

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

50 mg dolutegravir (nátrium só formájában), 600 mg abakavir (szulfát formájában) és 300 mg lamivudin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

Bíborszínű, mindkét oldalán domború, ovális, kb. 22 x 11 mm-es, egyik oldalán mélynyomású „572 Tri” jelzéssel ellátott filmtabletta.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Triumeq humán immunhiány vírussal (HIV) fertőzött felnőttek és 12 év feletti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülők kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az abakavir-tartalmú készítményekkel történő kezelés megkezdése előtt valamennyi HIV-fertőzött betegnél HLA-B\*5701 allél hordozás szűrést kell végezni, rasszbeli hovatartozástól függetlenül (lásd 4.4 pont). Az abakavir nem alkalmazható olyan betegeknél, akikről ismert, hogy HLA-B\*5701 allél hordozók.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elrendelnie.

#### Adagolás

*Felnőttek és (legalább 40 kg-os testtömegű) serdülők*

A Triumeq ajánlott adagja felnőtteknek és serdülőknek naponta egyszer egy tablettá.

A Triumeq nem adható 40 kg-nál kisebb testtömegű felnőtteknek vagy serdülőknek, mivel fix dóziszú tablettá, és dóziscsökkentésre nincs mód.

A Triumeq fix dóziszú tablettá, ezért olyan betegeknek nem adható, akiknél az adag módosítására van szükség. Arra az esetre, ha az egyik hatóanyag adagolásának leállítása vagy adagjának módosítása szükséges, a dolutegravirt, az abakavirt és a lamivudint külön-külön tartalmazó készítmények állnak rendelkezésre. Ezekben az esetekben az orvosnak át kell tanulmányoznia e gyógyszerek saját alkalmazási előírását.

### *Kihagyott adagok*

Ha a beteg elmulasztotta bevenni a Triumeq egy adagját, akkor be kell vennie, amilyen hamar lehetséges, feltéve, hogy a következő adag bevétele nem 4 órán belül esedékes. Ha a következő adag 4 órán belül esedékes, a betegnek nem kell bevennie a kihagyott adagot, hanem egyszerűen csak folytatnia kell a szokásos adagolási rendet.

### *Idősek*

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin 65 éves és ennél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nincs bizonyíték arra, hogy az idős betegek más adagot igényelnének, mint a fiatalabb felnőttek (lásd 5.2 pont). Ebben a korcsoportban különös gondossággal ajánlott eljárni a korrall összefüggő változások miatt, mint például a vesefunkció beszűkülése és a hematológiai paraméterek megváltozása.

### *Vesekárosodás*

A Triumeq alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance <50 ml/perc (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, ezért a Triumeq alkalmazása nem ajánlott, ha nem feltétlenül indokolt. Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-6) szenvedő betegeknél szoros megfigyelés szükséges, beleértve az abakavir plazmaszintjének monitorozását, amennyiben ez megoldható (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A Triumeq biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Triumeq étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is szedhető (lásd 5.2 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

Dolutegravirral, abakavirral, illetve lamivudinnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Lásd 4.4 és 4.8 pont.

Dofetiliddel történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### A HIV átvitele

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

### Túlérzékenységi reakciók (lásd 4.8 pont)

Mind az abakavir, mind a dolutegravir alkalmazása túlérzékenységi reakciók kockázatával jár (lásd 4.8 pont), amelyek egyes jellemzői hasonlóak, mint pl. a láz és/vagy a bőrkiütés, több szerv érintettségére utaló tünetekkel társulva. Klinikailag nem lehetséges megállapítani, hogy a Triumeq esetében kialakult túlérzékenységi reakciót az abakavir vagy a dolutegravir okozza-e.

Túlérzékenységi reakciókat gyakrabban figyeltek meg abakavirral, amelyek némelyike életveszélyes volt, és ritka esetekben halált okozott, amennyiben nem kezelték őket megfelelően. Az abakavirral szembeni túlérzékenységi reakció előfordulási kockázata jelentősen magasabb a HLA-B\*5701 allélt hordozó betegeknél. Azonban abakavirral szembeni túlérzékenységi reakció olyan betegeknél is előfordult, akik nem hordozzák ezt az allélt.

Emiatt az alábbiakat mindig be kell tartani:

- A kezelés megkezdése előtt minden esetben meg kell határozni a HLA-B\*5701 státuszt.
- Triumeq-kezelést sosem szabad kezdeni pozitív HLA-B\*5701 státuszú betegnél, illetve olyan negatív HLA-B\*5701 státuszú betegeknél sem, akiknél a korábbi abakavir tartalmú terápia során abakavirral szembeni túlérzékenységi reakció gyanúja állt fenn.
- Amennyiben túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, még a HLA-B\*5701 allél hiánya esetén is **haladéktalanul abba kell hagyni a Triumeq alkalmazását**. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően, a Triumeq szedésének abbahagyását illető késlekedés életveszélyes reakciókhoz vezethet. A klinikai állapotot, beleértve a máj aminoszulfotranszferáz és a bilirubint is monitorozni kell.
- A Triumeq-kezelés túlérzékenységi reakció gyanúja miatt történő leállítás után **a Triumeq-et vagy más abakavir- vagy dolutegravir-tartalmú gyógyszert soha nem szabad újraadni**.
- Abakavir-tartalmú készítmény abakavir túlérzékenységi reakció gyanúját követő újbóli adása a tünetek azonnali, órákon belüli visszatéréssel járhat. A visszatérő tünetek általában sokkal súlyosabbak, mint az első alkalommal jelentkezők, és akár életveszélyes hypotensio és halál is előfordulhat.
- Az abakavir- és dolutegravir-kezelés újrakezdésének elkerülése érdekében fel kell szólítani azokat a betegeket, akiknél túlérzékenységi reakció lépett fel, hogy a megmaradt Triumeq tablettákat semmisítsék meg.

### A túlérzékenységi reakciók klinikai leírása

A dolutegravirral kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál jelentettek túlérzékenységi reakciókat a klinikai vizsgálatokban, amelyek jellemző tünetei közé tartozott a bőrkiütés, szisztémás tünetek és néha szervi diszfunkciók, beleértve a súlyos májreakciókat.

Az abakavir túlérzékenységi reakció jellemzőit alaposan megismerték a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő követéses vizsgálatok során. A tünetek rendszerint az abakavir kezelés megkezdését követő első hat hétben alakulnak ki (a megjelenésükig terjedő időtartam medián értéke 11 nap), **bár ezek a reakciók bármikor előfordulhatnak a terápia során**.

Csaknem minden, abakavirral szembeni túlérzékenységi reakció során előfordul láz és/vagy bőrkiütés. Az abakavirral szembeni túlérzékenységi reakció részeként megfigyelt további panaszok és tünetek részletes leírása a 4.8 pontban található („Egyes kiválasztott mellékhatások leírása”), beleértve légzőszervi és emésztőrendszeri tüneteket. Fontos, hogy ezek a tünetek **a túlérzékenységi reakció légúti megbetegedésként (pneumonia, bronchitis, pharyngitis) vagy gastroenteritisként történő téves diagnózisához is vezethetnek**. Ezen túlérzékenységi reakció tünetei a kezelés folytatása esetén súlyosbodnak, és **életet veszélyeztetőek is lehetnek**. A tünetek az abakavir alkalmazásának abbahagyását követően rendszerint megszűnnek.

Ritkán hasonló reakciókat észleltek az abakavir-kezelés újratekzdését követő néhány órán belül olyan betegeknel is, akik elözoelg nem túlérzékenységi okok miatt, hanem egyéb okokból hagyták abba az abakavir szedését (lásd 4.8 pont, Egyes kiválasztott mellékhatások leírása). Az abakavir kezelés újratekzdését ilyen esetekben olyan intézményekben kell végezni, amelyekben szabadon rendelkezésre áll a megfelelő orvosi segítség.

#### Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vér lipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vér lipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

#### Májbetegség

A Triumeq biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták olyan betegek esetében, akiknek valamilyen jelentős májbetegsége volt. A Triumeq ellenjavallott súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azoknál a betegeknel, akiknél már előzetesen kialakult májműködési zavar, beleértve a krónikus aktív hepatitiszt, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért őket a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

#### Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknel fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

A Triumeq lamivudint tartalmaz, amely hatásos a hepatitis B ellen. Az abakavirnak és a dolutegravirnak nincs ilyen hatása. A lamivudin monoterápiát általában nem tekintik a hepatitis B megfelelő kezelésének, mert magas a hepatitis B rezisztencia kialakulásának kockázata. Ha Triumeq-et alkalmaznak hepatitis B-vel is fertőzött betegnél, emiatt általában további antivirális gyógyszer is szükséges. Figyelembe kell venni a kezelési irányelveket.

Ha az Triumeq kezelést leállítják hepatitis B-vel is fertőzött betegeknel, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja.

#### Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknel a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladásoos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia (amit gyakran PCP-nek neveznek). Minden gyulladásoos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Az immunreaktivációs szindrómával összhangban a májfunkciós értékek emelkedését figyelték meg egyes hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknel a dolutegravir-kezelés kezdetén.

Hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél ajánlott a májfunkciós értékek rendszeres ellenőrzése (lásd e pontban fentebb a "Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek" részt és a 4.8 pontot).

#### Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a reakciók gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, kóros magatartás). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

#### Myocardialis infarctus

Obszervációs vizsgálatokban összefüggést mutattak ki a myocardialis infarctus és az abakavir alkalmazása között. Főként antiretrovirális kezelésben már részesült betegeket vizsgáltak. A klinikai vizsgálatokból származó adatok szerint korlátozott számban előfordult myocardialis infarctus, és nem zárható ki a kockázat kismérvű növekedése. Összességében volt némi ellentmondás az obszervációs kohorsz és a randomizált vizsgálatokból származó adatok között, így az ok-okozati összefüggés az abakavir-kezelés és a myocardialis infarctus kockázata között nem erősíthető meg, de nem is zárható ki. Ezidáig nincs olyan feltárt biológiai mechanizmus, mely megmagyarázná a kockázat potenciális növekedését. A Triumeq rendelésekor törekedni kell minden befolyásolható kockázati tényező (pl. dohányzás, magas vérnyomás, hyperlipidaemia) minimalizálására.

#### Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, biszfoszfonátokat, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

#### Opportunista fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Triumeq, illetve bármely más antiretrovirális terápia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és a szervezetükben ennek ellenére kialakulhatnak opportunista fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket a HIV-hez kapcsolódó betegségek kezelésében jártas orvosoknak kell gondos klinikai megfigyelés alatt tartani.

#### Gyógyszer-rezisztencia

Mivel a dolutegravir ajánlott adagja az integrázgátló csoporttal szemben rezisztens betegek esetében naponta kétszer 50 mg, a Triumeq alkalmazása nem ajánlott integrázgátlókra rezisztens betegeknél.

#### Gyógyszerkölcsönhatások

Mivel a dolutegravir ajánlott adagja etravirinnel (emelt dózissal proteázgátlók nélkül), efavirenzzel, nevirapinnal, rifampicinnel, tipranavir/ritonavir kombinációval, karbamazepinnel, fenitoinnal,

fenobarbitállal és közönséges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg, a Triumeq alkalmazása nem javasolt ilyen gyógyszereket szedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

A Triumeq nem adható együttesen polivalens kationt tartalmazó savlekötőkkel. A Triumeq-et 2 órával e gyógyszerek bevétele előtt, vagy 6 órával utána kell bevenni (lásd 4.5 pont).

A Triumeq-et vas- és kalciumpótló készítmények bevétele előtt 2 órával, vagy 6 órával utána kell bevenni (lásd 4.5 pont).

A dolutegravir növeli a metformin koncentrációját. A dolutegravir és a metformin egyidejű alkalmazásának megkezdésekor és befejezésekor a glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelni kell a metformin adagjának csökkentését (lásd 4.5 pont). A metformin a vesén át ürül, így a dolutegravirral való egyidejű alkalmazás esetén fontos a vesefunkció rendszeres ellenőrzése. Ez a kombináció fokozhatja a tejsavas acidosis kockázatát közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (3a stádiumú, 45-59 ml/perc kreatinin clearance [CrCl]) betegeknél, így óvatosság ajánlott. Nyomatékosan javasolt mérlegelni a metformin adagjának csökkentését.

A lamivudin kladribinnal való kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

A Triumeq nem szedhető dolutegravirt, abakavirt, lamivudint vagy emtricitabint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Triumeq dolutegravirt, abakavirt és lamivudint tartalmaz, ezért minden, ezekre a hatóanyagokra külön-külön leírt kölcsönhatás a Triumeq-re is vonatkozik. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás a dolutegravir, az abakavir és a lamivudin között.

##### Más gyógyszerek hatása a dolutegravir, az abakavir és a lamivudin farmakokinetikájára

A dolutegravir főként az uridin-difoszfat-glukuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 által katalizált metabolizmus útján ürül. A dolutegravir egyúttal az UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp és emlőrák-rezisztencia fehérje (breast cancer resistance protein – BCRP) szubsztrátja is. Emiatt a Triumeq egyidejű adása más, UGT1A1-, UGT1A3-, UGT1A9-, CYP3A4- és/vagy Pgp-gátló gyógyszerekkel növelheti a dolutegravir plazmakoncentrációját. Az ezeket az enzimeket vagy a transzportereket indukáló gyógyszerek csökkenthetik a dolutegravir plazmakoncentrációját és terápiás hatását (lásd 1. táblázat).

A dolutegravir abszorpcióját egyes savlekötő gyógyszerek csökkentik (lásd 1. táblázat).

Az abakavirt az UGT (UGT2B7) és az alkohol-dehidrogenáz metabolizálja. Az UGT induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin és fenitoin) vagy inhibitorok (pl. valproátsav) és alkohol-dehidrogenáz révén eliminálódó vegyületek együttes alkalmazása módosíthatja az abakavir expozícióját.

A lamivudin a vesén keresztül ürül. A lamivudin vizeletbe történő aktív renális szekréciója a szerves kation transzporter (OCT) 2-n és a multidrug és toxin extrúziós transzporter (MATE1 és MATE2-K) keresztül zajlik. Kimutatták, hogy a trimetoprim (ezeknek a gyógyszertranszporternek a gátlója) növeli a lamivudin plazmakoncentrációját, azonban ez a növekedés nem volt klinikailag jelentős (lásd 1. táblázat). A dolutegravir egy OCT2 és MATE1 inhibitor; azonban a keresztvizsgálat alapján a lamivudin koncentrációk hasonlóak voltak, akár alkalmaztak egyidejűleg dolutegravirt, akár nem, ami azt jelzi, hogy a dolutegravirnak nincs *in vivo* hatása a lamivudin expozícióra. A lamivudin szintén szubsztrátja az OCT1 hepaticus uptake transzporternek. Mivel a máj útján történő elimináció csekély szerepet játszik a lamivudin clearance-ében, nem valószínű, hogy az OCT1-gátlás útján történő gyógyszerkölsönhatások klinikailag jelentősek lennének.

Bár az abakavir és a lamivudin *in vitro* egyaránt a BCRP és a Pgp szubsztrátja, az abakavir és a lamivudin magas abszolút biohasznosulását tekintve (lásd 5.2 pont) ezen efflux transzporterek gátlása

nem valószínű, hogy klinikailag jelentős hatást gyakorol az abakavir, illetve a lamivudin koncentrációira.

#### A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

*In vivo* a dolutegravir nem gyakorolt hatást a midazolámra, amely a CYP3A4 aktivitás egy tesztvegyülete. Az *in vivo* és/vagy *in vitro* adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek valamelyik jelentősebb enzim vagy transzporter (mint például a CYP3A4, CYP2C9 és Pgp) szubsztrátjai (további információért lásd az 5.2 pontot).

*In vitro* a dolutegravir gátolja az OCT2 és MATE1 renális transzportereket. *In vivo* a kreatinin clearance 10-14%-os (a szekréción frakció OCT2- és MATE1-transzportot függő) csökkenését figyelték meg betegeknél. *In vivo* a dolutegravir fokozhatja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től, illetve a MATE1-től (pl. dofetilid, metformin) (lásd 1. táblázat és 4.3 pont).

A dolutegravir *in vitro* gátolta a renális felvevő szerves anion transzportereket (OAT1 és OAT3). Az OAT-szubsztrát tenofovir *in vivo* farmakokinetikájára gyakorolt hatás hiánya alapján nem valószínű az OAT1 *in vivo* gátlása. Az OAT3 gátlását nem tanulmányozták *in vivo*. A dolutegravir megnövelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása az OAT3-tól függ.

Az abakavir és a lamivudin se nem gátolják, se nem indukálják a CYP enzimeket (mint pl. CYP3A4, CYP2C9, illetve CYP2D6). *In vitro* adatok alapján az abakavir a Pgp-re és BCRP-re gyakorolt gátló hatása a bélrendszer szintjén nem zárható ki. *In vitro*, a lamivudin gátolta az OCT1-et és OCT2-t.

*In vitro* az abakavir gátolta a MATE1-t, amelynek klinikai jelentősége nem ismert.

*In vitro* a lamivudin gátolta az OCT1-t és az OCT2-t, amelynek klinikai jelentősége nem ismert.

Egyes kiválasztott antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel fennálló igazolt és elméletileg várható kölcsönhatások az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra.

#### Kölcsönhatás táblázat

A dolutegravir, abakavir, lamivudin és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlanságé „↔”, a koncentráció vs. idő görbe alatti területé „AUC”, míg a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C<sub>max</sub>”). A táblázat nem tekinthető teljesnek, de reprezentatív a vizsgált gyógyszercsoportokra.



1. táblázat: Gyógyszer-kölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<b>Antivirális gyógyszerek</b>		
<i>Non-nukleozid reverz transzkriptázgátlók</i>		
Etravirin (emelt dózisu proteázgátlók nélkül) / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etravirin ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Az emelt dózisu proteázgátlók nélkül adott etravirin csökkentette a dolutegravir plazmakoncentrációját. Mivel a dolutegravir ajánlott adagja emelt dózisu proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer 50 mg, a Triumeq etravirinnel történő együttes alkalmazása nem javasolt atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir vagy lopinavir/ritonavir együttadása nélkül (lásd még alább a táblázatban).
Lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavirenz ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Mivel a dolutegravir adagja efavirennel történő együttadás esetén naponta kétszer 50 mg, az efavirenz Triumeq-vel történő együttadása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; hasonló expozíció-csökkenés várható az indukció következtében, mint amit az efavirennel figyeltek meg.)	A nevirapin együttes alkalmazása enzimindukció révén csökkentheti a dolutegravir plazmakoncentrációját, de ezt nem tanulmányozták. A nevirapin hatása a dolutegravir expozícióra valószínűleg hasonló vagy kisebb, mint az efavirenné. Mivel a dolutegravir adagja nevirapinnal való együttadás esetén naponta kétszer 50 mg, a nevirapin Triumeq-vel történő együttadása nem ajánlott.

Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Nukleozid típusú reverz transzkriptázgátlók</i>		
Tenofovir  Emtricitabin, didanozin, sztavudin, zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔  A kölcsönhatást nem vizsgálták	Dózismódosítás nem szükséges, ha a Triumeq-et nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal együtt adják.  A Triumeq kombinációban történő alkalmazása emtricitabint tartalmazó gyógyszerekkel nem ajánlott, mivel mind a lamivudin (a Triumeq-ben), mind pedig az emtricitabin citidin- analógok (azaz intracelluláris interakciók kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont)).
<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Mivel a dolutegravir ajánlott adagja tipranavir/ritonavir kombinációval való együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg, a tipranavir/ritonavir kombináció Triumeq-vel történő együttadása nem ajánlott.

Fozamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A fozamprenavir/ritonavir kombináció csökkenti a dolutegravir koncentrációját, de Fázis III vizsgálatokban ez nem eredményezett csökkent hatásosságot. Dózismódosítás nem szükséges.
Nelfinavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir+ritonavir/ abakavir	Abakavir AUC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>24</sub> ↓ 38%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Egyéb antivirális gyógyszerek</b>		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 19% C <sub>τ</sub> ↑ 37% Telaprevir ↔ (korábbi kontrollok) (CYP3A enzim gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 8% Boceprevir ↔ (korábbi kontrollok)	Dózismódosítás nem szükséges.
Daklatazvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daklatazvir ↔	A daklatazvir nem változtatta meg a dolutegravir plazmakoncentrációját klinikailag jelentős mértékben. A dolutegravir nem változtatta meg a daklatazvir plazmakoncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges.

<b>Fertőzés elleni gyógyszerek</b>		
Trimetoprim/ szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/ abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Nem szükséges a Triumeq dózismódosítása, kivéve, ha a betegnek vesekárosodása van (lásd 4.2 pont).
Trimetoprim/ szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/ lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/ 300 mg egyszeri adag)	Lamivudin: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Trimetoprim: AUC ↔  Szulfametoxazol: AUC ↔  (szerves kation transzporter gátlás)	
<b>Antimikobakteriális gyógyszerek</b>		
Rifampicin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Mivel a dolutegravir ajánlott adagja rifampicinnel való együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg, a Triumeq együttadása nem javasolt rifampicinnel.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Antikonvulzív szerek</b>		
Karbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Mivel a dolutegravir ajánlott adagja naponta kétszer 50 mg karbamazepinnel történő együttes alkalmazás esetén, a dolutegravir/abakavir/lamivudin fix dózisú kombináció nem javasolt karbamazepint szedő betegek esetében.
Fenobarbitál/dolutegravir Fenitoin/dolutegravir Oxkarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	Mivel a dolutegravir ajánlott adagja naponta kétszer 50 mg e metabolikus induktorok együttes alkalmazása esetén, a dolutegravir/abakavir/lamivudin fix dózisú kombináció nem javasolt e metabolikus induktorokat szedő betegek esetében
<b>Antihisztaminok (hisztamin H2 receptor antagonisták)</b>		
Ranitidin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.

Cimetidin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Citotoxikumok</b>		
Kladribin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását.	A Triumeq és a kladribin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
<b>Opioidok</b>		
Metadon/abakavir (40-90 mg naponta egyszer 14 napig/ 600 mg egyszeri adag, majd 600 mg naponta kétszer 14 napig)	Abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35%  Metadon: CL/F ↑ 22%	A betegek többségénél nem valószínű, hogy a metadon dózisének módosítani kell. Esetenként szükség lehet a metadon adagjának ismételt beállítására.
<b>Retinoidok</b>		
Retinoid vegyületek (pl. izotretinoin)	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Interakció lehetséges, mert van közös eliminációs út az alkohol-dehidrogenáz révén (abakavir összetevő).	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
<b>Egyéb gyógyszerek</b>		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/dolutegravir Etanol/lamivudin  Etanol/abakavir (0,7 g/kg egyszeri adag/600 mg egyszeri adag)	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. (alkohol-dehidrogenázgátlás)  Abakavir: AUC ↑ 41%  Etanol: AUC ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

<i>Szorbit</i>		
Szorbit oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat egyszeri adag  Lamivudin: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Triumeq hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozása.
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Dofetilid/dolutegravir	Dofetilid ↑ (Nem vizsgálták; emelkedés lehetséges az OCT2 transzporter gátlása miatt)	A Triumeq és a dofetilid együttes alkalmazása ellenjavallott a nagy dofetilid-koncentrációból származó potenciálisan életveszélyes toxicitás miatt (lásd 4.3 pont).
<i>Savlekötők és étrendkiegészítők</i>		
Magnézium/ alumínium-tartalmú savlekötők/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A magnézium/alumínium-tartalmú savlekötők a Triumeq-től időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával előtte vagy 6 órával utána).
Kalciumpótló készítmények/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A kalciumpótló készítmények, vaspótló készítmények vagy multivitaminok a Triumeq-től időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával előtte vagy 6 órával utána).
Vaspótló készítmények/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	
Multivitaminok/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Prednizon	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.

<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ha naponta egyszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Ha naponta kétszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 145% C <sub>max</sub> ↑ 111%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin adagjának csökkentése a dolutegravirral történő együttes alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin adagjának csökkentését a dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának fokozódása miatt a metformin-koncentráció emelkedése következtében (lásd 4.4 pont).
<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Közönséges orbáncfű/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	Mivel a dolutegravir ajánlott adagja naponta kétszer 50 mg orbáncfűvel történő együttes alkalmazás esetén, a dolutegravir/abakavir/lamivudin fix dózisú kombináció nem javasolt.
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és norgesztromin (NGMN)/ dolutegravir	A dolutegravir hatása: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  A dolutegravir hatása: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	A dolutegravir nem gyakorolt farmakodinámiás hatást a luteinizáló hormonra (LH), a folliculus stimuláló hormonra (FSH) és a progeszteronra. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózismódosítása Triumeq-vel való együttes alkalmazás esetén.

## Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére és ezzel együtt a HIV újszülöttre történő vertikális transzmissziója csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról döntenek, figyelembe kell venni az állatkísérletes adatokat és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is.

Nem állnak rendelkezésre adatok a Triumeq terhesség alatt történő alkalmazásáról.

A dolutegravir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A dolutegravir humán terhességre gyakorolt hatása ismeretlen. Az önálló abakavir és lamivudin hatóanyagokat kombinációban szedő terhes nőkről rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat nem utal malformációt okozó toxicitásra (több mint 400, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel). A lamivudint illetően a nagy mennyiségű adat (több mint 3000, első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel) nem utalt malformatív toxicitásra. Az

abakavir esetében közepes mennyiségű adat (több mint 600, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel) nem utalt malformatiót okozó toxicitásra.

Reproduktív toxicitási állatkísérletekben kimutatták a dolutegravirról, hogy átjut a placentán. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reproduktív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az abakavir és a lamivudin gátolhatják a sejt DNS replikációját, és az abakavir állatkísérletekben transzplacentális karcinogén hatást mutatott (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

A Triumeq-et csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha a kezelés potenciális előnye indokolttá teszi a magzatot potenciálisan fenyegető kockázat vállalását.

Egyidejűleg hepatitis B-vel is fertőzött betegeknél, akiket lamivudin-tartalmú gyógyszerekkel, például Triumeq-kel, kezelnek, és akik ezt követően teherbe esnek, gondolni kell a hepatitis kiújulásának lehetőségére, amikor a lamivudin-kezelést leállítják.

#### *Mitokondriális diszfunkció*

A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a dolutegravir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a dolutegravir kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Azoknál a szoptató patkányoknál, amelyek az ellés utáni 10. napon egyszeri per os 50 mg/ttkg adagot kaptak, a vérben mérthez viszonyítva a tejben nagyobb koncentrációban mutatták ki a dolutegravirt.

Az abakavir és metabolitjai kiválasztódnak a szoptató patkányok tejébe. Az abakavir az emberi anyatejbe szintén kiválasztódik.

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján a lamivudin szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőiben nagyon alacsony (az anyai szérumkoncentráció kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. Nem állnak rendelkezésre adatok az abakavir három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról.

A HIV-fertőzés elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

#### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir, az abakavir vagy a lamivudin férfiak, illetve nők termékenységére gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a dolutegravirnak, az abakavirnak vagy a lamivudinnal nincs hatása a hímek és a nőstények termékenységére (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy szédülést jelentettek a dolutegravir alkalmazása során. A beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során szem előtt kell tartani a beteg klinikai állapotát és a Triumeq mellékhatásprofilját.



## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A Triumeq-re vonatkozóan klinikai biztonságossági adatok korlátozottan állnak rendelkezésre. A leggyakrabban jelentett mellékhatások közé, amelyeket esetlegesen vagy valószínűsíthetően kapcsolatba hoztak a dolutegravirral és az abakavirral/lamivudinnal [679, antiretrovirális kezelést korábban nem kapott, és ezt a kombinációt a Fázis IIb és IIIb klinikai vizsgálatokban szedő beteg összesített adatai alapján (lásd 5.1 pont)] a hányinger (12%), az insomni (7%), a szédülés (6%) és a fejfájás (6%) tartozott.

Az alábbi táblázatban felsorolt reakciók közül számos gyakran előfordul (hányinger, hányás, hasmenés, láz, levertség, bőrképződés) abakavirra túlérzékeny betegeknél. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél e tünetek bármelyike jelentkezik, gondosan ki kell vizsgálni e túlérzékenység fennállását (lásd 4.4 pont). Nagyon ritkán erythema multiforme, Stevens-Johnson szindrómát vagy toxicus epidermalis necrolysis jelentettek olyan esetekben, amikor az abakavir túlérzékenység nem volt kizárható. Ilyenkor az abakavir-tartalmú gyógyszer adását véglegesen le kell állítani.

Az egyes betegeknél megfigyelt, a dolutegravir és abakavir/lamivudin kezeléssel esetlegesen összefüggő legsúlyosabb nemkívánatos esemény a túlérzékenységi reakció volt, amely magában foglalta a bőrképződést és a súlyos májat érintő mellékhatásokat (lásd 4.4 pont és az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása rész ebben a pontban).

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azok a klinikai vizsgálatokból és forgalomba hozatala után szerzett tapasztalatokból származó mellékhatások, melyek legalább lehetséges kapcsolatban vannak a Triumeq összetevőivel, a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra, szervrendszerek, szervek és abszolút gyakoriság szerint. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

A dolutegravir + abakavir/lamivudin kombinációval végzett, Fázis IIb-től Fázis IIIb-ig terjedő klinikai vizsgálatok összesített adatainak analízise alapján megfigyelt mellékhatások általában összhangban álltak az egyedi összetevőkkel (dolutegravir, abakavir és lamivudin) megfigyelt mellékhatás profilokkal.

Nem volt eltérés a súlyosság tekintetében a kombináció és az egyedi összetevők között egyetlen megfigyelt mellékhatás esetében sem.

2. táblázat: A dolutegravir + abakavir/lamivudin kombinációval kapcsolatos mellékhatások táblázatos összefoglalása Fázis IIb-től Fázis IIIb-ig terjedő klinikai vizsgálatok összesített analízise és a dolutegravirral, abakavirral és lamivudinnal végzett klinikai vizsgálatokban illetve a forgalomba hozatal követő tapasztalatok során észlelt mellékhatások alapján, amikor egyéb antiretrovirális szereket is alkalmaztak

Gyakoriság	Mellékhatások
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	neutropenia <sup>1</sup> , anaemia <sup>1</sup> , thrombocytopenia <sup>1</sup>
Nagyon ritka:	tiszta vörösvértest aplasia <sup>1</sup>
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	túlérzékenység (lásd 4.4 pont)
Nem gyakori:	immunreaktívációs szindróma (lásd 4.4 pont)

<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	anorexia <sup>1</sup>
Nem gyakori:	hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia
Nagyon ritka:	tejsavas acidosis <sup>1</sup>
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	
Nagyon gyakori:	insomnia
Gyakori:	szokatlan álmok, depresszió, szorongás <sup>1</sup> , rémálmok, alvászavar
Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet (különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás
Gyakori:	szédülés, álmoság, levertség <sup>1</sup>
Nagyon ritka:	perifériás neuropathia <sup>1</sup> , paraesthesia <sup>1</sup>
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	köhögés <sup>1</sup> , orrtünetek <sup>1</sup>
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hányinger, hasmenés
Gyakori:	hányás, flatulencia, hasi fájdalmak <sup>2</sup> fájdalom a has felső részében, hasi distensio, hasi diszkomfortérzés, gastro-oesophagealis reflux betegség, dyspepsia
Ritka:	pancreatitis <sup>1</sup>
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Nem gyakori:	hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	bőrkiütés, pruritus, alopecia <sup>1</sup>
Nagyon ritka:	erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnson szindróma <sup>1</sup> , toxicus epidermalis necrolysis <sup>1</sup>
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	arthralgia <sup>1,2</sup> , izomelváltozások <sup>1</sup> (beleértve a myalgia <sup>2</sup> is <sup>2</sup> )
Ritka:	rhabdomyolysis <sup>1</sup>
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	fáradtság
Gyakori:	asthenia, láz <sup>1</sup> , rossz közérzet <sup>1</sup>
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	
Gyakori:	a CPK-szint emelkedése, az ALT/AST szint emelkedése
Ritka:	az amilázszint emelkedése <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ezt a mellékhatást nem észlelték sem a Triumeq-kel (dolutegravir + abakavir/lamivudin), sem a dolutegravirral végzett Fázis III klinikai vizsgálatokban, de megfigyelték a más antiretrovirális szerekkel együtt alkalmazott dolutegravirral, abakavirral vagy lamivudinnal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok során.

<sup>2</sup>Ezt a mellékhatást nem észlelték sem a Triumeq-kel (dolutegravir + abakavir/lamivudin), sem a dolutegravirral végzett Fázis III klinikai vizsgálatokban, de megfigyelték a más antiretrovirális szerekkel együtt alkalmazott dolutegravir forgalomba hozatalát követően szerzett tapasztalatok során. Az egyes összetevők (pl. a lamivudin) alkalmazási előírásában szereplő legnagyobb gyakorisági kategória került feltüntetésre.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

### *Túlérzékenységi reakciók*

Az abakavir és a dolutegravir alkalmazása egyaránt túlérzékenységi reakciók kockázatával jár, amelyeket abakavirral gyakrabban figyeltek meg. Az e két hatóanyaggal kapcsolatban megfigyelt túlérzékenységi reakciók (a leírásukat lásd lent) rendelkeznek közös jellemzőkkel, mint pl. a láz és/vagy a bőrkiütés, egyéb tünetekkel, amelyek több szerv érintettségét jelzik. A túlérzékenységi reakciók mind az abakavir, mind a dolutegravir esetében jellemzően 10-14 nap múlva lépnek fel, bár az abakavirral kapcsolatos reakciók a kezelés bármely időszakában előfordulhatnak. A Triumeq-kezelést késlekedés nélkül abba kell hagyni, ha klinikai alapon nem zárható ki a túlérzékenységi reakció megléte, és a kezelés semmilyen esetben sem kezdhető újra sem Triumeq-kel, sem abakavirt vagy dolutegravirt tartalmazó egyéb készítménnyel. Kérjük, további részletekért olvassa el a 4.4 pontot a beteg Triumeq-kel kapcsolatos gyanított túlérzékenységi reakció esetén történő kezelésére vonatkozóan.

### *Dolutegravirral szembeni túlérzékenység*

A tünetek közé tartozik a bőrkiütés, szisztémás tünetek és néha szervi diszfunkciók, beleértve a súlyos májreakciókat.

### *Abakavirral szembeni túlérzékenység*

A túlérzékenységi reakció okozta panaszok és tünetek alább olvashatók. Ezeket vagy klinikai vizsgálatokban, vagy a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során észlelték. Azon tünetek, amelyek a túlérzékenységi tüneteket jelző betegek legalább 10%-ánál jelentkeztek, vastag betűvel szedettek.

Majdnem minden betegnek, akinél kialakulnak a túlérzékenységi reakciók, láza és/vagy bőrkiütése van (általában maculopapularis vagy urticariás) a tünetegyüttes részeként, bár a reakciók előfordultak kiütés és láz nélkül is. A további főbb tünetek közé tartoznak az emésztőrendszeri, légzőszervi vagy általános tünetek, mint pl. a levertség és a rossz közérzet.

<i>Bőr</i>	<b>Bőrkiütés</b> (általában maculopapulás vagy urticaria).
<i>Emésztőrendszer</i>	<b>Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom,</b> a szájüreg kifelélyesedése.
<i>Légzőrendszer</i>	<b>Dyspnoe, köhögés,</b> torokfájás, felnőttkori respirációs distresszindróma, légzési elégtelenség.
<i>Vegyes tünetek</i>	<b>Láz, levertség, rossz közérzet,</b> oedema, lymphadenopathia, hypotensio, conjunctivitis, anaphylaxia.
<i>Neurológiai/pszichiátriai</i>	<b>Fejfájás,</b> paraesthesia.
<i>Haematologiai</i>	Lymphopenia.

<i>Máj/hasnyálmirigy</i>	<b>Májfunkciós értékek emelkedése</b> , hepatitis, májelégtelenség.
<i>Váz- és izomrendszeri</i>	<b>Myalgia</b> , ritkán myolysis, arthralgia, kreatin-foszfokinázszint emelkedés.
<i>Urológiai</i>	Kreatininszint emelkedés, veseelégtelenség.

Az ezzel a túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával romlanak és életet veszélyeztetőek, illetve ritka esetekben halálos kimenetelűek is lehetnek.

Az abakavir újbóli adása túlérzékenységi reakciót követően, a tünetek azonnali, órákon belüli visszatéréssel jár. A visszatérő túlérzékenységi reakció általában súlyosabb, mint első megjelenésekor, továbbá életveszélyes vérnyomáseséssel és halállal is járhat. Hasonló reakciók nem gyakran előfordultak az abakavir-kezelés újraindítása után olyan betegeknél is, akiknél a túlérzékenységnek csak egy főbb tünete (lásd fent) fordult elő az abakavir-kezelés leállítása előtt, és csak nagyon ritkán jelentkeztek olyan betegeknél, akiknél a kezelést előzetes túlérzékenységi reakciók előfordulása nélkül indították újra (pl. korábban az abakavirt tolerálónak tekintett betegek).

#### *Anyagcsere-paraméterek*

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

#### *Osteonecrosis*

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

#### *Immun reaktivációs szindróma*

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális oportunist fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását szintén jelentették, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

#### Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben

A dolutegravir kezelés első heteiben előfordult a szérum kreatininszint emelkedése, amely 96 héten át stabil maradt. A SINGLE vizsgálatban 96 héttel a kezelés kezdete után a kiindulási értékhez képest 12,6 µmol/l átlagos változást figyeltek meg. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak, mivel nem utalnak a glomerulus filtrációs ráta változására.

Főként izommunkával összefüggésben tünetmentes kreatin-foszfokinázszint (CPK) emelkedést is megfigyeltek a dolutegravir kezelés során.

#### Hepatitis B vagy C társfertőzés

A dolutegravirral végzett Fázis III vizsgálatokba bevonhatók voltak hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegek, feltéve, hogy kiindulási máj biokémiai vizsgálati eredményeik nem haladták meg a normálérték felső határának (ULN) 5-szörösét. Összességében a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegek biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B vagy C társfertőzésben nem szenvedőknél megfigyeltéhez, bár az AST- és az ALT-rendellenességek aránya minden kezelési csoportban magasabb volt a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedők alcsoportjában.

## Gyermekek

Nincsenek klinikai adatok a Triumeq gyermekekre gyakorolt hatásairól. Az egyes összetevőket (12-17 éves) serdülőkön vizsgálták.

Korlátozott mennyiségű adat alapján a dolutegravir monokomponensű gyógyszert más antiretrovirális szerekkel együtt adva (12-17 éves) serdülőknél nem voltak további típusú mellékhatások azokon túl, amelyeket a felnőtt populációban észleltek.

A monokomponensű abakavir és lamivudin készítményeket külön-külön, valamint kettős nukleozid kezelésként, antiretrovirális terápiával kombinációban vizsgálták ART-naiv és ATR-kezelésben már részesült HIV-fertőzött gyermekeknél (az abakavir és a lamivudin három hónaposnál fiatalabb csecsemőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre). Nem figyeltek meg további mellékhatástípusokat azokon felül, amelyek a felnőtt népességre jellemzőek.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A felsorolt mellékhatásokon kívül nem lehetett kimutatni specifikus tüneteket vagy jeleket a dolutegravir, az abakavir vagy a lamivudin akut túlادagolását követően.

A túlادagolás további kezelését a klinikai indokoltság, illetve az országos toxikológiai központ ajánlása alapján kell végezni, ahol ilyen rendelkezésre áll. A Triumeq túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget megfelelő, rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni. Mivel a lamivudin dializálható, ezért túlادagolás esetén folyamatos hemodialízist kell alkalmazni, bár erre vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat. Nem ismeretes, hogy az abakavir eltávolítható-e peritoneális vagy hemodialízissel. Mivel a dolutegravir nagymértékben kötődik a plazmafahéjéhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Systemás vírusellenes szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk.  
ATC kód: J05AR13

### Hatásmechanizmus

A dolutegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja és akadályozza a retrovírus dezoxiribonukleinsav (DNS) integráció száltranszfer lépését, amely nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

Az abakavir és a lamivudin a HIV-1 és a HIV-2 erős és szelektív inhibitorai. Az abakavirt és a lamivudint is intracelluláris kinázok sora metabolizálja, amelynek eredményeként 5'-trifoszfát (TP) származékok keletkeznek, amelyek meghosszabbodott intracelluláris felezési idejű aktív metabolitok, és lehetővé teszik a napi egyszeri adagolást (lásd 5.2 pont). A lamivudin-TP (citidin-analóg) és a karbovir-TP (az abakavir aktív trifoszfát formája, egy guanozin-analóg) a HIV reverz transzkriptáz (RT) szubsztrátjai és kompetitív inhibitorai. Fő antivirális hatásukat azonban a monofoszfát formának

a vírus DNS-láncába történő beépülésével fejtik ki, ami lánclezárást eredményez. Az abakavir- és a lamivudin-trifoszfát lényegesen kisebb affinitást mutat a gazdasejt DNS-polimerázaihoz.

### Farmakodinámiai hatás

#### *In vitro antivirális aktivitás*

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin egyaránt gátolja a HIV laboratóriumi törzseinek és klinikai izolátumainak a replikációját számos sejt-típusban, így transzformált T sejtvonalakban, monocyta/macrophag vonalakban, valamint aktivált perifériás vér mononukleáris sejtekben (PMBC) és monocyta/macrophag primer kultúrákban. A vírusreplikáció 50%-os gátlásának eléréséhez (IC<sub>50</sub> – a maximális hatás felének eléréséhez szükséges koncentráció) szükséges gyógyszerkoncentráció a vírus illetve a gazdasejt típusa szerint változott.

A dolutegravir IC<sub>50</sub> értéke 0,5 nM volt különböző laboratóriumi törzsekben, PMBC felhasználásával, majd MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7-2 nM között mozgott. Hasonló IC<sub>50</sub> értékeket észleltek klinikai izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC<sub>50</sub> átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02-2,14) volt. Az IC<sub>50</sub> átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09-0,61) volt.

A laboratóriumi HIV-1<sub>IIIB</sub> és HIV-1<sub>HXB2</sub> törzsekkel szembeni átlagos IC<sub>50</sub>-érték 1,4-5,8 µM között volt az abakavir esetében. A laboratóriumi HIV-1 törzsekkel szembeni medián vagy átlagos IC<sub>50</sub>-érték 0,007-2,3 µM között volt a lamivudin esetében. A laboratóriumi HIV-2 (LAV2 és EHO) törzsekkel szembeni átlagos EC<sub>50</sub>-érték 1,57-7,5 µM között volt az abakavir, és 0,16-0,51 µM között volt a lamivudin esetében.

Az abakavir esetében az IC<sub>50</sub>-érték a HIV-1 csoport M altípusaival (A-G) szemben 0,002-1,179 µM között, az O-csoporttal szemben 0,022-1,21 µM között és a HIV-2 izolátumokkal szemben 0,024-0,49 µM között volt. A lamivudin esetében az IC<sub>50</sub>-érték a HIV-1 altípusokkal (A-G) szemben 0,001-0,170 µM között, az O-csoporttal szemben 0,030-0,160 µM között és a HIV-2 izolátumokkal szemben 0,002-0,120 µM között volt a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben.

Harminchét afrikai és ázsiai kezeletlen betegből származó HIV-1 izolátumok (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12; és C altípus vagy CRF\_AC, n = 13) érzékenyek voltak az abakavirra (< 2,5-szeres IC<sub>50</sub> változás), és a lamivudinra (< 3,0-szoros IC<sub>50</sub> változás), kivéve két CRF02\_AG izolátumot, ahol a változás 2,9-szeres és 3,4-szeres volt az abakavir esetében. Antivirális kezelésben még nem részesült betegekől származó O-csoport izolátumok a lamivudin aktivitási vizsgálatban nagyon érzékenyek bizonyultak.

Az abakavir és a lamivudin kombinációja antivirális hatást mutatott sejt kultúrában nem-B altípusú izolátumokkal és HIV-2 izolátumokkal szemben, az antivirális hatás megegyezett a B altípusú izolátumokkal szemben észlelttel.

#### *Vírusellenes aktivitás más vírusellenes szerekkel kombinációban*

Nem észleltek *in vitro* antagonista hatásokat a dolutegravir és más antiretrovirális szer (sztavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir és raltegravir) esetében. Ezen felül a ribavirinnek sem volt észlelhető hatása a dolutegravir aktivitására.

Az abakavir antivirális aktivitását sejt kultúrában nem antagonizálta a kombinációban alkalmazott nukleozid reverz transzkriptázgátló (NRTI) didanozin, emtricitabin, lamivudin, sztavudin, tenofovir, zalcitabin vagy zidovudin, valamint a nem-nukleozid reverz transzkriptázgátló (NNRTI) nevirapin, illetve a proteázgátló (PI) amprenavir.

Nem észleltek *in vitro* antagonista hatásokat a lamivudin és más antiretrovirális szer esetében (vizsgált hatóanyagok: abakavir, didanozin, nevirapin, zalcitabin és zidovudin).

### *A humán szérum hatása*

100%-os humán szérumban a dolutegravir esetében az átlagos fehérje aktivitás változásának mértéke 75-szörös volt, amely 0,064 µg/ml IC90 értéket eredményezett. *In vitro* plazmafehérje-kötődési vizsgálatok azt mutatják, hogy az abakavir terápiás koncentrációkban csak alacsony, illetve közepes (kb. 49%-os) mértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez. A lamivudin a terápiás tartományban lineáris farmakokinetikájú és plazmafehérje-kötődése alacsony (kevesebb mint 36%).

### Rezisztencia

#### *In vitro rezisztencia (dolutegravir)*

*In vitro* passzázs-sorozatokat alkalmaztak a rezisztencia kialakulásának tanulmányozására. Amikor HIVIII laboratóriumi törzseket használtak passzázsra 112 napon keresztül, a szelektálódott mutációk lassan jelentek meg, szubsztitúciókkal az S153Y és F pozíciókban. Ezek a mutációk nem szelektálódtak ki dolutegravirral kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban. NL432 törzset használva E92Q (3-szoros változás) és G193E (3-szoros változás) mutációk szelektálódtak ki. Ezek a mutációk előzetesen kialakult raltegravir elleni rezisztenciával rendelkező, dolutegravirral kezelt betegeknél szelektálódtak ki (másodlagos mutációként besorolva a dolutegravirra).

További szelekciós kísérletekben, amelyekben B-altípusba tartozó klinikai izolátumokat használtak, R263K mutációt észleltek mind az öt izolátumban (a 20. héttől kezdve). A C (n=2) és A/G (n=2) izolátumok esetében az R263K integráz szubsztitúció egy izolátumban, míg a G118R két izolátumban szelektálódott ki. R263K szubsztitúciót jelentettek két ART-kezelésben már részesült, de INI-vel még nem kezelt betegnél (B- és C-alcsoport) a klinikai programban, de ennek nem volt hatása *in vitro* a dolutegravir iránti érzékenységre. A G118R csökkenti a dolutegravir iránti érzékenységet a helyspecifikus (10-szeres változás) mutánsokban, de nem észlelték a Fázis III programban dolutegravirt szedő betegeknél.

A raltegravir/elvitegravir primer mutációk (Q148H/RK, N155H, Y143R/H/C, E92Q és T661) egyedi mutációként nem befolyásolják dolutegravirral szembeni *in vitro* érzékenységet. Amikor integrázgátlóval összefüggő másodlagos mutációként besorolt mutációkat (a raltegravir/elvitegravir kombinációra) adtak ezekhez a primer mutációkhoz (kivéve a Q148-at) helyspecifikus mutánsokkal végzett kísérletekben, a dolutegravir iránti érzékenység továbbra is változatlan, vagy a vad típusokhoz közeli szinten maradt. A Q148-mutáns vírusok esetében a dolutegravir esetében növekvő változás észlelhető, amint a másodlagos mutációk száma emelkedik. A Q148-alapú mutációkra (H/R/K) gyakorolt hatás szintén összhangban volt a helyspecifikus mutánsokkal *in vitro* végzett passzázs-kísérletekkel. Az NL432-alapú, N155H, illetve E92Q helyspecifikus mutánsokkal végzett passzázs-sorozatban nem tapasztaltak további szelekciót a rezisztenciára (a változás mértéke változatlan, kb. 1). Ezzel szemben, Q148H (1-szeres változás) mutációt hordozó mutánsokkal kezdve különféle, a raltegravirhoz köthető másodlagos mutációk halmozódtak fel, ennek következtében több mint 10-szeres változás fölé emelkedő értékekkel.

Klinikailag releváns fenotípus határértéket (változás mértéke vs. vad típusú vírus) nem határoztak meg; a genotípusos rezisztencia jobb előrejelzője volt a kimenetelnek.

Előzetes raltegravir-kezelésben részesült betegekből származó 705, raltegravirral szemben rezisztens izolátumnál elemezték a dolutegravirral szembeni érzékenységet. A dolutegravir FC értéke kevesebb, mint 10 volt a 705 klinikai izolátum 94%-ánál.

#### *In vivo rezisztencia (dolutegravir)*

Fázis IIb és fázis III vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt + 2 NRTI-t kapó betegeknél nem észleltek rezisztencia kialakulását az integráz gyógyszer-csoporttal vagy az NRTI gyógyszer-csoporttal szemben (n=876, 48-96 hetes követési idő).

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoporttal nem kezelt betegeknél (SAILING vizsgálat) integrázgátló szubsztitúciókat figyeltek meg 354 dolutegravir és egy, a vizsgálatban résztvevő orvos által választott alapterápia kombinációjával kezelt betegből 4 esetben (48 hetes követési idő). E négy esetből két betegnél alakult ki egy különleges R263K integráz szubsztitúció 1,93-szoros maximális változás értékkel, egy betegnél figyeltek meg V151V/I integráz szubsztitúciót

0,92-szeres maximális változás értékkel, továbbá egy betegnek voltak korábbról fennálló integráz mutációi, akiről azt feltételezték, hogy korábban már részesült integráz-kezelésben vagy transzmisszió útján integrázgátlóra rezisztens vírussal fertőződött meg. Az R263K mutáció *in vitro* is kisselektálódott (lásd fent).

#### *In vitro és in vivo rezisztencia (abakavir és lamivudin)*

Abakavirra rezisztens HIV-1 izolátumok szelektálódtak ki *in vitro* és *in vivo*, amelyek az RT kodon régió (M184V, K65R, L74V és Y115 kodonok) specifikus genotípusos változásaival vannak kapcsolatban. Az *in vitro* abakavir szelekció során először az M184V mutáció szelektálódott ki, és az IC50 kétszeres emelkedését eredményezte, az abakavir 4,5-szeres változás klinikai határértéke alatt. A gyógyszer emelkedő koncentrációkban történő további adásának eredménye a 65R/184V és 74V/184V kétszeres RT mutációk, illetve a 74V/115Y/184V háromszoros RT mutáció kiválogatódása volt. Két mutáció 7-8-szoros változást okozott az abakavir iránti érzékenységekben, és az érzékenység több mint 8-szoros változásához három mutáció kombinációjára volt szükség.

A lamivudinnal szembeni HIV-1 rezisztencia kialakulásakor egy M184I vagy M184V aminosavcsere történik a virális RT aktív helyének közelében. Ez a variáns mind *in vitro*, mind HIV-1 fertőzött, lamivudint tartalmazó antiretrovirális terápiával kezelt betegeknél megjelenik. Az M184V mutánsok érzékenysége jelentősen csökken a lamivudinnal szemben, és *in vitro* csökkent vírus-replikációs kapacitást mutatnak. Az M184V kb. kétszeres abakavir-rezisztencia emelkedéssel hozható összefüggésbe, de nem jár klinikai abakavir-rezisztenciával.

Az abakavirra rezisztens izolátumok a lamivudinra is csökkent érzékenységet mutathatnak. Az abakavir/lamivudin kombináció csökkent érzékenységet mutatott M184V/I szubsztitúcióval társuló vagy anélkül jelentkező K65R szubsztitúciókra, valamint L74V + M184V/I szubsztitúciót hordozó vírusokra.

Nem valószínű keresztrezisztencia a dolutegravir, az abakavir vagy a lamivudin, továbbá a más gyógyszercsoportokból (pl. PI-k, NNRTI-k) származó antiretrovirális hatóanyagok között.

#### Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

Nem tapasztaltak a QTc-szakaszra gyakorolt releváns hatásokat a klinikai adagot kb. háromszorosan meghaladó dolutegravir adagoknál. Nem végeztek hasonló vizsgálatokat sem abakavirral, sem lamivudinnal.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Triumeq hatásossága HIV-fertőzött, előzetes kezelésben nem részesült betegeknél több vizsgálat adatain alapul. Az elemzések magukban foglalták két randomizált, nemzetközi, kettősvak, aktív-kontrollos vizsgálat, a SINGLE (ING114467) és a SPRING-2 (ING113086), a nemzetközi, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos FLAMINGO (ING114915) és a randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos, multicentrumos, non-inferioritási vizsgálat (ARIA (ING117172) adatait.

A STRIIVING (201147) randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos, multicentrumos, non-inferioritási, átállítási vizsgálat olyan, virológiailag szupprimált betegeket vizsgált, akiknek a kórtörténetében nem volt semmilyen típusú, dokumentált rezisztencia.

A SINGLE vizsgálatban 833 beteget kezeltek naponta egyszer 50 mg dolutegravirral plusz fix adagos abakavir-lamivudin kombinációval (DTG + ABC/3TC), vagy fix adagos efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC) kombinációval. A kiindulási szakaszban a betegek medián életkora 35 év volt, közülük a nőbetegek aránya 16%, a nem fehérbőrűeké 32% volt, hepatitis B és/vagy C társfertőzésben 7%-uk szenvedett és 4%-uk tartozott a CDC C osztályba. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a kezelési csoportok között.

A 48 hetes eredményeket (köztük a kiindulási legfontosabb kovariánsokra lebontott adatokkal) a 3. táblázat mutatja.





3. táblázat: A SINGLE vizsgálatban végzett randomizált kezelés virológiai kimenetelei a 48. héten (Snapshot algoritmus)

	48. hét	
	DTG 50 mg + ABC/3TC naponta egyszer N=414	EFV/TDF/FTC naponta egyszer N=419
<b>HIV-1 RNS &lt;50 kópia/ml</b>	88%	81%
<b>Kezelési különbség*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Virológiai válasz hiánya†</b>	5%	6%
<b>Nincs virológiai adat a 48. héten</b>	7%	13%
<b>Okok</b>		
A vizsgálat abbahagyása/vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása mellékhatás vagy elhalálozás miatt‡	2%	10%
A vizsgálat abbahagyása/vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása más ok miatt§	5%	3%
Hiányzó adat ebben az időpontban, de a vizsgálatban továbbra is részt vesz	0	<1%
<b>HIV-1 RNS &lt;50 kópia/ml kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban</b>		
<b>Kiindulási plazma vírusterhelés (kópia/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>Kiindulási CD4+ szám (sejt/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 - <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Nem</b>		
Férfi	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Nő	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Rassz</b>		
Fehérbőrű	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrikai amerikai/ afrikai származású/ egyéb	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Életkor (év)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

\* A kiindulási stratifikációs tényezőkkal korrigálva.

† Olyan betegeket foglal magában, akik a 48. hét előtt a hatás hiánya miatt abbahagyták a kezelést, továbbá, akiknél a vírusszám  $\geq 50$  kópia volt a 48. héten.

‡ Olyan betegeket foglal magában, akik mellékhatás, elhalálozás miatt hagyták abba a vizsgálatot bármely időpontban az 1. naptól a 48. heti analízisig, ha ez nem eredményezett virológiai adatot a kezelés során az analízis időtartama alatt.

§ Olyan okokat tartalmaz, mint pl. a hozzájárulás visszavonása, a kapcsolat megszakadása a követés szakaszban, elköltözés, a protokoll megsértése.

Megjegyzés: ABC/3TC = 600 mg abakavir, 300 mg lamivudin Kivexa/Epzicom fix kombináció (FDC) formájában.

EFV/TDF/FTC = 600 mg efavirenz, 245 mg tenofovir-dizoproxil, 200 mg emtricitabin Atripla FDC formájában.

A 48. heti primer analízisben a virológiai szuppressziót mutató betegek aránya a dolutegravir + ABC/3TC karban nagyobb volt, mint az EFV/TDF/FTC karban ( $p=0,003$ ). Ugyanilyen kezelési különbséget figyeltek meg a kiindulási HIV RNS-szint ( $<$  vagy  $> 100\,000$  kópia/ml) szerint csoportosított betegeknél is. A víruszsuppresszió kialakulásáig eltelt időtartam medián értéke rövidebb volt az ABC/3TC+DTG karban (28 vs 84 nap,  $p<0,0001$ ). A CD4+ T-sejtszám változásának korrigált átlagértéke a kiindulási értéktől  $267$  sejt/ $\text{mm}^3$  versus  $208$  sejt/ $\text{mm}^3$  volt ( $p<0,001$ ). Mind a víruszsuppresszióig eltelt időtartam és a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változások analízise prespecifikált és multiplicitásra korrigált volt. A 96. héten a válasz  $80\%$  vs.  $72\%$  volt. A végpontban megfigyelt különbség statisztikailag szignifikáns maradt ( $p=0,006$ ). A DTG+ABC/3TC-re adott statisztikailag nagyobb válaszok az EFV/TDF/FTC karban a kezeléseket a mellékhatások miatt abbahagyók magasabb aránya miatt alakultak ki, függetlenül a vírusterhelési szintektől. Általában véve a 96. héten észlelt kezelési különbségek relevánsak mind a nagy, mind az alacsony vírusterhelésű betegekre. A SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszának 144. hetében a víruszsuppresszió továbbra is fennállt, a dolutegravir+ABC/3TC kar eredménye ( $71\%$ ) jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC karon megfigyelt ( $63\%$ ). A két kezelés eredményessége között  $8,3\%$  ( $2,0, 14,6$ ) volt a különbség.

A SPRING-2 vizsgálatban  $822$  beteget kezeltek vagy naponta egyszer adott  $50$  mg dolutegravirral, vagy naponta kétszer adott  $400$  mg raltegravirral (vak elrendezésben), mindkettőt fix dózisú ABC/3TC (kb.  $40\%$ ), illetve TDF/FTC (kb.  $60\%$ ) rezsimmel, nyílt elrendezésben alkalmazva. A kiindulási demográfiai értékeket és a kimeneteleket a 4. tábla ismerteti alább. A dolutegravir nem volt rosszabb, mint a raltegravir, beleértve azokat a betegeket is, akik alapkezelésként abakavir/lamivudin kombinációt szedtek.

4. táblázat: A SPRING-2 vizsgálat demográfiai jellemzői és a randomizált kezelés virológiai kimenetelei (snapshot algoritmus)

	<b>DTG 50 mg naponta egyszer + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg naponta kétszer + 2 NRTI N=411</b>
<b>Demográfiai jellemzők</b>		
Medián életkor (év)	37	35
Nő	15%	14%
Nem fehérbőrű	16%	14%
Hepatitis B és/vagy C	13%	11%
CDC C-osztály	2%	2%
ABC/3TC alapkezelés	41%	40%
<b>48. heti hatásossági eredmények</b>		
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	88%	85%
Kezelési különbség*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)	
Virologiai válasz hiánya†	5%	8%
Nincs virológiai adat a 48. héten	7%	7%
<u>Okok</u>		
A vizsgálat abbahagyása/vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása mellékhatás vagy elhalálozás miatt‡	2%	1%
A vizsgálat abbahagyása/vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása más ok miatt§	5%	6%
HIV-1 RNS <50 kópia/ml az ABC/3TC kezelést kapóknál	86%	87%
<b>96. heti hatásossági eredmények</b>		
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	81%	76%
Kezelési különbség*	4.5% (95% CI: -1.1%, 10.0%)	
HIV-1 RNS <50 kópia/ml az ABC/3TC kezelést kapóknál	74%	76%
* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva.		
† Olyan betegeket foglal magában, akik a 48. hét előtt a hatás hiánya miatt abbahagyták a kezelést, továbbá, akiknél a vírusszám ≥50 kópia volt a 48. héten.		
‡ Olyan betegeket foglal magában, akik mellékhatás, halálozás miatt hagyták abba a vizsgálatot bármely időpontban az 1. naptól a 48. heti analízisig, ha ez nem eredményezett virológiai adatot a kezelés során az analízis időtartama során.		
§ Olyan okokat tartalmaz, mint pl. a protokoll megsértése és a hozzájárulás visszavonása.		
Megjegyzés: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

A FLAMINGO vizsgálatban 485 beteget kezeltek vagy naponta egyszer 50 mg dolutegravirral vagy naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir (DRV/r) kombinációval, mindkettőt ABC/3TC-val (kb. 33%) vagy TDF/FTC-vel (kb. 67%). Az összes kezelést nyílt elrendezés szerint végezték. A fő demográfiai jellemzőket és kimeneteleket lejjebb az 5. táblázat összegzi.

5. táblázat: A FLAMINGO vizsgálat demográfiai jellemzői és a randomizált kezelés virológiai 48. heti kimenetelei (snapshot algoritmus)

	<b>DTG 50 mg naponta egyszer + 2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg naponta egyszer +2 NRTI N=242</b>
<b>Demográfiai jellemzők</b>		
Medián életkor (év)	34	34
Nő	13%	17%
Nem fehér	28%	27%
Hepatitis B és/vagy C	11%	8%
CDC C-osztály	4%	2%
ABC/3TC alapkezelés	33%	33%
<b>48. heti hatásossági eredmények</b>		
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	90%	83%
Kezelési különbség *	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Virologiai válasz hiánya †	6%	7%
Nincs virológiai adat a 48. héten	4%	10%
<b>Okok</b>		
A vizsgálat abbahagyása/vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása mellékhatás vagy elhalálozás miatt‡	1%	4%
A vizsgálat abbahagyása/vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása más ok miatt§	2%	5%
Hiányzó adat ebben az időpontban, de a vizsgálatban továbbra is részt vesz	<1%	2%
HIV-1 RNS <50 kópia/ml az ABC/3TC kezelést kapóknál	90%	85%
A víruszsuppresszióig terjedő medián időtartam**	28 nap	85 nap
* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva, p=0,025. † Olyan betegeket foglal magában, akik a 48. hét előtt a hatásvesztés miatt abbahagyták a kezelést, továbbá, akiknél a vírusszám ≥50 kópia volt a 48. héten. ‡ Olyan betegeket foglal magában, akik mellékhatás, halálozás miatt hagyták abba a vizsgálatot bármely időpontban az 1. naptól a 48. heti analízisig, ha ez nem eredményezett virológiai adatot a kezelés során az analízis időtartama során. § Olyan okokat tartalmaz, mint pl. a hozzájárulás visszavonása, a kapcsolat megszakadása a követéses szakaszban, és a protokoll megsértése. ** p<0,001. Megjegyzés: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

A 96. héten a víruszsuppresszió a dolutegravir csoportban (80%) jobb volt, mint a DRV/r csoportban (68%) (korrigált kezelési különbség [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]). A 96. héten a válaszadási arány 82% volt a DTG+ABC/3TC, illetve 75% a DRV/r+ABC/3TC esetében.

Az ARIA (ING117172) randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos, multicentrumos, párhuzamos csoportú, non-inferioritási vizsgálatban 499, HIV-1 fertőzött, antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt nőt randomizáltak 1:1 arányban, és vagy 50 mg/600 mg/300 mg DTG/ABC/3TC fix dózisú kombinációt (FDC), vagy 300 mg atazanavir + 100 mg ritonavir + 245 mg/200 mg tenofovir dizoproxil/emtricitabint (ATV+RTV+TDF/FTC FDC) kaptak, mindegyik kombinációt naponta egyszer.

6. táblázat: Az ARIA vizsgálat demográfiai jellemzői és a randomizált kezelés 48. heti virológiai eredményei (Snapshot algoritmus)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Demográfiai jellemzők</b>		
Medián életkor (év)	37	37
Nő	100%	100%
Nem fehér bőrű	54%	57%
Hepatitis B és/vagy C	6%	9%
CDC C osztály	4%	4%
<b>48. heti hatásossági eredmények</b>		
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	82%	71%
Kezelési különbség	10,5 (3,1%-tól 17,8%-ig) [p=0,005].	
Virológiai válasz hiánya	6%	14%
<u>Okok</u>		
Az 50 kópia/ml alatti küszöbértéknél nem kisebb értékek a vizsgált időpontban	2%	6%
A vizsgálat abbahagyása hatástalanság miatt	2%	<1%
A vizsgálat abbahagyása más ok miatt, de nem közöb alatti értékekkel	3%	7%
Nincs virológiai adat	12%	15%
Abbahagyás mellékhatás vagy elhalálozás miatt	4%	7%
Abbahagyás más ok miatt	6%	6%
Hiányzó adat ebben az időpontban, de a vizsgálatban továbbra is részt vesz	2%	2%
HIV-1 – 1. típusú humán immunodeficiencia vírus DTG/ABC/3TC FDC – abakavir/dolutegravir/lamivudin fix dóziszú kombináció ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanavir plusz ritonavir plusz tenofovir-dizoproxil/emtricitabin fix dóziszú kombináció		

A STRIIVING (201147) egy 48 hetes, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos, multicentrumos, non-inferioritási vizsgálat volt, amely olyan betegeket vizsgált, akiknél nem történt korábban sikertelen kezelés, és nem dokumentáltak semmilyen típusú rezisztenciát. A virológiailag szupprimált (HIV-1 RNS <50 kópia/ml), véletlenszerűen (1:1) besorolt betegeknél vagy folytatták az addigi antiretrovirális kezelést (2 NRTI + PI, NNRTI vagy INI egyike), vagy átváltottak a naponta egyszer alkalmazott ABC/DTG/3TC FDC-re (korai gyógyszerelváltás). A hepatitis B társfertőzés az egyik fő kizárási ok volt.

A betegek zömmel fehér (66%) vagy fekete bőrű (28%) férfiak (87%) voltak. A fő átviteli út homoszexuális (73%) vagy heteroszexuális (29%) érintkezés volt. A szerológiai HCV-pozitívak aránya 7% volt. Az első antiretrovirális kezelés megkezdése óta eltelt idő átlagosan 4,5 év volt.

7. táblázat: A STRIIVING vizsgálatban végzett randomizált kezelés eredményei (snapshot algoritmus)

Vizsgálati kimenetek (plazma HIV-1 RNS <50 kópia/ml) a 24. és 48. héten – Snapshot analízis (ITT-E populáció)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Addigi ART N=278 n (%)	Korai gyógyszer váltás ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Késői gyógyszer váltás ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
<b>Kimeneteli időpont</b>	<b>1. nap – 24. hét</b>	<b>1. nap – 24. hét</b>	<b>1. nap – 48. hét</b>	<b>24. hét – 48. hét</b>
<b>Virologiai siker</b>	85%	88%	83%	92%
<b>Virologiai kudarc</b>	1%	1%	<1%	1%
<u>Okok</u>				
A küszöbértéknél nem kisebb értékek a vizsgált időpontban	1%	1%	<1%	1%
<b>Nincs virológiai adat</b>	14%	10%	17%	7%
Abbahagyás mellékhatás vagy elhalálozás miatt	4%	0%	4%	2%
Abbahagyás más ok miatt	9%	10%	12%	3%
Hiányzó adat ebben az időpontban, de a vizsgálatban továbbra is részt vesz	1%	<1%	2%	2%
ABC/DTG/3TC FDC = abakavir/dolutegravir/lamivudin fix dózisú kombináció; ART = antiretrovirális terápia; HIV-1 = 1-es típusú humán immunhiány vírus; ITT-E = intent-to-treat exposed				

A virológiai szuppresszió (HIV-1 RNS <50 kópia/ml) a 24. héten statisztikailag nem volt rosszabb az ABC/DTG/3TC FDC csoportban (85%), mint az addigi antiretrovirális kezelést kapó csoportban (88%). Az arány és a 95%-os CI [ABC/DTG/3TC vs addigi antiretrovirális kezelés] korrigált különbsége 3,4% volt; 95% CI: [-9,1, 2,4]. 24 hét után az összes fennmaradó vizsgálati alanyról váltottak ABC/DTG/3TC FDC-re (késői gyógyszer váltás). Hasonló szintű vírus-szuppresszió maradt fenn a 48. héten mind a korai, mind a késői átváltási csoportnál.

De novo rezisztencia olyan betegeknél, akiknél a SINGLE, a SPRING-2 és a FLAMINGO vizsgálatban terápiás kudarcot észleltek

De novo rezisztenciát nem észleltek sem az integráz osztályra, sem az NRTI osztályra egyetlen olyan betegnél sem, akiket a három említett vizsgálatban dolutegravirral + abakavir/lamivudin kombinációval kezeltek.

A komparátorok esetében tipikus rezisztenciát figyeltek meg a TDF/FTC/EFV-vel (SINGLE: hat NNRTI-vel kapcsolatos rezisztencia és egy major NRTI-rezisztencia) és a 2 NRTI + raltegravir kombinációval (SPRING-2; négy major NRTI-rezisztencia és egy raltegravir rezisztencia), míg egyetlen de novo rezisztenciát sem észleltek a 2 NRTI + DRV/RTV kombinációval (FLAMINGO).

Gyermekek

Egy 48 hetes, multicentrumos, nyílt elrendezésű fázis I/II vizsgálatban (P1093/ING112578) a dolutegravir farmakokinetikai paramétereit, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték kombinációs kezelések formájában HIV-1-fertőzött csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél.

A 24. héten a naponta egyszer (35 mg n=4, 50 mg n=19) adott dolutegravirral és OBR-rel kezelt 23

(12 évestől 18 év alatti) serdülőből 16 (70%) ért el <50 kópia/ml vírusterhelést. A 23-ból 20 gyermeknél és serdülőnél (87%) alakult ki a 24. héten a kiindulási időponthoz viszonyított >1 log<sub>10</sub> kópia/ml HIV-1 RNS csökkenés vagy <400 kópia/ml HIV-1 RNS szint. Négy betegnél figyeltek meg virológiai kudarcot, akik egyikénél sem fordult elő INI rezisztencia a virológiai kudarc idején.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Triumeq tablettáról kimutatták, hogy bioekvivalens a külön alkalmazott dolutegravir monokomponensű tablettával és abakavir/lamivudin fix dózisu kombinált tablettával (ABC/3TC FDC). Ezt egy egyszeri dózisos, 2 karos keresztezett (éhom) bioekvivalencia vizsgálatban igazolták a Triumeq-kel és 1 x 50 mg dolutegravir tablettával, plusz 1 x 600 mg abakavir/300 mg lamivudin tablettával, egészséges önkénteseknél (n=66). A nagy zsírtartalmú étel a Triumeq tablettára gyakorolt hatását ebben a vizsgálatban, egy alcsoportban (n=12) értékelték. A plazma dolutegravir C<sub>max</sub> 37%-kal és az AUC 48%-kal volt magasabb a Triumeq bevétele után, mint az éhomi bevétel esetén. Ezt nem tekintik klinikailag jelentősnek (lásd Felszívódás). A Triumeq nagy zsírtartalmú étel fogyasztásával egyidejűleg történő bevétele esetén a táplálék hatása az abakavir és a lamivudin plazma expozícióra nagyon hasonló volt ahhoz a táplálék hatáshoz, amit korábban az ABC/3TC FDC esetén figyeltek meg. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a Triumeq bevehető étkezéssel egyidejűleg vagy étkezések között is.

A dolutegravir, a lamivudin és az abakavir farmakokinetikai tulajdonságai az alábbiakban olvashatók.

### Felszívódás

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin gyorsan felszívódnak a *per os* bevételt követően. A dolutegravir abszolút biohasznosulását nem állapították meg. A *per os* abakavir és lamivudin abszolút biohasznosulása felnőtteknél 83%, illetve 80-85%. A maximális szérumkoncentráció kialakulásához átlagosan szükséges idő (t<sub>max</sub>) a dolutegravir esetében kb. 2-3 óra (a bevételt követően, tabletta gyógyszerforma esetén), az abakavir esetében 1,5 óra, míg a lamivudin esetében 1,0 óra.

A dolutegravir expozíció általában hasonló volt az egészséges személyek és a HIV-1 fertőzöttek esetében. HIV-1 fertőzött felnőtteknél naponta egyszer adott 50 mg dolutegravir bevételét követően a dinamikus egyensúlyi állapotú (steady state) farmakokinetikai paraméterek (mértani átlag [%CV]) populáció farmakokinetikai analízisekben az alábbiak voltak: AUC<sub>(0-24)</sub> = 53,6 (27) µg.h/ml, C<sub>max</sub> = 3,67 (20) µg/ml és C<sub>min</sub> = 1,11 (46) µg/ml. Abakavir egyszeri 600 mg-os adagjának bevételét követően a C<sub>max</sub> átlagértéke (CV) 4,26 µg/ml (28%), az AUC<sub>∞</sub> átlagértéke (CV) 11,95 µg.h/ml (21%). A napi egyszeri 300 mg lamivudin 7 napon át tartó ismételt adagolását követően a C<sub>max</sub> dinamikus egyensúlyi állapotú átlagértéke (CV) 2,04 µg/ml (26%), míg az AUC<sub>24</sub> átlagértéke (CV) 8,87 µg.h/ml (21%) volt.

A dolutegravir plazma C<sub>max</sub> és AUC értéke a Triumeq nagy zsírtartalmú étel fogyasztásával egyidejűleg történő bevétele esetén az éhomi állapothoz képest 37%-kal, illetve 48%-kal volt magasabb. Abakavir esetén a C<sub>max</sub> csökkenése 23%-os volt, míg az AUC változatlan maradt. A lamivudin expozíció hasonló volt étkezés esetén és éhgyomorra. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a Triumeq bevehető étkezéssel egyidejűleg vagy étkezések között is.

### Eloszlás

A dolutegravir látszólagos megoszlási térfogatát (a szuszpenzió gyógyszerforma *per os* alkalmazását követően, Vd/F) 12,5 literre becsülik. Abakavirral és lamivudinnal végzett intravénás vizsgálatok azt mutatták, hogy a megoszlási térfogat átlagértéke 0,8, illetve 1,3 l/kg.

*In vitro* adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (>99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A dolutegravir plazmafehérje-kötődése független a dolutegravir-koncentrációtól. A hatóanyagból származó teljes radioaktivitás vér-plazma koncentráció aránya 0,441-0,535, amely a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejtjes elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött



frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérumszint (<35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél észlelték. A plazmafehérje-kötődésre irányuló *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az abakavir terápiás koncentrációkban csak kis vagy közepes mértékben (kb. 49%) kötődik az emberi plazmafehérjékhez. A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris, és *in vitro* a plazmafehérjékhez korlátozott mértékben kötődik (< 36%).

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF).

Tizenhárom, korábban nem kezelt, stabil dolutegravir+abakavir/lamivudin terápiát kapó betegnél a dolutegravir koncentrációja a CSF-ben 18 ng/ml volt (összevethető a fehérjéhez nem kötött plazmakoncentrációval és magasabb, mint az IC50). Abakavirral végzett vizsgálatokban a CSF/plazma AUC arány 30 és 44% között volt. A megfigyelt csúcskoncentráció értékek naponta kétszer 600 mg abakavir adása esetén 9-szer nagyobbak, mint az abakavir 0,08 µg/ml-es, illetve 0,26 µM-os IC50 értékei. A lamivudin átlagos CSF/szérumszint aránya 2-4 órával a *per os* bevétel követően kb. 12% volt. A lamivudin központi idegrendszerbe történő penetrációjának valós mértéke és annak összefüggése a klinikai hatásokkal nem ismert.

A dolutegravir megjelenik a női és a férfi nemi szervekben. A cervicovaginalis folyadékban, a méhnyak és a hüvely szöveteiben az AUC a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaérték 6-10%-át éri el. Az AUC az ondóban 7%-a, a végbélszövetben pedig 17%-a volt a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaértéknek.

### Biotranszformáció

A dolutegravir elsődlegesen az UGT1A1-en metabolizálódik, a CYP3A enzim csekély közreműködésével (humán tömeg-egyensúly vizsgálatban a teljes beadott adag 9,7%-a). A dolutegravir a fő keringő vegyület a plazmában; a változatlan hatóanyag renalis eliminációja csekély (az adag <1%-a). A teljes *per os* adag 53%-a választódik ki változatlan formában a széklettel. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy csak részlegesen a fehérjéhez nem kötött hatóanyagból származik-e, vagy az epével ürülő glükuronid-konjugátumból, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A teljes *per os* adag 32%-a választódik ki a vizelettel, amelyben megtalálható a dolutegravir éter-glükuronidja (a teljes adag 18,9%-a), az N-dealkilezett metabolit (a teljes adag 3,6%-a) és a benzil-szénatom oxidációja útján keletkező metabolit (a teljes dózis 3,0%-a).

Az abakavirt elsősorban a máj bontja le, az alkalmazott adag kb. 2%-át a vese választja ki, változatlan formában. A metabolizmus emberben elsődlegesen az alkohol-dehidrogenáz és a glükuronid-képződés révén történik, ennek során 5'-karboxilsav, illetve 5'-glükuronid képződik, amelyek az alkalmazott dózist mintegy 66%-át teszik ki. Ezek a metabolitok a vizelettel ürülnek.

A lamivudin eliminációjában a metabolizmus csak mérsékelt szerepet játszik. A lamivudin túlnyomórészt a veséken keresztül, változatlan formában ürül. A metabolikus gyógyszerkölcsonhatások valószínűsége a kismértékű májmetabolizmus (5-10%) miatt kicsi.

### Gyógyszerkölcsonhatások

*In vitro* a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P<sub>450</sub> enzimeken, az (UGT)1A1-en, illetve UGT2B7-en, illetve a Pgp-transzportereken, BCRP-en, BSEP-en, szerves anion-transzportáló polipeptid 1B1-en (OATP1B1), OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, multidrug-rezisztencia asszociált fehérje 2-n (MRP2) vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást (IC<sub>50</sub>>50 µM) mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, illetve a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

*In vitro*, a dolutegravir nem volt szubsztrátja a humán OATP1B1-nek, OATP1B3-nek és OCT1-nek.

*In vitro* az abakavir nem gátolta és nem indukálta a CYP enzimeket (pl. a CYP3A4-et, a CYP2C9-et

vagy a CYP2D6-ot) és nem, vagy csak gyengén gátolta az OATP1B1-et, OAT1B3-at, OCT1-et, OCT2-t, BCRP-t és Pgp-t, illetve a MATE2-K-t. Következésképpen nem várható, hogy az abakavir befolyásolja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek a szubsztrátjai.

Az abakavirt a CYP enzimek nem metabolizálják jelentős mértékben. *In vitro* az abakavir nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, OCT1-nek, OCT2-nek, OAT1-nek, MATE1-nek, MATE2-K-nak, MRP2-nek vagy MRP4-nek, így azok a gyógyszerek, amelyek ezeket a transzportereket modulálják, várhatóan nem befolyásolják az abakavir plazmakoncentrációját.

*In vitro* a lamivudin nem gátolta és nem indukálta a CYP enzimeket (pl. a CYP3A4-et, a CYP2C9-et vagy a CYP2D6-ot), és nem, vagy csak gyengén gátolta az OATP1B1-et, OAT1B3-at, OCT3-at, BCRP-t, Pgp-t, MATE1-et, illetve a MATE2-K-t. Következésképpen nem várható, hogy a lamivudin befolyásolja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek a szubsztrátjai.

A lamivudint a CYP enzimek nem metabolizálják jelentős mértékben.

### Elimináció

A dolutegravir terminális felezési ideje kb. 14 óra. A látszólagos *per os* clearance (CL/F) értéke populáció-farmakokinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegeknél kb. 1 l/óra.

Az abakavir átlagos felezési ideje kb. 1,5 óra. Az intracelluláris aktív karbovirtrifoszfát (TP)-származék terminális féléletidejének mértani átlaga dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban 20,6 óra. Az abakavir többszöri orális adagolása során napi kétszer 300 mg dózisban nincs szignifikáns abakavir kumuláció. Az abakavir eliminációja májmetabolizmus útján történik, majd a metabolitok elsősorban a vizelettel választódnak ki. A metabolitok és a változatlan abakavir együttesen a bevitt abakavir adagnak mintegy 83%-át teszik ki a vizeletben. A maradék a széklettel távozik.

A lamivudin esetében 5-7 órás eliminációs felezési időt észleltek. A napi egyszer 300 mg lamivudint szedő betegeknél a lamivudin-TP intracelluláris terminális féléletideje 16-19 óra volt. Az átlagos szisztémás lamivudin clearance kb. 0,32 l/óra/ttkg, döntően renális clearance-szel (> 70%), a szerves kationtranszport rendszeren keresztül. Vesekárosodott betegeken végzett vizsgálatok szerint a veseműködés zavara befolyásolja a lamivudin eliminációját. Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin clearance < 50 ml/perc, csökkenteni kell az adagot (lásd 4.2 pont).

### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egy randomizált, dóziskereső vizsgálatban (ING111521) dolutegravir monoterápiával kezelt HIV-1-fertőzött vizsgálati alanyánál gyors és dózisfüggő antivirális aktivitást igazoltak; a HIV-1 RNS átlagos csökkenése 2,5 log<sub>10</sub> volt a 11. napon, 50 mg-os adagnál. Ez az antivirális terápiás válasz az 50 mg-os adagot szedő csoportban az utolsó adag bevétele után 3-4 napig fennmaradt.

### Intracelluláris farmakokinetika

A karbovir-TP terminális intracelluláris felezési idejének geometriai középértéke dinamikus egyensúlyi állapotban 20,6 óra volt, az abakavir plazmában mért felezési idejének geometriai középértékéhez képest, ami ebben a vizsgálatban 2,6 óra volt. A lamivudin-TP terminális intracelluláris felezési ideje 16-19 órára nőtt a lamivudin plazmában mért 5-7 órás felezési idejéhez képest, amely alátámasztja az ABC és 3TC napi egyszeri adagolását.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

A dolutegravirról, az abakavirról és a lamivudintról külön-külön állnak rendelkezésre farmakokinetikai

adatok.

A dolutegravirt elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy vizsgálatban egyszeri 50 mg dolutegravirt adtak 8 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh B stádium) betegnek és 8, tulajdonságaikban hasonló 8 egészséges kontroll-személynek. Míg a dolutegravir plazma összkoncentráció hasonló volt, a plazmafehérjéhez nem kötött dolutegravir-expozícióban 1,5-2-szeres emelkedést figyeltek meg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A súlyos májkárosodásnak a dolutegravir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tanulmányozták.

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Az abakavir farmakokinetikáját enyhe májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh pontérték 5-6) betegeken vizsgálták, akik egyetlen 600 mg-os adagot kaptak. Az eredmények az abakavir AUC érték 1,89-szoros [1,32; 2,70], míg az eliminációs felezési idő 1,58-szoros [1,22; 2,04] átlagos emelkedését mutatták. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem adható dóziscsökkentési ajánlás az abakavir expozíció jelentős variabilitása miatt.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek adatai alapján a lamivudin farmakokinetikáját a májműködés zavara nem befolyásolja szignifikánsan.

Az abakavir adatai alapján a Triumeq alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

#### *Vesekárosodás*

A dolutegravirról, az abakavirról és a lamivudinról külön-külön állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

A változatlan hatóanyag renalis clearance-e kis jelentőségű eliminációs utat képvisel a dolutegravir esetében. Egy vizsgálatban a dolutegravir farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken (kreatinin-clearance <30 ml/perc) tanulmányozták, és egészséges kontrollszemélyekhez hasonlították. Nem észleltek klinikailag fontos farmakokinetikai különbségeket a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance <30 ml/perc) és a meghatározott jellemzőkkel rendelkező egészséges önkéntesek között. A dolutegravirt nem vizsgálták dializált betegeknél, bár nem várható különbségek az expozícióban.

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja, és kb. 2%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel. Az abakavir farmakokinetikája a végső stádiumú vesebetegségben szenvedőkben hasonló a normális vesefunkciójú betegekéhez.

Lamivudinnal végzett vizsgálatok szerint a plazmakoncentráció (AUC) emelkedik a veseműködési zavarban szenvedő betegeknél, a csökkent clearance miatt.

A lamivudin adatai alapján a Triumeq alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance értéke kisebb mint 50 ml/perc.

#### Idősek

A dolutegravir populáció-farmakokinetikai analízise HIV-1-fertőzött felnőttek adatait felhasználva azt mutatta, hogy az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra.

Dolutegravirral, abakavirral és lamivudinnal kapcsolatos farmakokinetikai adatok >65 éves betegeknél korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

#### Gyermekek és serdülők

A dolutegravir farmakokinetikája 10, antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzésben szenvedő (12-17 éves) serdülőnél azt mutatta, hogy a naponta egyszer 50 mg dolutegravir adag olyan

dolutegravir expozíciót eredményez, amely hasonló azon felnőttekéhez, akik szintén naponta egyszer 50 mg dolutegravirt kaptak.

Korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre adatok napi 600 mg abakavirt és 300 mg lamivudint szedő serdülőkről. A farmakokinetikai jellemzők hasonlóak azokhoz, mint amiket felnőtteknél tapasztaltak.

#### A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusa

Nincs bizonyíték arra, hogy a gyógyszer-metabolizáló enzimek gyakori polimorfizmusai klinikailag jelentős mértékben változtatnák meg a dolutegravir farmakokinetikáját. Egy meta-analízisben, amelyben klinikai vizsgálatokban egészséges személyektől gyűjtött farmakogenomikai mintákat használtak fel, az UGT1A1 genotípusú (n=7), dolutegravirt lassan metabolizáló személyeknél a dolutegravir clearance értéke 32%-kal volt alacsonyabb, AUC értéke pedig 46%-kal magasabb, mint a normális metabolizmussal kapcsolatos UGT1A1 genotípusú személyeknél (n=41).

#### Nem

A fázis IIb és fázis III felnőtt vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait használó populáció-farmakokinetikai analízisek nem mutatták ki a nemi hovatartozás klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozíciójára. Nincs bizonyíték arra, hogy a nem farmakokinetikai paraméterekre gyakorolt hatása miatt dózismódosítás lenne szükséges a dolutegravirnál, az abakavirnál vagy a lamivudinnál.

#### Rassz

A fázis IIb és fázis III felnőtt vizsgálatok összesített farmakokinetikai adatait használó populáció-farmakokinetikai analízisek nem mutatták ki a rassz klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozíciójára. A *per os* dolutegravir egyszeri adagjának farmakokinetikai tulajdonságai japán személyeknél hasonlóan mutatkoztak a nyugati (USA) személyeknél megfigyelt paraméterekhez. Nincs bizonyíték arra, hogy a rassz farmakokinetikai paraméterekre gyakorolt hatása miatt dózismódosítás lenne szükséges a dolutegravirnál, abakavirnál vagy lamivudinnál.

#### Hepatitis B vagy C társfertőzés

Populáció-farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a hepatitis C-nek nincs klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a hepatitis B társfertőzésben szenvedő betegekről (lásd 4.4 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir, abakavir és lamivudin kombinációjának állatokra gyakorolt hatásáról, kivéve egy negatív *in vivo* patkány mikronukleusz tesztet, amely az abakavir és lamivudin kombinációjának hatását vizsgálta.

#### Mutagenitás és karcinogenitás

A dolutegravir nem volt mutagén vagy klasztogén baktériumokban és emlős sejtenyészetekben *in vitro* vizsgálatokban, valamint egy *in vivo* emlős mikronukleusz vizsgálatban.

Bakteriális teszteken sem az abakavir, sem a lamivudin nem volt mutagén, de összhangban más nukleozid-analógokkal, gátolják a sejt DNS replikációját *in vitro* emlős tesztekben, így egér lymphoma tesztben. Egy abakavir és lamivudin kombinációval végzett *in vivo* patkány mikronukleusz teszt eredményei negatívak voltak.

A lamivudinnak nem volt genotoxikus hatása az *in vivo* vizsgálatokban. Csekély a lehetősége annak, hogy az abakavir magas vizsgálati koncentrációkban akár *in vitro*, akár *in vivo* kromoszóma-

károsodást okozzon.

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin kombináció karcinogén potenciálját nem vizsgálták. A dolutegravir egéren és patkányon végzett hosszú időtartamú vizsgálatokban nem volt karcinogén. Patkányokon és egereken végzett hosszú időtartamú *per os* karcinogenitási vizsgálatokban a lamivudin nem mutatott karcinogén potenciált. Karcinogenitási vizsgálatokban *per os* adva abakavirt egereknek és patkányoknak, mind a malignus, mind a nem malignus tumorok incidenciája növekedett. Malignus tumorok előfordultak mindkét faj hím állataiban a preputialis mirigyben és a nőstények clitoris mirigyében, patkányoknál a hímek pajzsmirigyében és a nőstények májában, húgyhólyagjában, nyirokcsomóiban és subcutisában.

E tumorok többségét a legnagyobb abakavir dózisok, egereknél 330 mg/kg/nap, míg patkányoknál 600 mg/kg/nap adása esetén észlelték. Kivételt képezett a preputialis mirigy-tumor, amely egerekben 110 mg/kg dózisonál jelentkezett. A hatással nem rendelkező dózisszinten (no effect level) a szisztémás expozíció egerekben és patkányokban a humán terápia során kialakuló szisztémás expozíció háromszorosának, illetve hétszeresének felelt meg. Jóllehet ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert, ezek az adatok arra utalnak, hogy a klinikai haszon nagyobb, mint a karcinogenitás potenciális kockázata.

#### Toxicitás ismételt adagolás esetén

A dolutegravir nagy adagjaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt adagolásos *per os* toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig terjedő időtartamban) és majmokon (38 hétig terjedő időtartamban) tanulmányozták. A dolutegravir primer hatása a gastrointestinalis intolerancia vagy irritáció volt patkányokban és majmokban olyan adagoknál, amelyek az AUC alapján számítva az 50 mg-os humán klinikai expozíció patkányokban kb. 38-szorosát, míg majmokban 1,5-szeresét tették ki. Mivel a gastrointestinalis (GI) intoleranciát a hatóanyag helyi alkalmazásának tulajdonítják, a mg/kg vagy a mg/m<sup>2</sup> mértékegység a megfelelő biztonságossági jellemző e toxicitás jellemzésére. A GI intolerancia majmoknál a humán mg/kg ekvivalens adag 30-szorosánál (50 kg-os testtömegű emberhez viszonyítva) és az 50 mg-os klinikai napi összedagra számított humán mg/m<sup>2</sup> ekvivalens adag 11-szeresénél fordult elő.

A toxikológiai vizsgálatok során az abakavir kezelés megnövelte a máj tömegét patkányokban és majmokban. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Nincsenek klinikai vizsgálatokból szerzett bizonyítékok az abakavir hepatotoxikus hatásáról. Ezen felül, az abakavir metabolizmusának autoindukcióját, illetve más, a máj útján metabolizálódó gyógyszerek metabolizmusának indukcióját emberben nem észlelték.

Abakavirt két évig adva, egereken és patkányokon enyhe myocardialis degenerációt észleltek. A szisztémás expozíció 7-21-szerese volt a várható humán szisztémás expozíciónak. E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

#### Reprodukciós toxikológia

Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a dolutegravir, az abakavir és a lamivudin átjut a placentán.

A dolutegravir vemhes patkányoknak legfeljebb 1000 mg/kg napi adagokban, a gestatio 6-17. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő anyai toxicitást, fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján az 50 mg humán klinikai expozíció 50-szerese, abakavirral és lamivudinnal kombinációban történő alkalmazás esetén).

A dolutegravir vemhes nyulaknak legfeljebb 1000 mg/kg napi adagokban, a gestatio 6-18. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján az 50 mg-os humán klinikai expozíció 0,74-szerese, abakavirral és lamivudinnal kombinációban történő alkalmazás esetén). Nyulakban anyai toxicitást (csökkent táplálékfelvételt, a székletürítés/vizeletürítés hiányát vagy csekély voltát, gyenge testtömeg-gyarapodást) figyeltek meg

1000 mg/kg adagnál (az AUC alapján az 50 mg-os humán klinikai expozíció 0,74-szerese, abakavirral és lamivudinnal kombinációban történő alkalmazás esetén).

A lamivudin az állatkísérletekben nem volt teratogén, de nyulakban a humán expozícióhoz képest viszonylag alacsony szisztémás expozícióknál a korai embrionális halálozás növekedését tapasztalták. Hasonló hatás patkányokban még nagyon magas szisztémás expozíciónál sem volt tapasztalható.

Az abakavir toxikus hatást mutatott a fejlődő embrióra és foetusra patkányokban, de nyulakban nem. A következőket észlelték: csökkent foetalis testtömeg, foetalis oedema, továbbá a csontváz eltérések/rendellenességek előfordulásának növekedése, korai intrauterin elhalás és halvaszülés. Az embryo-foetalis toxicitás miatt az abakavir teratogén potenciáljára vonatkozóan nem vonhatók le következtetések.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban a dolutegravir, az abakavir és a lamivudin nem befolyásolta sem a hímek, sem a nőstények termékenységet.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

mannit (E421)  
mikrokristályos cellulóz  
povidon K29/32  
nátrium-keményítő-glikolát  
magnézium-sztearát

#### Tabletta bevonat:

Opadry II Purple 85F90057, amelynek összetevői:  
polivinil-alkohol, részlegesen hidrolizált  
titán-dioxid  
makrogol  
talkum  
fekete vas-oxid  
vörös vas-oxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvszívót nem szabad eltávolítani.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Polipropilén gyermekbiztos csavaros kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófoliával lezárt, fehér HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály. 30 filmtabletta és nedvszívó tartályonként.

Többszörös csomagolás: 90 (3 csomag x 30 filmtabletta) filmtabletta. Minden 30 filmtablettát tartalmazó csomagolás tartalmaz nedvszívót.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Nagy-Britannia

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

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

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 2.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**



## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I.sz. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik róla, hogy a Triumeq-et előreláthatóan felíró orvosnak rendelkezésére álljon egy egészségügyi szakemberek számára összeállított tájékoztató csomag, amely a következőket tartalmazza:

- Alkalmazási előírás,
- Az egészségügyi szakemberek számára szóló ABC HSR oktatási anyag.

**Az oktatási anyag kulcselemei** magukban foglalják az ABC HSR megértésének és a ráirányuló figyelemnek a fokozását, továbbá a hatályos, jóváhagyott EU alkalmazási előírásban már szereplő információk bővítését:

### **1. Az abakavir túlérzékenységi reakció diagnózisa**

**Az ABC HSR-el kapcsolatos fő tünetek** közé tartozik a láz (~80%), a bőrkiütés (~70%), az emésztőszervi tünetek (>50%), mint pl. az émelygés, a hasfájás, a hányás és a hasmenés, továbbá az általános rossz közérzet, a kimerültség, a fejfájás (~50%) és az egyéb tünetek (~30%), pl. légzőszervi, nyálkahártya- és csont- és izomrendszeri tünetek.

**A fentiek alapján ajánlott, hogy a betegek azonnal lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal annak eldöntése érdekében, hogy abba kell-e hagyniuk az abakavir szedését, ha:**

- börtünetek állnak fenn, VAGY
- egy vagy több tünet alakul ki legalább két alábbi csoportból:
- láz,
- légszomj, torokfájás vagy köhögés,
- émelygés, hányás, hasmenés vagy hasfájás,
- rendkívüli fáradtság, fájdalmak, illetve általános rosszullét.

### **2. Farmakogenetikai vizsgálat**

A HLA-B\*5701 az egyetlen azonosított farmakogenetikai marker, amely következetesen köthető az ABC HSR reakció klinikai diagnózisához. Azonban egyes gyanított ABC túlérzékenységi reakcióban szenvedő betegek nem feltétlenül rendelkeznek HLA-B\*5701 alléllal.

Az abakavir kezelés megkezdése előtt a klinikusoknak szűrniük kell HLA-B\*5701-re. A HLA-B\*5701 státuszt minden esetben dokumentálni kell, és a terápia megkezdése előtt fel kell világosítani a beteget erre vonatkozóan. Továbbra is a gyanított ABC túlérzékenység klinikai diagnózisa szolgál a döntéshozatal alapjául. Az ABC túlérzékenység kockázatának felmérése céljából történő HLA-B\*5701 szűrés ABC-t szedő betegeknél sohasem pótolhatja a megfelelő klinikai figyelmet és betegellátást. Ha klinikai alapon nem zárható ki az ABC túlérzékenység, az ABC alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, és nem szabad újratekenni, függetlenül a HLA-B\*5701 szűrés eredményeitől. Szűrés ajánlott olyan ismeretlen HLA-B\*5701 státuszú betegek abakavir kezelésének újraindítása előtt is, akik korábban tolerálták az abakavirt.

### **3. Az ABC HSR reakció ellátása**

A HLA-B\*5701 státusztól függetlenül azok a betegek, akiknél túlérzékenységi reakciókat diagnosztizáltak, azonnal abba kell hagyniuk az abakavir szedését. Tünetek bármikor jelentkezhetnek az ABC-kezelés során, de általában a terápia első 6 hetében fordulnak elő. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően, az abakavir szedésének abbahagyását illető késlekedés azonnali és életveszélyes reakciókhoz vezethet. Az abakavir abbahagyását követően, a túlérzékenységi reakció tüneteit a helyi terápiás irányelvek alapján kell kezelni. Az újbóli ABC-expozíció gyorsabban kialakul és súlyosabb reakciókat eredményezhet, amelyek halálos kimenetelűek lehetnek, ezért az újbóli expozíció ellenjavallott.

### **4. Túlérzékenységi esettanulmányok**

Az oktatási anyagok 3 modell esettanulmányt tartalmaznak a különböző klinikai scenáriók és azok ellátásának demonstrálására.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **TARTÁLY DOBOZ (AZ ÖNÁLLÓ CSOMAGOLÁSOK ESETÉN)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmtabletta  
dolutegravir/abakavir/lamivudin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Filmtablettánként:  
50 mg dolutegravir (nátrium só formájában),  
600 mg abakavir (szulfát formájában),  
300 mg lamivudin.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Vegye le a dobozról a Készenléti Kártyát, amely fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz!

**FIGYELEM!**

Ha bármilyen, túlérzékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon kezelőorvosához!

Itt nyomja be (a Készenléti Kártya mellékelve)

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvszívót ne távolítsa el.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/940/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

triumeq

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY DOBOZ (TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS ESETÉN – BLUE BOX-SZAL),****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmtabletta  
dolutegravir/abakavir/lamivudin

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Filmtablettánként:  
50 mg dolutegravir (nátrium só formájában),  
600 mg abakavir (szulfát formájában),  
300 mg lamivudin.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Többszörös csomagolás: 90 (3 csomag x 30 filmtabletta) filmtabletta.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

FIGYELEM! Ha bármilyen, túlérzékenységre utaló tünetet észlel, AZONNAL forduljon kezelőorvosához!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvszívót ne távolítsa el.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/940/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

triumeq

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## **A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL– A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS RÉSZE)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmtabletta  
dolutegravir/abakavir/lamivudin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Filmtablettánként:  
50 mg dolutegravir (nátrium só formájában),  
600 mg abakavir (szulfát formájában),  
300 mg lamivudin.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta. Többszörös csomagolás része, nem forgalmazható önmagában.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Vegye le a dobozról a Készenléti Kártyát, amely fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz!

**FIGYELEM!**

Ha bármilyen, túlérzékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon kezelőorvosához!

Itt nyomja be (a Készenléti Kártya mellékelve)

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvszívót ne távolítsa el.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/940/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

triumeq

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tableta  
dolutegravir/abakavir/lamivudin

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Filmtablettánként:  
50 mg dolutegravir (nátrium só formájában),  
600 mg abakavir (szulfát formájában),  
300 mg lamivudin.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 tableta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvszívót ne távolítsa el.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare UK Limited

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## TRIUMEQ TABLETTA BETEG KÉSZENLÉTI KÁRTYA

### 1. OLDAL

**FONTOS – BETEG KÉSZENLÉTI KÁRTYA**  
**Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin) tabletta**  
**Ezt a kártyát mindig tartsa magánál!**

Mivel a Triumeq abakavirt tartalmaz, egyes Triumeq-et szedő betegeknél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, amely **életveszélyes lehet**, ha folytatják a Triumeq szedését. **AZONNAL LÉPJEN KAPCSOLATBA KEZELŐORVOSÁVAL**, aki eldönti, hogy abba kell-e hagynia a Triumeq szedését, ha:

- 1) **bőrén kiütések jelentek meg, VAGY**
- 2) **a megadott tünetcsoportok közül legalább KETTŐBŐL egy vagy több tünetet észlel:**
  - láz,
  - légszomj, torokfájás vagy köhögés,
  - hányinger vagy hányás vagy hasmenés vagy hasi fájdalom,
  - nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet vagy általános rossz közérzet.

Ha ezen reakció miatt hagyta abba a Triumeq szedését, **SOHA TÖBBÉ NEM SZEDHET** újra Triumeq-et vagy más abakavir-tartalmú gyógyszert, mert **órákon belül** életveszélyes vérnyomásesés vagy halál léphet fel.

**(lásd a kártya hátoldalát!)**

### 2. OLDAL

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy a Triumeq túlérzékenységi reakciót okozott! Írja fel kezelőorvosa adatait:

Orvos:..... Tel:.....

**Ha kezelőorvosát nem tudja elérni, azonnal keressen más orvosi segítséget (pl. forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához)!**

Ha átfogó tájékoztatást szeretne kapni a Triumeq-ről, hívja fel ezt a telefonszámot:.....

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmtabletta dolutegravir/abakavir/lamivudin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Triumeq és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Triumeq szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Triumeq-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Triumeq-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Triumeq és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Triumeq egy olyan gyógyszer, amely a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló három hatóanyagot tartalmaz: abakavirt, lamivudint és dolutegravirt. Az abakavir és a lamivudin az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amelyet *nukleozid-analóg reverz transzkriptázgátló szereknek (NRTI-k)* neveznek, míg a dolutegravir az *integrázgátló (INI)* nevű antiretrovirális gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Triumeq-et a **HIV (humán immunhiány vírus) okozta fertőzés** kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 12 évesnél idősebb és 40 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél.

Mielőtt kezelőorvosa Triumeq-et rendel Önnek, gondoskodni fog egy vizsgálat elvégzéséről annak kiderítésére, hogy Ön hordozója-e egy bizonyos HLA-B\*5701 nevű géntípusnak. Olyan betegeknek, akik bizonyítottan hordozói a HLA-B\*5701 génnel, a Triumeq nem alkalmazható. Triumeq szedése esetén nagy a kockázata súlyos túlérzékenységi (allergiás) reakció kialakulásának az ezzel a génnel rendelkező betegek esetében (lásd „Túlérzékenységi reakciók” a 4. pontban).

A Triumeq nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, de csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusok mennyiségét az Ön szervezetében. Ezen kívül növeli a CD4 sejtek számát az Ön vérében. A CD4 sejtek olyan fehérvérsejtek, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy segítsék az Ön szervezetét a fertőzések leküzdésében.

A Triumeq-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Az Ön kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni a kezelés eredményességét.



## 2. Tudnivalók a Triumeq szedése előtt

### Ne szedje a Triumeq-et:

- ha **allergiás** (*túlérzékeny*) dolutegravirra, abakavirra (vagy bármely más gyógyszerre, amelyik abakavirt tartalmaz), lamivudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.  
**Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a 4. pontban.**
- ha egy **dofetilid** nevű gyógyszert szed (szívbetegségek kezelésére).  
→ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### FONTOS — Túlérzékenységi reakciók

A Triumeq tartalmaz abakavirt és dolutegravirt. Mindkét hatóanyag okozhat túlérzékenységi reakcióként ismert súlyos allergiás reakciót, amely életveszélyes lehet azoknál, akik folytatják az abakavir-tartalmú gyógyszerek szedését.

**Figyelmesen el kell olvasnia minden információt a 4. pontban, a „Túlérzékenységi reakciók” című bekeretezett részben.**

A Triumeq csomagolásában egy **Készenléti Kártya** is található, ami figyelmezteti Önt és az egészségügyi dolgozókat a túlérzékenységre.

**Ezt a kártyát vegye le a dobozról, és mindig tartsa magánál.**

Egyes betegeknél, akik HIV-betegségükre Triumeq-et szednek vagy más kombinált HIV-kezelést kapnak, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tudnia kell a fokozott kockázatokról:

- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos májbetegségben szenved,
- ha valaha **májbetegségben** szenvedett, beleértve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is (ha hepatitisz B-fertőzése van, ne hagyja abba a Triumeq szedését, amíg kezelőorvosa nem tanácsolja, mivel hepatitisze kiújulhat),
- ha veseproblémája van.  
→ **A Triumeq szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.** A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. További információkért lásd a 4. pontot.

#### Abakavir túlérzékenységi reakciók

Azoknál a betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció), akik nem hordozzák a HLA-B\*5701 gént.

→ **Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a betegtájékoztató 4. pontjában.**

#### Szívroham kockázata

Nem zárható ki, hogy az abakavir fokozza a szívroham kialakulásának a kockázatát.

→ **Mondja el kezelőorvosának**, ha Önnek szívproblémái vannak, dohányzik, vagy olyan betegségben szenved, amely fokozza a szívbetegségek kialakulásának a kockázatát, mint például a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség. Ne hagyja abba a Triumeq szedését, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja.

#### Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés gyógyszeres kezelése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- fertőzések és gyulladások tünetei,
- ízületi fájdalom, ízületi merevség és csontrendszeri problémák.

Ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt a Triumeq-et szedi.

→ Olvassa el „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” részt a betegtájékoztató 4. pontjában.

#### Mások védelme

A HIV-fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által). E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

#### **Gyermekek**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 12 éves életkor alatti gyermekeknél. A Triumeq alkalmazását 12 év alatti gyermekeknél még nem vizsgálták.

#### **Egyéb gyógyszerek és a Triumeq**

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövény készítményeket és a vénnyélkül kapható gyógyszereket is.

Ne szedje együtt a Triumeq-et az alábbi gyógyszerekkel:

- dofetilid, amelyet **szívbetegek** kezelésére használnak.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Triumeq hatását vagy fokozhatják annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki. A Triumeq úgyszintén befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

**Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön az alábbi felsorolásban szereplő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- metformin, amelyet **cukorbetegség** kezelésére alkalmaznak;
- **savlekötők** (antacidok), amelyeket **gyomorrontás** és **gyomorégés** kezelésére alkalmaznak. **Ne szedjen savlekötőt** a Triumeq bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette (lásd a 3. pontot is).
- kalciumpótlók, vaspótlók és multivitaminok. **Ne szedjen kalciumpótlót, vaspótlót vagy multivitamin** a Triumeq bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette (lásd a 3. pontot is).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin vagy tipranavir/ritonavir, amelyek **HIV-fertőzés** kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- rendszeresen szedett, szorbitot és egyéb cukoralkoholt (például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony formájú) gyógyszerek;
- más lamivudin-tartalmú gyógyszerek, amelyeket **HIV-fertőzés** vagy **hepatitisz B-fertőzés** kezelésére használnak;
- kladribin, amelyet **hajjas sejtes leukémia** kezelésére használnak;
- rifampicin, amelyet a tuberkulózis (tbc) és egyéb **bakteriális fertőzések** ellen alkalmaznak;
- trimetoprim/szulfametoxazol, egy antibiotikum, amelyet **bakteriális fertőzések** kezelésére alkalmaznak.
- fenitoin és fenobarbitál, amelyet az **epilepszia** kezelésére alkalmaznak;
- oxkarbamazepin és karbamazepin, amelyet az **epilepszia** vagy a **bipoláris zavar** kezelésére alkalmaznak;
- **orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), amely egy **depresszió** ellen alkalmazott növényi gyógyszer;
- **metadon**, amelyet a **heroin helyettesítésére** alkalmaznak. Az abakavir gyorsítja a metadon kiürülését a szervezetből. Ha metadont szed, figyelni fogják, vannak-e megvonási tünetei. Szükség lehet a metadon adagjának módosítására.

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha ezek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa dönthet az Ön által szedett adag módosítása mellett, vagy úgy, hogy Önnel gyakoribb ellenőrző vizsgálatokra van szüksége.

## **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:

→ **Beszéljen kezelőorvosával** a Triumeq szedésének kockázatairól, illetve előnyeiről.

Ha terhessége ideje alatt Triumeq-et szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikus vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

## **Szoptatás**

**A HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk**, mert a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

A Triumeq hatóanyagai kis mennyiségben kiválasztódhatnak az anyatejbe.

Ha Ön szoptat vagy tervezi, hogy szoptasson:

→ **Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.**

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

**A Triumeq szédülést okozhat**, és lehetnek egyéb mellékhatásai is, amelyek csökkentik az Ön éberségét.

→ **Ne vezessen és ne kezeljen gépeket** mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy az Ön éberségére nincs ilyen hatással a készítmény.

## **3. Hogyan kell szedni a Triumeq-et?**

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **• A szokásos adag naponta egyszer egy tablettá.**

A tablettát folyadékkal kell lenyelni. A Triumeq egyaránt bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.

### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Gyermekek és a 12 és 17 év közötti, legalább 40 kg testtömegű serdülők szedhetik a felnőtt adagot, amely naponta egyszer egy tablettá.

**Ne szedjen savlekötőt** a Triumeq bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette. Egyéb savcsökkentő gyógyszereket, mint pl. a ranitidint és az omeprazolt be lehet venni a Triumeq-vel egyidejűleg.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a savlekötő gyógyszerek és a Triumeq egyidejű szedésével kapcsolatban.

**Ne szedjen kalcium- és vaspótlót** a Triumeq bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a kalciumpótlók, vaspótlók, multivitaminok és a Triumeq szedésével kapcsolatban.

### **Ha az előírtnál több Triumeq-et vett be**

Ha túl sok Triumeq tablettát vett be, **forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez**. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Triumeq dobozát.

### **Ha elfelejtette bevenni a Triumeq-et**

Ha kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha a következő adag bevétele 4 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a soron következőt a szokásos időpontban. Ezután folytassa a kezelést az addigiak szerint.

→ **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyta a Triumeq szedését**

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Triumeq szedését – különösen, ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

**Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újrakezdené a gyógyszer szedését.** Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy tünetei túlérzékenységi reakcióval voltak-e kapcsolatban. Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy túlérzékenységi reakcióval vannak kapcsolatban, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Triumeq-et vagy semmilyen más, abakavir- vagy dolutegravir-tartalmú gyógyszert.** Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Ha kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Triumeq szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség áll rendelkezésre.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amikor Ön HIV elleni kezelésben részesül, nehéz megmondani, hogy egy tünet a Triumeq vagy valamely Ön által szedett másik gyógyszer mellékhatása-e, vagy maga a HIV-betegség okozza. **Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.**

Azoknál a betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció), akik nem hordozzák a HLA-B\*5701 gént, amely reakció leírása ennek a beteg tájékoztatójának a „Túlérzékenységi reakciók” című részében található. **Nagyon fontos, hogy olvassa és megértse az erről a súlyos reakcióról közölt információkat.**

**A Triumeq-kel kapcsolatban alább felsorolt mellékhatásokon túl,** a kombinált HIV-kezelés során más állapotok is kialakulhatnak.

Fontos, hogy olvassa az ebben a fejezetben, „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” című részben található tudnivalókat.

### **Túlérzékenységi reakciók**

A Triumeq abakavirt és dolutegravirt tartalmaz. Mindkét hatóanyag előidézhethet túlérzékenységi reakcióként ismert súlyos allergiás reakciókat.

Ezeket a túlérzékenységi reakciókat gyakrabban észlelték olyanoknál, akik abakavirt tartalmazó gyógyszereket szednek.

### **Kinél alakulnak ki ezek a reakciók?**

Bárkinél, aki Triumeq-et szed, kialakulhat túlérzékenységi reakció, amely életveszélyes lehet, ha folytatja a Triumeq szedését.

Nagyobb valószínűséggel alakul ki ez a reakció Önnél, ha az ún. HLA-B\*5701 típusú gént hordozza

(de a reakció akkor is felléphet, ha nincs meg Önben ez a géntípus). Mielőtt felírnák a Triumeq-et, meg kell vizsgálni Önt, hogy hordozza-e ezt a gént. Ha tudomása van arról, hogy Ön hordozza ezt a gént, mondja el kezelőorvosának.

Egy klinikai vizsgálatban minden 100, abakavirral kezelt és a HLA-B\*5701 gént nem hordozó beteg közül kb. 3-4-nél túlérzékenységi reakció alakult ki.

### **Mik a tünetek?**

A leggyakoribb tünetek az alábbiak:

**láz** (magas testhőmérséklet) és **bőrkiütés**.

Egyéb gyakori tünetek:

**hányinger**, hányás, hasmenés, hasi (gyomor-) fájdalom, nagyfokú fáradtság.

További tünetek közé tartoznak:

ízületi vagy izomfájdalmak, a nyak duzzanata, légszomj, torokfájás, köhögés, esetenként előforduló fejfájás, a szem gyulladása (kötőhártya-gyulladás), a száj kifekélyesedése, alacsony vérnyomás, a kezek vagy lábfejek bizsergése vagy zsibbadása.

### **Mikor jelentkeznek ezek a reakciók?**

Túlérzékenységi reakciók a Triumeq szedése során bármikor jelentkezhetnek, de leginkább a kezelés első 6 hetében fordulnak elő.

### **Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával:**

**1 ha bőrkiütése jelentkezik, VAGY**

**2 ha legalább 2 tünetet észlel az alábbiak közül:**

- **láz,**
- **légszomj, torokfájás vagy köhögés,**
- **hányinger vagy hányás, hasmenés vagy hasi fájdalom,**
- **nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet, vagy általános rossz közérzet.**

**Kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy hagyja abba a Triumeq szedését.**

### **Ha abbahagyta a Triumeq szedését**

Amennyiben túlérzékenységi reakció miatt hagyta abba a Triumeq szedését, **SOHA TÖBBÉ NEM SZEDHET** újra Triumeq-et vagy semmilyen egyéb, abakavirt tartalmazó gyógyszert. Ha mégis ezt teszi, órákon belül életveszélyes vérnyomásesés léphet fel, ami halált okozhat. Soha többé nem szedhet újra dolutegravirt tartalmazó gyógyszereket sem.

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Triumeq szedését – különösen ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

**Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újratekdené a gyógyszer szedését.** Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy a tünetek túlérzékenységi reakcióval voltak-e összefüggésben. Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy az összefüggés lehetséges, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Triumeq-et vagy semmilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert.** Olyan utasítást is kaphat, hogy soha többé ne szedjen dolutegravir-tartalmú gyógyszert. Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Egyes esetekben olyan betegeknél is jelentkeztek túlérzékenységi reakciók, akik újra kezdték szedni az abakavirt, és annak korábbi leállítása előtt csak egy tünetük volt a Készenléti Kártyán feltüntetettek közül.

Nagyon ritkán, olyan betegeknél, akik korábban szedtek abakavir-tartalmú gyógyszereket bármilyen túlérzékenységi tünet jelentkezése nélkül, kialakultak túlérzékenységi reakciók, amikor ezeket a gyógyszereket újra elkezdték szedni.

Ha kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Triumeq szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség a rendelkezésre áll.

Ha Ön túlérzékeny a Triumeq-re, akkor a biztonságos megsemmisítés céljából vissza kell vinnie minden fel nem használt Triumeq tablettát. Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A Triumeq csomagolásában egy **Készenléti Kártya** is található, ami figyelmezteti Önt és az egészségügyi szakembereket a túlérzékenységi reakciókra. **Ezt a kártyát vegye le a dobozról, és mindig tartsa magánál.**

### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül több mint 1-et** érinthetnek:

- fejfájás,
- hasmenés,
- hányinger,
- álmatlanság,
- energiahány (fáradtság).

### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- túlérzékenységi reakciók (lásd a „Túlérzékenységi reakciók” részt korábban ebben a pontban ),
- étvágytalanság,
- bőrkiütés,
- viszketés,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- kellemetlen hasi érzés,
- emésztési zavar,
- bélgázosság (*flatulencia*),
- szédülés,
- szokatlan álmok,
- rémálmok,
- depresszió, (erős lehangoltságérzés, alacsony önértékelés érzése),
- szorongás,
- fáradtság,
- láz (magas testhőmérséklet),
- köhögés,
- irritáció az orrban, orrfolyás,
- hajhullás,
- izomfájdalom és izompanaszok,
- ízületi fájdalom,
- gyengeségérzet,
- általános rossz közérzet.

Gyakori mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal kimutathatóak:

- a májenzimek szintjének emelkedése.

### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- májgyulladás (*hepatitisz*),
- öngyilkossági gondolatok és öngyilkos viselkedés (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma).

Nem gyakori mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal kimutathatóak:

- a véralvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése (*trombocitopénia*)

- alacsony vörösvértestszám (*vérszegénység*) vagy alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia*)
- a vércukor- (glükóz-) szint emelkedése
- a trigliceridek (a vérsírok egy fajtája) vérszintjének emelkedése

### Ritka mellékhatások

Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankreatitisz*)
- az izomszövet lebomlása.

Ritka mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal kimutathatóak:

- az *amiláz* nevű enzim szintjének emelkedése.

### Nagyon ritka mellékhatások

Ezek **10 000 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- zsibbadás, bizsergő érzés a bőrben (mintha tüvel szurkálnák),
- gyengeségérzet a végtagokban,
- bőrkiütés, amely hólyagokból állhat, és parányi céltáblákra emlékeztet (központi sötét folt, világosabb területtel övezve, a szélén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*),
- nagy kiterjedésű hólyagos kiütések és hámló bőrterületek, elsősorban a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson szindróma*), és egy súlyosabb forma, amikor a testfelület több mint 30%-a lehámlik (*toxikus epidermális nekrolízis*),
- tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben).

Nagyon ritka mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal kimutathatóak lehetnek:

- a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket termeljen (*tiszta vörösvértest aplázia*).

Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél

- **Beszéljen kezelőorvosával.** Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

### A HIV-ellenes kombinált kezelés további, lehetséges mellékhatásai

A kombinált kezelés, mint amilyen a Triumeq is, más betegségek kialakulását is előidézheti a HIV kezelése során.

### Fertőzések és gyulladásos tünetek

Az előrehaladott HIV-fertőzésben vagy AIDS-ben szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunist fertőzések*). Az ilyen fertőzések lehetnek tünetmentesek és a gyenge immunrendszer nem észleli őket a kezelés megkezdése előtt. Amikor a kezelés megkezdődik, az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveheti a harcot a fertőzésekkel szemben, amely fertőzések és gyulladásos tüneteket eredményezhet. A tünetek közé tartozik általában a **láz**, továbbá az alábbiak némelyike:

- fejfájás,
- hasi fájdalom,
- nehézlégzés.

Ritkán, ahogy az immunrendszer megerősödik, megtámadhatja a test saját egészséges szöveteit is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei kialakulhatnak sok hónappal a HIV fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően. A tünetek közé tartozhatnak:

- gyors vagy rendszertelen szívverés vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer),
- a kezekben és a lábokban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed.

**Ha Önnél bármilyen fertőzések vagy gyulladásos tünet jelenik meg,** vagy a fentiek közül bármelyik tünetet észleli:

- **Azonnal forduljon kezelőorvosához.** Ne szedjen a fertőzés kezelésére más gyógyszert kezelőorvosa tanácsa nélkül.

## **Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák**

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

### **Az oszteonekrózis tünetei közé tartoznak:**

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

→ **Mondja el kezelőorvosának.**

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Triumeq-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvszívót ne távolítsa el.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Triumeq?**

- A készítmény hatóanyaga a dolutegravir, az abakavir és a lamivudin. 50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot, 600 mg abakavirt (szulfát formájában) és 300 mg lamivudint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, povidon K29/32, nátrium-keményítő-glikolát, magnézium-sztearát, Opadry II Purple 85F90057 (amely részlegesen hidrolizált polivinil-alkoholt, titán-dioxidot, makrogol/PEG-et, talkumot, fekete vas-oxidot és vörös vas-oxidot tartalmaz).

### **Milyen a Triumeq külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Triumeq bíborszínű, mindkét oldalán domború, ovális, egyik oldalán mélynyomású „572 Tri” jelzéssel ellátott filmtabletta.

A filmtabletták 30 tablettát tartalmazó tartályban vannak.



A tartály a nedvességtartalom csökkentése céljából nedvszívót tartalmaz. A tartály felnyitása után tartsa a nedvszívót továbbra is a tartályban, ne távolítsa el.

90 filmtablettát (3 csomag x 30 filmtabletta) tartalmazó többszörös csomagolás is létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS,  
Nagy-Britannia

#### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
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**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viivhealthcare.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
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: + 34 902 051 260  
es-ci@viivhealthcare.com

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**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 9212611

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.vi.pt@vii.vhealthcare.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.