпидермальді некролиз <sup>1</sup> .
<i>Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар:</i>	
Жиі:	артралгия <sup>1</sup> , бұлшықеттік бұзылу <sup>1</sup> (миалгияны қоса <sup>1</sup> ).
Сирек:	рабдомиолиз <sup>1</sup> .
<i>Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар:</i>	
Өте жиі:	шаршағыштық.
Жиі:	астения, қызба <sup>1</sup> , дімкәстік <sup>1</sup> .

Кездесу жиілігі	Жағымсыз реакция
<i>Зертханалық және аспаптық деректер:</i>	
Жиі:	КФК (креатинфосфокиназа) белсенділігінің артуы, АЛТ/АСТ белсенділігінің артуы.
Сирек:	амилаза белсенділігінің артуы <sup>1</sup> .
Жиі емес:	дене салмағының артуы.
<sup>1</sup> Бұл жағымсыз реакция Триумек препаратының (долутегравир + абакавир/ламивудин) немесе долутегравирдің III фазасын клиникалық зерттеулерде анықталған жоқ, бірақ клиникалық зерттеулерде немесе долутегравир, абакавир немесе ламивудинді басқа антиретровирустық препараттармен тіркеуден кейін бірге қолданғанда немесе Триумек препаратын тіркеуден кейін қолданғанда анықталған.	

### Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

#### Жоғары сезімталдық реакциялары

Абакавир мен долутегравирді қолдану абакавирді қолданғанда жиі байқалған жоғары сезімталдық реакцияларының (ЖСР) даму қаупімен байланысты. Осы дәрілік препараттардың әрқайсысын қолданған кезде байқалған аса жоғары сезімталдық реакциясы (төменде сипатталған) полиағзалық зақымдануды көрсететін басқа да симптомдары бар қызба және/немесе бөртпе сияқты кейбір жалпы белгілермен сипатталады. Абакавир мен долутегравир қолданумен байланысты реакциялардың туындау уақыты, әдетте, 10-14 күнді құрады, дегенмен абакавирге реакциялар ем кезінде кез келген сәтте дамуы мүмкін. Триумек® препаратымен емдеу клиникалық деректер негізінде ЖСР жоққа шығару мүмкін болмаған жағдайда дереу тоқтатылуы тиіс және Триумек препаратымен немесе құрамында абакавир немесе долутегравир бар басқа препараттармен емдеуді ешқашан қайта бастауға болмайды.

#### Долутегравирге жоғары сезімталдық

Симптомдарға бөртпе, жүйелік бұзылулар және кейбір жағдайларда бауырдың ауыр зақымдануын қоса, ағзалар функциясының бұзылуы кірді.

#### Абакавирге жоғары сезімталдық

Жоғары сезімталдық симптомдары абакавир қабылдау аясында кез келген уақытта пайда болуы мүмкін, бірақ бұл емнің алғашқы 6 аптасында (орташа алғанда – емнің 11-күні) жиі байқалады. Мұндай ЖСР белгілері мен симптомдары төменде келтірілген. Ұсынылған белгілер клиникалық зерттеулерде немесе тіркеуден кейінгі бақылау кезеңінде анықталды. Жоғары сезімталдық реакциясы бар пациенттердің кемінде 10%-ында байқалған белгілер мен симптомдар қалың қаріппен жазылған.

Жоғары сезімталдық реакциялары пайда болған барлық дерлік пациенттерде қызба байқалады және/немесе синдром көрінісі ретінде бөртпе (әдетте макулопапулездік немесе уртикарлық) пайда болады, алайда бөртпе мен қызбамен қатар жүрмейтін жоғары сезімталдық реакциялары жағдайлары байқалған. Басқа негізгі симптомдарға асқазан-ішек, респираторлық немесе конституциялық симптомдар жатады, мысалы, мәңгіру және дімкәстік.

*Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар:*

бөртпе (әдетте макулопапулезді немесе уртикарлы).

*Асқазан-ішек бұзылулары:*

жүрегі айну, құсу, диарея, іш аймағындағы ауырсыну, ауыз қуысының жаралануы.

*Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекортасы тарапынан бұзылулар:*

ентігу, жөтел, тамақтың ауыруы, респираторлық стресс синдромы, тыныс алу жеткіліксіздігі.

<i>Басқалары:</i>	<b>қызба, мөңгіру, дімкәстік,</b> ісіну, лимфаденопатия, артериялық гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия.
<i>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар / психикалық бұзылулар:</i>	<b>бас ауыру,</b> парестезия.
<i>Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар:</i>	лимфопения.
<i>Бауыр және өт шығару жолдары/ұйқы безі тарапынан бұзылулар:</i>	<b>бауырдың функционалдық сынамалары көрсеткіштерінің жоғарылауы,</b> гепатит, бауыр функциясының жеткіліксіздігі.
<i>Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар:</i>	<b>миалгия,</b> сирек жағдайларда миолиз, артралгия, креатинфосфокиназа белсенділігінің жоғарылауы.
<i>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар:</i>	креатинин концентрациясының жоғарылауы, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі.

ЖСР байланысты симптомдар емді жалғастырған кезде күшейеді және өмірге қауіп төндіруі мүмкін, сондай-ақ сирек жағдайларда өлімге әкеп соқтырады. Абакавирмен емді абакавирге ЖСР кейін қайта жалғастыру бірнеше сағат ішінде симптомдардың тез қайта пайда болуына әкеледі. ЖСР мұндай қайталануы әдетте бірінші реакцияға қарағанда ауыр түрде жүреді және өмірге қауіп төндіретін артериялық гипотензияға және өлімге әкелуі мүмкін. Осындай реакциялар абакавирмен емдеуді тоқтатқанға дейін жоғары сезімталдықтың негізгі симптомдарының бірі ғана (жоғарыдан қараңыз) байқалған пациенттерде абакавирмен емдеуді қайта бастағаннан кейін де жиі туындамады және өте сирек жағдайларда олар анамнезінде ЖСР симптомдары болмаған кезде емді қайта бастаған пациенттерде де байқалды (яғни бұрын абакавирмен емдеуді жақсы көтереді деп саналған пациенттерде).

#### *Метаболизм параметрлері*

Антиретровирустық ем жүргізгенде дене салмағы, сондай-ақ қандағы липидтер мен глюкоза концентрациясы артуы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

#### *Остеонекроз*

Остеонекроздың даму жағдайлары, әсіресе қауіп факторлары расталған, АИТВ-инфекциясының кеш сатысы және ұзақ БАРЕ бар пациенттерде хабарланды. Мұндай асқынулардың кездесу жиілігі белгісіз (4.4-бөлімді қараңыз).

#### *Иммунитетті қалпына келтіру синдромы*

Ауыр иммунитет тапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде БАРЕ басында симптомдық емес немесе қалдық оппортунистік патогендерге қабыну реакциясы дамуы мүмкін. Әдетте бұл реакциялар БАРЕ басталғаннан кейінгі алғашқы апталарда немесе айларда пайда болады. Мұндай реакциялардың типтік мысалдары цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе ошақты микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) тудырған пневмония. Кез келген қабыну симптомдарына бағалау жүргізу және қажет болған жағдайда ем жүргізу керек. Аутоиммунды аурулар (мысалы, Грейвс ауруы және аутоиммунды гепатит) аурулар да сипатталған; алайда аурудың басталуының хабарланған уақыты неғұрлым кең шектерде ауытқиды және мұндай құбылыстар емдеу басталғаннан кейін көп ай өткен соң пайда болуы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

#### Зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі

Долутегравирмен емдеудің алғашқы аптасында креатинин сарысулық концентрациясының жоғарылауы байқалды, ол 96 апта бойы сақталды. SINGLE

зерттеуінде 96 апта емнен кейін бастапқы мәнінен 12,6 мкмоль/л орташа өзгергені байқалды. Бұл өзгеріс клиникалық маңызды болып саналмайды, өйткені ол шумақтық сүзілу жылдамдығының өзгеруін көрсетпейді.

Сондай-ақ, долутегравирмен емдеу кезінде негізінен дене жүктемесі кезінде креатинфосфокиназа (КФК) белсенділігінің симптомсыз жоғарылауы тіркелді.

#### В немесе С гепатитінің қатар жүретін инфекциясы

III фазадағы долутегравир зерттеулерінде бауырдың функционалдық сынамаларының бастапқы көрсеткіштерінің нәтижелері қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 5 еседен астам аспаған жағдайда В және/немесе С гепатитінің қатарлас инфекциясы бар пациенттерді қосуға рұқсат етілді. Жалпы алғанда, В және/немесе С гепатитінің қатарлас инфекциясы бар пациенттерде қауіпсіздік бейіні АСТ және АЛТ белсенділігі қалыптан ауытқулардың кездесу жиілігі В және/немесе С гепатитінің қатарлас инфекциясы бар пациенттердің кіші тобында емдеудің барлық топтарында жоғары болғанына қарамастан, В және/немесе С гепатитінің қатарлас инфекциясы жоқ пациенттердегідей болды.

#### Балалар

Триумек препаратының әсері бойынша клиникалық зерттеулер деректері балаларда жоқ. Препараттың жекелеген компоненттерін жасөспірімдерде (12-17 жас) қолдану зерттелді.

Жасөспірімдерді (12-17 жас) емдеу үшін басқа антиретровирустық препараттармен біріктірілімде қолданылған долутегравир бойынша шектеулі деректер негізінде ересек пациенттерде белгіленгеннен өзгеше жағымсыз реакциялардың қосымша түрлері анықталмаған.

Абакавир мен ламивудин препараттары бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған және АИТВ жұқтырған балаларды антиретровирустық ем қабылдаған (абакавир мен ламивудинді үш айға дейінгі балаларға қолдану жөніндегі қолжетімді деректер шектеулі) емдеу үшін біріктірілген антиретровирустық ем кезінде нуклеозидтердің екі аналогымен жеке және негізгі ем ретінде зерттелді. Ересек пациенттерде байқалған жағымсыз реакциялардың қосымша түрлері анықталмаған.

#### Оппортунистік инфекциялар

Триумек препаратын немесе басқа антиретровирустық ем қабылдайтын пациенттерде оппортунистік инфекциялар немесе АИТВ-инфекциясының басқа асқынулары дамуы мүмкін. Осыған байланысты пациенттер АИТВ-мен байланысты ауруларды емдеу тәжірибесі бар дәрігердің мұқият клиникалық бақылауында болуы тиіс.

#### Миокард инфаркті

БАРЕ жүрген пациенттерде миокард инфарктісінің даму жиілігін анықтауға бағытталған зерттеулерде абакавирді 6 ай бойы қолдану миокард инфарктісінің даму қаупінің артуымен корреляцияланған. Клиникалық зерттеулер деректерінің талдауы абакавирді қабылдау аясында миокард инфарктінің даму қаупінің артуын растамады. Миокард инфарктісі жағдайларының ықтимал артуының биологиялық механизмі белгісіз. Осылайша, абакавир қабылдау мен миокард инфарктісі жағдайларының артуы арасындағы байланыс түсініксіз болып қалады.

Абакавир препаратын қамтитын антиретровирустық ем тағайындағанда жүректің ишемиялық ауруының дамуын болдырмау үшін гипертония, гиперлипидемия, қант диабеті, темекі шегу сияқты барлық қауіп факторларын төмендетуге бағытталған сақтық шаралары қолданылуы тиіс.

### **Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар

туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

### **Қосымша мәліметтер**

#### ***Дәрілік препарат құрамы***

Бір таблетканың құрамында

#### ***Ішкі түйіршіктендіру***

*белсенді зат:* 52,6 мг натрий долутегравирі, 50 мг долутегравирге сәйкес келеді;

*қосымша заттар:* д-маннитол (E421), микрокристалды целлюлоза, повидон К29/32, натрий крахмал гликоляты

#### ***Сыртқы түйіршіктендіру***

*белсенді заттар:* 702 мг абакавир сульфаты (600 мг абакавирге баламалы), ламивудин 300 мг

*қосымша заттар:* микрокристалды целлюлоза, натрий крахмал гликоляты, магний стеараты

***таблетканың үлбірлі қабығы*** - Опадрай II Қызылкүрең 85F90057:

поливинилді спирт ~гидролизденген бөлігі, титанның қостотығы, макрогол, тальк, темірдің қара тотығы, темірдің қызыл тотығы.

### ***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Күлгін түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі жағы дөңес, бір жағында “572 TRI” өрнегі бар сопақша таблеткалар.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Қорғағыш төсемесі және құтыны балалардың ашуынан қорғайтын құрылғысы бар бұрап жабылатын қақпағы бар, тығыздығы жоғары ақ полиэтиленнен жасалған құтыға 30 таблеткадан салынған. Әр құтының ішінде ылғалсіңіргіш шағын пакет бар. Бір құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Сақтау шарттары**

Құрғақ жерде, 30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Ылғалдан қорғау үшін түпнұсқа қаптамасында сақтаңыз.

Құтыны тығыз жабылған күйінде сақтаңыз.  
Ылғалсіңіргіш пакетті шығармаңыз.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші туралы мәліметтер**

Глаксо Оперэйшенс Ұлыбритания Лимитед (Глаксо Вэллком Оперэйшенс),  
Ұлыбритания  
(Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK)  
Тел.: 44-20-8047-5000, [www.gsk.com](http://www.gsk.com)

### **Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

ViiV Healthcare UK Limited, Ұлыбритания  
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Ұлыбритания)  
Тел: +44(0)20 8380 6200  
факс: +44(020) 8380 6601  
[www.viivhealthcare.com](http://www.viivhealthcare.com)

*«Тауарлық белгілерді иелену құқығы ViiV Healthcare компаниялары тобына тиесілі»*

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

"ГСК Қазақстан" жауапкершілігі шектеулі серіктестігі

Қазақстан, Алматы қаласы, Медеу ауданы, Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы,  
273 үй, пошта индексі 050059

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта мекенжайлары: [EAEU.PV4customers@gsk.com](mailto:EAEU.PV4customers@gsk.com)  
(қауіпсіздік), [kaz.med@gsk.com](mailto:kaz.med@gsk.com) (сапасына шағымдар, медициналық ақпаратты сұрату)