

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dolutegravirum 50 mg (jako dolutegravirum natriicum), abacavirum 600 mg (jako abacaviri sulfas) a lamivudinum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Nachová bikonvexní filmem potahovaná oválná tableta o velikosti přibližně 22x 11 mm, s vyraženým „572 Tri“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Triumeq je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV) u dospělých a dospívajících od věku 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg (viz body 4.4 a 5.1).

Před zahájením léčby přípravky obsahujícími abakavir je nutno u jakéhokoli pacienta nakaženého HIV, bez ohledu na jeho rasový původ, provést vyšetření na přítomnost alely HLA-B\*5701 (viz bod 4.4). Abakavir se nemá používat u pacientů, o nichž je známo, že jsou nositeli alely HLA-B\*5701.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

#### Dávkování

*Dospělí a dospívající (s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)*

Doporučená dávka přípravku Triumeq u dospělých a dospívajících je jedna tableta jednou denně.

Triumeq se nemá podávat dospělým nebo dospívajícím s tělesnou hmotností nižší než 40 kg, protože se jedná o tabletu s fixní dávkou, kde nelze dávku snižovat.

Triumeq je tableta s fixní dávkou a nemá se předepisovat pacientům, u nichž je nutná úprava dávky. V případě, kdy je indikováno ukončení podávání nebo úprava dávky jedné z léčivých látek, jsou dostupné léčivé přípravky obsahující samostatně dolutegravir, abakavir nebo lamivudin. V těchto případech se lékař musí řídit jednotlivými souhrny údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

*Vynechaná dávka*

Pokud pacient vynechá dávku přípravku Triumeq, má si ji vzít co nejdříve za předpokladu, že následující dávka není plánována během 4 hodin. Je-li následující dávka plánována během 4 hodin, pacient vynechanou dávku nemá užít, ale jednoduše pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu.

#### *Starší osoby*

Pro pacienty ve věku od 65 let jsou o použití dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu dostupné pouze omezené údaje. Neexistuje však důkaz, že starší pacienti vyžadují jinou dávku než mladší dospělí pacienti (viz bod 5.2). V této věkové skupině se doporučuje speciální péče vzhledem ke změnám spojeným s věkem, jako snížení funkce ledvin a změna hematologických parametrů.

#### *Porucha funkce ledvin*

Užívání přípravku Triumeq se u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Abakavir je primárně metabolizován játry. O podávání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje, proto se u těchto pacientů nedoporučuje Triumeq podávat, s výjimkou stavů, kde je jeho podání považováno za nezbytné. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) je nutné pečlivé sledování včetně monitorování plazmatické hladiny abakaviru, je-li proveditelné (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Triumeq u dětí mladších než 12 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

##### Perorální podání

Triumeq lze užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na dolutegravir, abakavir nebo lamivudin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Viz body 4.4 a 4.8.

Současné podávání s dofetilidem (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Přenos HIV

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

#### Hypersenzitivní reakce (viz také bod 4.8)

Jak abakavir tak i dolutegravir jsou spojeny s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR) (viz bod 4.8), které mají některé společné znaky, jako je horečka a/nebo vyrážka, s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Klinicky není možné určit, zda jsou HSR u přípravku Triumeq spojeny s abakavirem nebo dolutegravirem. Hypersenzitivní reakce byly pozorovány častěji u abakaviru; některé z nich byly život ohrožující a ve vzácných případech fatální, pokud nebyly náležitě léčeny. Riziko HSR způsobených abakavirem je významně vyšší u pacientů, kteří mají pozitivní test na alelu HLA-B\*5701. Nicméně u pacientů, kteří tuto alelu nemají, byly HSR na abakavir hlášeny, avšak s nižší frekvencí.

Proto je nutno vždy dodržet následující:

Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B\*5701.

Léčba přípravkem Triumeq se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B\*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B\*5701, u nichž bylo podezření na HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir.

**Léčbu přípravkem Triumeq je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B\*5701, je-li podezření na HSR. Odklad ukončení léčby přípravkem Triumeq po nástupu hypersenzitivity může vést k okamžité a život ohrožující reakci. Je nutno monitorovat klinický stav včetně jaterních aminotransferáz a bilirubinu.

Po ukončení léčby přípravkem Triumeq z důvodu podezření na HSR se **již nikdy nesmí znovu podat Triumeq ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir nebo dolutegravir.**

Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.

Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem a dolutegravirem, je nutno poučit pacienty, aby zlikvidovali všechny zbývající tablety přípravku Triumeq.

#### Klinický popis HSR

Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u < 1 % pacientů léčených dolutegravirem v klinických studiích a byly charakterizovány vyrážkou, celkovými příznaky a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně závažných jaterních reakcí.

HSR způsobené abakavirem byly dobře charakterizovány během klinických studií i postmarketingového používání. Příznaky se obvykle objevují během prvních šesti týdnů (medián doby do nástupu 11 dní) po zahájení léčby abakavirem, **tyto reakce se však mohou objevit kdykoli během léčby.**

Téměř všechny HSR na abakavir zahrnují horečku a/nebo vyrážku. Další známky a příznaky, které byly pozorovány jako součást HSR na abakavir, jsou detailně popsány v bodu 4.8 (Popis vybraných nežádoucích účinků), včetně respiračních a gastrointestinálních příznaků. Důležité je, že tyto příznaky **mohou vést k chybné diagnóze, kdy HSR může být mylně pokládána za respirační onemocnění (pneumonii, bronchitidu, faryngitidu) nebo gastroenteritidu.** Tyto příznaky spojené s HSR se při pokračující léčbě zhoršují a **mohou být život ohrožující.** Po zastavení podávání abakaviru tyto příznaky obvykle ustoupí.

Vzácně se u pacientů, kteří přerušili léčbu abakavirem kvůli jiným příznakům než HSR, po novém zahájení léčby abakavirem během hodin také vyskytly život ohrožující reakce (viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků). Nové zahájení léčby abakavirem u těchto pacientů musí být provedeno v prostředí, kde je okamžitě dostupná lékařská péče.

#### *Tělesná hmotnost a metabolické parametry*

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojený s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

#### Porucha funkce jater

U pacientů se současnou významnou poruchou funkce jater nebyly bezpečnost a účinnost přípravku Triumeq prokázány. Triumeq se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s již dříve existující poruchou funkce jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch funkce jater, a mají proto být pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li u těchto pacientů prokázáno zhoršování onemocnění jater, je nutno zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

### Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou léčbou existuje zvýšené riziko výskytu závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se seznamte rovněž s příslušnými souhrny údajů o přípravku.

Triumeq obsahuje lamivudin, který je účinný proti hepatitidě B. Abakavir a dolutegravir takový účinek nemají. Monoterapie lamivudinem se pro léčbu hepatitidy B většinou nepovažuje za dostatečnou, protože je vysoké riziko vývoje rezistence viru hepatitidy B. Je-li Triumeq použit současně k léčbě infekce hepatitidy B, je většinou nutné přidání dalšího antivirotika. Je nutno se řídit doporučenými postupy pro léčbu.

Zastaví-li se podávání přípravku Triumeq pacientům současně nakaženým virem hepatitidy B, doporučuje se pak pravidelné vyšetření jaterních testů a markerů replikace HBV, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vyvolat akutní exacerbaci hepatitidy.

### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se u pacientů s infekcí HIV a závažnou imunitní deficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců od zahájení CART. Jednalo se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovanou jako PCP). Jakékoli příznaky zánětu je nutno vyhodnotit a v případě potřeby zahájit léčbu. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však variabilnější, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

U některých pacientů současně nakažených hepatitidou B a/nebo C byla na počátku léčby dolutegravirem pozorována zvýšení jaterních biochemických hodnot konzistentní se syndromem imunitní reaktivace. U pacientů současně nakažených hepatitidou B a/nebo C se doporučuje monitorování jaterních biochemických parametrů (viz „Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C“ výše v tomto bodu a také viz bod 4.8).

### Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo trvalé. Tyto nálezy mají být zváženy u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

### Infarkt myokardu

Observační studie prokázaly spojitost mezi infarktem myokardu a užíváním abakaviru. Tyto studie byly prováděny hlavně u pacientů, kteří již byli dříve léčeni antiretrovirovými. Údaje z klinických studií ukázaly

omezené počty výskytu infarktu myokardu a nemohly vyloučit malé zvýšení rizika. V souhrnu vykazují dostupné údaje z pozorovaných kohort a randomizovaných studií některé nesrovnalosti, takže nemohou potvrdit ani vyloučit příčinnou souvislost mezi léčbou abakavirem a rizikem infarktu myokardu. Doposud není určen biologický mechanismus, který by vysvětlil potenciální zvýšení rizika. Při předepisování přípravku Triumeq je nutno učinit opatření s cílem pokusit se minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, bisfosfonátů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit, že užívání přípravku Triumeq ani žádného jiného antiretrovirového léčivého přípravku infekci HIV nevyлéčí a že se u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů majících zkušenosti s léčením těchto nemocí spojených s infekcí HIV.

### Rezistence k léčivým přípravkům

Vzhledem k tomu, že doporučená dávka dolutegraviru je u pacientů s rezistencí k inhibitorům integrázy 50 mg dvakrát denně, se užívání přípravku Triumeq u pacientů s rezistencí k inhibitorům integrázy nedoporučuje.

### Lékové interakce

Vzhledem k tomu, že doporučená dávka dolutegraviru je při současném podávání etravirinu (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzu, nevirapinu, rifampicinu, tipranaviru/ritonaviru, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu a třezalky tečkované 50 mg dvakrát denně, se užívání přípravku Triumeq u pacientů užívajících tyto léčivé přípravky nedoporučuje (viz bod 4.5).

Triumeq se nesmí podávat zároveň s antacidy obsahujícími vícemocné kationty. Doporučuje se, aby byl Triumeq podán 2 hodiny před podáním nebo 6 hodin po podání těchto látek (viz bod 4.5).

Triumeq se doporučuje podávat 2 hodiny před podáním nebo 6 hodin po podání suplementace vápníkem nebo železem (viz bod 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrace metforminu. Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s meforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie (viz bod 4.5). Metformin se vylučuje ledvinami, proto je při současné léčbě dolutegravirem důležité monitorovat funkci ledvin. Tato kombinace může u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu (CrCl) stupně 3, tj. 45-59 ml/min] zvýšit riziko laktátové acidózy, doporučuje se tedy opatrnost. Je nutno důsledně zvážit snížení dávky metforminu.

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Triumeq se nesmí užívat s žádnými jinými léčivými přípravky obsahujícími dolutegravir, abakavir, lamivudin nebo emtricitabin.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Triumeq obsahuje dolutegravir, abakavir a lamivudin, a proto se k přípravku Triumeq vztahují všechny interakce identifikované u těchto jednotlivých látek. Mezi dolutegravirem, abakavirem a lamivudinem se neočekávají klinicky významné lékové interakce.

#### Vliv jiných látek na farmakokinetiku dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu

Dolutegravir se vylučuje zejména metabolismem zprostředkovaným uridindifosfát glukuronosyltransferázou (UGT) 1A1. Dolutegravir je také substrátem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence ke karcinomu prsu (BCRP). Současné podávání přípravku Triumeq s jinými léčivými látkami, které inhibují UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 a/nebo P-gp, může tedy zvýšit koncentrace dolutegraviru v plazmě. Léčivé přípravky, které indukují tyto enzymy nebo transportéry, mohou snižovat koncentraci dolutegraviru v plazmě a snižovat terapeutický účinek dolutegraviru (viz Tabulka 1).

Absorpce dolutegraviru je snížena některými antacidy (viz Tabulka 1).

Abakavir je metabolizován UGT (UGT2B7) a alkoholdehydrogenázou; současné podávání induktorů (např. rifampicinu, karbamazepinu a fenytoinu) nebo inhibitorů (např. kyseliny valproové) enzymů UGT nebo látek eliminovaných alkoholdehydrogenázou může změnit expozici abakaviru.

Lamivudin je vylučován ledvinami. Aktivní renální sekrece lamivudinu v moči je zprostředkována transportérem organických kationtů (OCT) 2 a transportéry vylučování léčiv a toxinů (MATE1 a MATE-2K). Ukázalo se, že trimethoprim (inhibitor těchto transportérů léčiv) zvyšuje koncentraci lamivudinu v plazmě, výsledné zvýšení však nebylo klinicky významné (viz Tabulka 1). Dolutegravir je inhibitor OCT2 a MATE1, koncentrace lamivudinu však, na základě analýzy zkřížených studií, která naznačila, že dolutegravir nemá vliv na expozici lamivudinu *in vivo*, byly podobné jak při současném podávání s dolutegravirem tak bez něj. Lamivudin je také substrátem transportéru vychytávání v játrech OCT1. Vzhledem k tomu že vylučování játry je minoritním způsobem clearance lamivudinu, nemají interakce způsobené inhibicí OCT1 pravděpodobně klinický význam.

Ačkoli jsou abakavir a lamivudin *in vitro* substráty BCRP a P-gp, vzhledem k vysoké absolutní biologické dostupnosti abakaviru a lamivudinu (viz bod 5.2) inhibitory těchto efluxních transportérů pravděpodobně nebudou mít klinicky významný vliv na koncentrace abakaviru nebo lamivudinu.

#### Vliv dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu na farmakokinetiku jiných látek

Dolutegravir neměl *in vivo* vliv na midazolam, test CYP3A4. Na základě *in vivo* a/nebo *in vitro* údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty kteréhokoli významnějšího enzymu nebo transportéru, jako CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (více informací viz bod 5.2).

Dolutegravir inhiboval *in vitro* renální transportéry OCT2 a MATE1. U pacientů bylo *in vivo* pozorováno 10–14% snížení clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na OCT2 a transportéru MATE-1). *In vivo* může dolutegravir zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, u nichž je exkrece závislá na OCT2 nebo MATE-1 (např. dofetilidu, metforminu) (viz Tabulka 1 a bod 4.3).

*In vitro* inhiboval dolutegravir transportéry renálního vstřebávání organických kationtů (OAT)1 a OAT3. Na základě nedostatku účinku na *in vivo* farmakokinetiku OAT substrátu tenofoviru je *in vivo* inhibice OAT1 nepravděpodobná. Inhibice OAT3 nebyla *in vivo* studována. Dolutegravir může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, jejichž exkrece je závislá na OAT3.

*In vitro* byl abakavir inhibitorem MATE1; klinické souvislosti nejsou známy.

*In vitro* byl lamivudin inhibitorem OCT1 a OCT2; klinické souvislosti nejsou známy.

Stanovené a teoretické interakce s vybranými antiretrovirotiky a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v Tabulce 1.

## Tabulka interakcí

Interakce mezi dolutegavirem, abakavirem, lamivudinem a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v Tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, beze změny jako „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C<sub>max</sub>“. Tabulka nepředstavuje úplný výčet, je však reprezentativní pro studované třídy.

**Tabulka 1 Lékové interakce**

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Průměrná geometrická změna interakce (%)	Doporučení týkající se společného podávání
<b>Antiretrovirotika</b>		
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy/dolutegavir	Dolutegavir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)	Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižuje koncentraci dolutegaviru v plazmě. Vzhledem k tomu, že doporučená dávka dolutegaviru je u pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy 50 mg dvakrát denně, Triumeq se nedoporučuje u pacientů užívajících etravirin bez současného podávání atazanaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru nebo lopinaviru/ritonaviru (viz dále v tabulce).
Lopinavir + ritonavir + etravirin/dolutegavir	Dolutegavir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Není nutná úprava dávky.
Darunavir + ritonavir + etravirin/dolutegavir	Dolutegavir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Není nutná úprava dávky.
Efavirenz/dolutegavir	Dolutegavir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)	Protože při současném podávání s efavirenzem je dávka dolutegaviru 50 mg dvakrát denně, současné podávání efavirenzu s přípravkem Triumeq se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Nevirapin/dolutegavir	Dolutegavir ↓ (Nebylo studováno, vzhledem k indukci se očekává podobné snížení)	Současné podávání s nevirapinem může snižovat koncentraci dolutegaviru v plazmě vzhledem k indukci enzymů, nebylo však studováno. Vliv nevirapinu



	expozice jako bylo pozorováno u efavirenzu.)	na expozici dolutegraviru je pravděpodobně podobný nebo nižší než u efavirenzu. Protože při současném podávání s nevirapinem je dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně, současné podávání nevirapinu s přípravkem Triumeq se nedoporučuje.
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔	Při současném podávání přípravku Triumeq s nukleosidovými inhibitory transkriptázy není nutná úprava dávky.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin	Interakce nebyly studovány.	Triumeq se nedoporučuje užívat v kombinaci s přípravky obsahujícími emtricitabin, protože jak lamivudin (v přípravku Triumeq) tak i emtricitabin jsou cytidinová analoga (t.j. riziko intracelulárních interakcí, viz bod 4.4).
<i>Inhibitory proteázy</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice UGT1A1 a enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Atazanavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Není nutná úprava dávky.
Tipranavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)	Protože při současném podávání s tipranavirem/ritonavirem je dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně, současné podávání tipranaviru/ritonaviru s přípravkem Triumeq se nedoporučuje.
Fosamprenavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %	Fosamprenavir/ritonavir snižují koncentraci dolutegraviru, na základě omezených údajů to však ve studiích fáze III nevedlo ke snížené účinnosti.

	Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Nelfinavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nebylo studováno.)	Není nutná úprava dávky.
Lopinavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↔ 6 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔  Abakavir AUC ↓ 32 %	Není nutná úprava dávky.
Lopinavir+ritonavir/ abakavir		
Darunavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
<b>Další antivirotika</b>		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25 % C <sub>max</sub> ↑ 19 % C <sub>τ</sub> ↑ 37 % Telaprevir ↔ (historické kontroly) (inhibice enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 8 % Boceprevir ↔ (historické kontroly)	Není nutná úprava dávky.
Daklatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nemění koncentraci dolutegraviru v plazmě v klinicky významné míře. Dolutegravir nemění koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky.
<b>Antiinfektiva</b>		

Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/abakavir	Interakce nebyla studována.	Není nutná úprava dávky přípravku Triumeq, pokud pacient nemá poruchu funkce ledvin (viz bod 4.2).
Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně po 5 dní/300 mg jednotlivá dávka)	Lamivudin: AUC ↑43 % C <sub>max</sub> ↑7 %  Trimethoprim: AUC ↔  Sulfamethoxazol: AUC ↔  (inhibice transportéru organických kationtů)	
<b>Antituberkulotika</b>		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)	Protože při současném podávání s rifampicinem je dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně, současné podávání rifampicinu s přípravkem Triumeq se nedoporučuje.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
<b>Antiepileptika</b>		
Karbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Vzhledem k tomu, že při současném podávání s karbamazepinem je doporučená dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně, DTG/ABC/3TC FDC se u pacientů užívajících karbamazepin nedoporučuje.
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoin/dolutegravir Oxkarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, očekává se snížení vzhledem k indukci UGT1A1 a enzymů CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu.)	Vzhledem k tomu, že při současném podávání s těmito induktory enzymů je doporučená dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně, DTG/ABC/3TC FDC se u pacientů užívajících tyto induktory enzymů nedoporučuje.
<b>Antihistaminika (antagonisté H<sub>2</sub> receptorů histaminu)</b>		
Ranitidin	Interakce nebyla studována.  Klinicky významná interakce není pravděpodobná.	Není nutná úprava dávky.
Cimetidin	Interakce nebyla studována.  Klinicky významná interakce není pravděpodobná.	Není nutná úprava dávky.

<b>Cytotoxické látky</b>		
Kladribin/lamivudin	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>In vitro</i> inhibuje lamivudin intracelulární fosforylaci kladribinu, což při kombinaci v klinické praxi vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu. Některá klinická zjištění také podporují možnost interakce mezi lamivudinem a kladribinem.</p>	Současné podávání přípravku Triumeq s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>Opioidy</b>		
Methadon/abakavir (40 až 90 mg jednou denně po dobu 14 dní/600 mg jednotlivá dávka, poté 600 mg dvakrát denně po dobu 14 dní)	<p>Abakavir: AUC ↔ C<sub>max</sub> ↓35 %</p> <p>Methadon: CL/F ↑22 %</p>	Úprava dávky methadonu pravděpodobně u většiny pacientů nebude nutná; v některých případech může být nutná retitracce dávky methadonu.
<b>Retiniody</b>		
Sloučeniny retinoidů (např. isotretinoin)	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p>Možná interakce daná společnou cestou eliminace prostřednictvím alkoholdehydrogenázy (složka abakaviru).</p>	Pro úpravu dávkování nejsou dostatečné údaje.
<b>Varia</b>		
<i>Alkohol</i>		
Ethanol/dolutegravir Ethanol/lamivudin	Interakce nebyla studována (inhibice alkoholdehydrogenázy).	Není nutná úprava dávky.
Ethanol/abakavir (0,7 g/kg jednotlivá dávka/600 mg jednotlivá dávka)	<p>Abakavir: AUC ↑ 41 %</p> <p>Ethanol: AUC ↔</p>	
<i>Sorbitol</i>		
Roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin	<p>Jednorázová dávka 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku</p> <p>Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C<sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %</p>	Je-li to možné, vyvarovat se chronického současného podávání přípravku Triumeq s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Nelze-li se vyhnout chronickému současnému podávání, zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1.
<i>Antiarytmika</i>		
Dofetilid/dolutegravir	Dofetilid ↑	Současné podávání přípravku Triumeq

	(Nebylo studováno, potenciální zvýšení cestou inhibice transportéru OCT2.)	a dofetilidu je kontraindikováno vzhledem k potenciálně život ohrožující toxicitě způsobené vysokou koncentrací dofetilidu (viz bod 4.3).
<i>Antacida a doplňky</i>		
Hořčík/ antacida obsahující hliník/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Antacida obsahující hořčík/hliník je nutno užívat s velkým časovým odstupem od podání přípravku Triumeq (minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před podáním).
Suplementace vápníku/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Doplňky vápníku, doplňky železa nebo multivitaminy je nutno užívat s velkým časovým odstupem od podání přípravku Triumeq (minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před podáním).
Suplementace železa/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
Multivitaminy/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroidy</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Není nutná úprava dávky.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg dvakrát denně: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s dolutegravirem nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem ke zvýšenému riziku laktátové acidózy kvůli zvýšeným koncentracím metforminu u těchto pacientů (viz bod 4.4).
<i>Rostlinné přípravky</i>		
Třezalka tečkovaná/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno. Očekává se snížení vzhledem k indukci UGT1A1 a enzymů CYP3A, očekává se podobné snížení expozice	Vzhledem k tomu, že při současném podávání s třezalkou tečkovanou je doporučená dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně, DTG/ABC/3TC FDC se u pacientů užívajících třezalku tečkovanou nedoporučuje.

	jako u karbamazepinu)	
<i>Perorální antikoncepce</i>		
Ethinylestradiol (EE) a norelgestromin (NGMN)/dolutegravir	Vliv dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Vliv dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir nemá farmakodynamický vliv na luteinizační hormon (LH), folikuly stimulující hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání perorální antikoncepce s přípravkem Triumeq není nutná úprava dávky.

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následnému omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence mají být zváženy údaje získané ze studií na zvířatech, stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen.

O podávání přípravku Triumeq v období těhotenství nejsou žádné údaje.

O užívání dolutegraviru těhotnými ženami jsou pouze omezené údaje. Vliv dolutegraviru na těhotenství u člověka není znám. Střední množství údajů získané u těhotných žen užívajících jednotlivé léčivé látky abakavir a lamivudin v kombinaci nepoukazuje na malformační toxicitu (více než 400 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru). V případě lamivudinu ukazuje velké množství údajů (více než 3 000 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru) na nepřítomnost malformační toxicity. Střední množství údajů získané u abakaviru (více než 600 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru) ukazuje na nepřítomnost malformační toxicity.

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat se ukázalo, že dolutegravir prostupuje placentou. Studie na zvířatech neukazují na přímý nebo nepřímý škodlivý vliv s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Abakavir a lamivudin mohou inhibovat celulární replikaci DNA a abakavir se ve zvířecích modelech jevil jako kancerogenní (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů není zřejmý.

Triumeq lze v těhotenství užívat pouze, pokud předpokládaný přínos převáží potenciální riziko pro plod.

U pacientek současně nakažených hepatitidou B, které byly léčeny léčivými přípravky obsahujícími lamivudin, jako Triumeq, a současně otěhotněly, je nutno zvážit možný návrat hepatitidy při ukončení podávání lamivudinu.

### *Mitochondriální dysfunkce*

Bylo prokázáno jak *in vitro* tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se dolutegravir vylučuje do mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat ukázaly vylučování dolutegraviru do mléka. U laktujících potkanů, kteří dostali jednorázovou perorální dávku 50 mg/kg 10 dní postpartum, byl dolutegravir detekován v mléce v koncentracích typicky vyšších než v krvi.

Abakavir a jeho metabolity jsou vylučovány do mléka potkaních samic. Abakavir se také vylučuje do mateřského mléka.

Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV infekci jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů věku. O bezpečnosti podání lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje.

Doporučuje se, aby ženy nakažené HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

### Fertilita

Neexistují údaje o vlivu dolutegraviru, abakaviru nebo lamivudinu na mužskou nebo ženskou fertilitu. Studie na zvířatech ukazují, že dolutegravir, abakavir ani lamivudin nemají na mužskou nebo ženskou fertilitu žádný vliv (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pacienty je třeba informovat, že během léčby dolutegravirem byly hlášeny závratě. Při zvažování pacientovy schopnosti řídit a obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Triumeq.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrnný bezpečnostní profil

Klinické údaje o bezpečnosti přípravku Triumeq jsou omezené. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které byly pravděpodobně spojené s dolutegravirem a abakavirem/lamivudinem (souhrnné údaje od 679 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antiretroviroty a dostávali tuto kombinaci v klinických studiích fáze IIb až IIIb, viz bod 5.1), byly nauzea (12 %), nespavost (7 %), závrať (6 %) a bolest hlavy (6 %).

Mnoho nežádoucích účinků uvedených v tabulce níže se vyskytuje často u pacientů s hypersenzitivitou k abakaviru (nauzea, zvracení, průjem, horečka, letargie, vyrážka). Proto je u pacientů s těmito příznaky nutno podrobně hodnotit přítomnost hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4). Velmi zřídka byly hlášeny případy erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy, při kterých nemohla být vyloučena hypersenzitivita k abakaviru. V těchto případech je nutno podávání přípravku obsahujícího abakavir trvale ukončit.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem pravděpodobně spojeným s léčbou dolutegravirem a abakavirem/lamivudinem pozorovaným u jednotlivých pacientů byla hypersenzitivní reakce, která zahrnovala vyrážku a závažné účinky na játra (viz bod 4.4 a Popis vybraných nežádoucích účinků).

### Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly pravděpodobně spojeny s léčbou jednotlivými složkami přípravku Triumeq z klinických studií a postmarketingové zkušenosti, jsou uvedeny v Tabulce 2 podle orgánových systémů, orgánových tříd a absolutní frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Nežádoucí účinky pozorované u kombinace dolutegraviru a abakaviru/lamivudinu podle analýzy souhrnných údajů z klinických studií fáze IIb až fáze IIIb byly celkově konzistentní s profilem nežádoucích účinků jednotlivých složek dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu.

V závažnosti ani pozorovaných nežádoucích účincích nebyl rozdíl mezi kombinací jednotlivých složek.

### Tabulka 2 Souhrn nežádoucích účinků v tabulce spojených s kombinací dolutegraviru

a abakaviru/lamivudinu podle analýzy souhrnných údajů z: klinických studií fáze IIb až fáze IIIb nebo postmarketingové zkušenosti a nežádoucích účinků léčby dolutegravirem, abakavirem a lamivudinem z klinických studií a postmarketingové zkušenosti, při použití s dalšími antiretrovirotiky

<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Méně časté:	Neutropenie <sup>1</sup> , anemie <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>1</sup>
Velmi vzácné:	Samostatná aplazie erytrocytů <sup>1</sup>
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Časté:	Hypersenzitivita (viz bod 4.4)
Méně časté:	Syndrom imunitní reaktivace (viz bod 4.4)
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Časté:	Anorexie <sup>1</sup>
Méně časté:	Hypertriacylglycerolemie, hyperglykemie
Velmi vzácné:	Laktátová acidóza <sup>1</sup>
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Velmi časté:	Nespavost
Časté:	Abnormální sny, deprese, úzkost <sup>1</sup> , noční můry, poruchy spánku
Méně časté:	Sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu (zejména u pacientů s depresí nebo psychiatrickou poruchou v anamnéze)
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	Bolest hlavy
Časté:	Závrať, somnolence, letargie <sup>1</sup>
Velmi vzácné:	Periferní neuropatie <sup>1</sup> , parestzie <sup>1</sup>
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	
Časté:	Kašel <sup>1</sup> , nosní příznaky <sup>1</sup>
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	Nauzea, průjem
Časté:	Zvracení, flatulence, bolest břicha, bolest v nadbřišku, distenze břicha, žaludeční diskomfort, gastroezofageální reflux, dyspepsie
Vzácné:	Pankreatitida <sup>1</sup>
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Méně časté:	Hepatitida
Vzácné:	Akutní selhání jater <sup>1</sup>
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté:	Vyrážka, svědění, alopecie <sup>1</sup>



Velmi vzácné:	Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnsonův syndrom <sup>1</sup> , toxická epidermální nekrolýza <sup>1</sup>
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Časté:	Artralgie <sup>1</sup> , onemocnění svalů <sup>1</sup> (včetně myalgie <sup>1</sup> )
Vzácné:	Rhabdomyolýza <sup>1</sup>
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Velmi časté:	Únava
Časté:	Astenie, horečka <sup>1</sup> , malátnost <sup>1</sup>
<i>Vyšetření:</i>	
Časté:	Zvýšení CPK, zvýšení ALT/AST
Vzácné:	Zvýšení amylázy <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Tento nežádoucí účinek nebyl identifikován ve studiích fáze III ani u přípravku Triumeq (dolutegravir + abakavir/lamivudin) nebo u dolutegraviru, ale z klinických studií nebo postmarketingového používání u dolutegraviru, abakaviru nebo lamivudinu při užívání s dalšími antiretroviroty nebo postmarketingového používání přípravku Triumeq.	

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hypersenzitivní reakce*

Jak abakavir tak i dolutegravir jsou spojeny s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR), které byly pozorovány častěji u abakaviru. Hypersenzitivní reakce pozorované u každého z těchto léčivých přípravků (popsáno níže) mají některé společné znaky, jako je horečka a/nebo vyrážka, s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Doba do nástupu byla typicky 10–14 dní jak u reakcí spojených s abakavirem tak i dolutegravirem, ačkoli reakce na abakavir se mohou vyskytnout kdykoli během léčby. Nelze-li HSR vyloučit na klinickém základě, je nutno léčbu přípravkem Triumeq okamžitě ukončit. Léčba přípravkem Triumeq nebo jiným přípravkem obsahujícím abakavir nebo dolutegravir nesmí být nikdy znovu zahájena. Další detaily o péči o pacienta v případě podezření na HSR na Triumeq viz bod 4.4.

##### Hypersenzitivita k dolutegraviru

Symptomy zahrnují vyrážku, celkové příznaky a někdy orgánovou dysfunkci, včetně závažných jaterních reakcí.

##### Hypersenzitivita k abakaviru

Známky a příznaky této HSR jsou uvedeny níže. Byly zjištěny buď v klinických studiích nebo po uvedení na trh. Příznaky hlášené u alespoň 10 % pacientů s hypersenzitivní reakcí jsou uvedeny tučně.

Téměř u všech pacientů s vývojem hypersenzitivní reakce se objeví horečka a/nebo vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální) jako součást syndromu, vyskytly se však i reakce bez vyrážky nebo horečky. Další klíčové příznaky zahrnují gastrointestinální, respirační nebo celkové příznaky, jako je letargie a malátnost.

<i>Kůže</i>	<b>Vyrážka</b> (obvykle makulopapulární nebo urtikariální)
<i>Gastrointestinální ústrojí</i>	<b>Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha</b> , ulcerace v ústech
<i>Respirační ústrojí</i>	<b>Dyspnoe, kašel</b> , bolest v krku, syndrom respirační tísně (šoková plíce) u dospělých, respirační selhání
<i>Varia</i>	<b>Horečka, letargie, malátnost</b> , otoky, lymfadenopatie, hypotenze, konjunktivitida, anafylaxe

<i>Neurologické/psychiatrické</i>	<b>Bolest hlavy</b> , parestezie
<i>Hematologické</i>	Lymfopenie
<i>Játra/slinivka břišní</i>	<b>Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů</b> , hepatitida, selhání jater
<i>Muskuloskeletální</i>	<b>Myalgie</b> , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení kreatinfosfokinázy
<i>Urologické</i>	Zvýšení kreatininu, selhání ledvin

Příznaky spojené s touto HSR se zhoršují s pokračující léčbou a mohou být život ohrožující, ve vzácných případech byly i fatální.

Nové zahájení podávání abakaviru po HSR na abakavir vede k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tato rekurence HSR je obvykle mnohem závažnější než původní výskyt a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí. Podobné reakce se občas vyskytly i po novém zahájení podávání abakaviru u pacientů, kteří měli před ukončením podávání abakaviru pouze jeden z klíčových příznaků hypersenzitivity (viz výše); při velmi vzácných příležitostech byly pozorovány u pacientů, kteří obnovili léčbu bez jakýchkoli předchozích příznaků (tj. pacientů dosud považovaných za tolerující abakavir).

#### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

#### *Osteonekróza*

Byly hlášeny případy osteonekrózy, zejména u pacientů s celkově známými riziky, s pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### *Syndrom imunitní reaktivace*

U pacientů nakažených HIV se závažnou imunitní deficiencí v době zahájení CART se mohou objevit zánětlivé reakce až asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba nástupu je však variabilnější a tyto stavy se mohou vyskytnout mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

#### Změny v laboratorních vyšetřeních

Během prvního týdne léčby dolutegravirem se vyskytla zvýšení kreatininu v séru a přetrvávala po 96 týdnů. Ve studii SINGLE byla průměrná změna od počáteční hodnoty pozorovaná po 96 týdnech léčby 12,6  $\mu\text{mol/l}$ . Tyto změny se nepovažují za klinicky významné, protože nevyvolávají změnu rozsahu glomerulární filtrace.

Při léčbě dolutegravirem byla také pozorována asymptomatická zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK), spojená zejména s tělesným cvičením.

#### Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

Do studií fáze III s dolutegravirem u pacientů nakažených také virem hepatitidy B a/nebo C bylo povoleno zahrnout pacienty, jejichž výchozí hodnoty jaterních testů nepřekročily 5násobek horní hranice normálu (ULN). Celkově byl profil bezpečnosti u pacientů zároveň nakažených virem hepatitidy B a/nebo C podobný bezpečnostnímu profilu pacientů bez nákazy virem hepatitidy B nebo C, ačkoli podíly abnormalit AST a ALT byly vyšší v podskupině se současnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C v rámci všech léčebných skupin.

#### Pediatrická populace

U pediatrické populace nejsou dostupné žádné údaje z klinických studií s přípravkem Triumeq. Jednotlivé složky byly sledovány u dospívajících (12 až 17 let).

Na základě omezených údajů o samotném dolutegraviru užitém v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léky k léčbě dospívajících (12 až 17 let) se nevyskytly žádné další typy nežádoucích účinků než ty, které byly pozorovány u dospělé populace.

Jednotlivé přípravky s abakavirem a lamivudinem byly hodnoceny samostatně a jako duální nukleosidový základ v kombinované antiretrovirové léčbě u dříve neléčených i dříve již léčených pediatrických pacientů nakažených HIV (dostupné údaje o použití abakaviru a lamivudinu u dětí mladších než tři měsíce jsou omezené). Nebyly pozorovány žádné další nežádoucí účinky kromě těch, které byly pozorovány u dospělé populace.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

### **4.9 Předávkování**

Po akutním předávkování dolutegravirem, abakavirem nebo lamivudinem nebyly identifikovány žádné specifické známky nebo příznaky s výjimkou těch, které jsou uvedeny jako nežádoucí účinky.

Zvládnutí předávkování má být vedeno podle klinického stavu nebo podle doporučení národního toxikologického centra, je-li k dispozici. Na předávkování přípravkem Triumeq není specifická léčba. Dojde-li k předávkování, je u pacienta nutno zavést standardní podpůrná léčebná opatření s příslušným monitorováním podle potřeby. Vzhledem k tomu, že lamivudin je dialyzovatelný, lze pro léčbu předávkování užít kontinuální hemodialýzu, i když toto nebylo hodnoceno. Není známo, zda lze abakavir odstranit peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou. Vzhledem k tomu, že se dolutegravir ve velké míře váže na bílkoviny plazmy, je nepravděpodobné, že by jej bylo možno významně odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika k systémovému podání, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR13

#### Mechanismus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferových postupů integrace retrovirové deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.

Abakavir a lamivudin jsou účinné selektivní inhibitory HIV-1 a HIV-2. Jak abakavir tak i lamivudin jsou metabolizovány sekvenčně intracelulárními kinázami na příslušné 5'-trifosfáty (TP), které jsou účinnou složkou s prodlouženým intracelulárním poločasem podporující dávkování jednou denně (viz bod 5.2). Lamivudin-TP (analog cytidinu) a karbovir-TP (účinná forma trifosfátu u abakaviru, analog guanidinu) jsou substráty kompetitivních inhibitorů HIV reverzní transkriptázy (RT). Hlavní antivirová aktivita je však zprostředkována inkorporací monofosfátové formy do řetězce virové DNA, což vede k ukončení řetězce. Abakavir a lamivudin trifosfáty vykazují významně nižší afinitu k hostitelským buněčným DNA polymerázám.

#### Farmakodynamické účinky

*Antivirová aktivita in vitro*

Ukázalo se, že dolutegravir, abakavir a lamivudin inhibují replikaci laboratorních řetězců a klinických izolátů HIV v množině buněčných typů včetně transformovaných T buněčných linií, linií odvozených od monocytů/makrofágů a primárních kultur aktivovaných mononukleárních buněk periferní krve (PMBC) a monocytů/makrofágů. Koncentrace léčivé látky nutné k ovlivnění virové replikace o 50 % (poloviční maximální inhibiční koncentrace = IC<sub>50</sub>) se lišila podle viru a typu hostitelské buňky.

IC<sub>50</sub> pro dolutegravir v různých laboratorních řetězcích byla 0,5 nmol za použití PBMC a za použití MT-4 buněk byla v rozmezí 0,7–2 nmol. Podobné IC<sub>50</sub> byly pozorovány u klinických izolátů bez velkého rozdílu mezi subtypy; v panelu 24 HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, E, F a G a skupiny O byla průměrná hodnota IC<sub>50</sub> 0,2 nmol (rozpětí 0,02–2,14). Průměrná IC<sub>50</sub> u 3 HIV-2 izolátů byla 0,18 nmol (rozpětí 0,09–0,61).

Průměrná IC<sub>50</sub> pro abakavir proti laboratorním řetězcům HIV-1IIB a HIV-1HXB2 byla v rozmezí od 1,4 do 5,8 μmol. Mediány nebo průměry hodnot IC<sub>50</sub> pro lamivudin proti laboratorním řetězcům HIV-1 byly v rozmezí 0,007 až 2,3 μmol. Průměrná IC<sub>50</sub> proti laboratorním řetězcům HIV-2 (LAV2 a EHO) byla v rozmezí 1,57 až 7,5 μmol pro abakavir a 0,16 až 0,51 μmol pro lamivudin.

Hodnoty IC<sub>50</sub> pro abakavir proti HIV-1 subtypům (A–G) skupiny M byly v rozmezí 0,002 až 1,179 μmol, proti skupině O 0,022 až 1,21 μmol a proti izolátům HIV-2 0,024 až 0,49 μmol. Pro lamivudin byly hodnoty IC<sub>50</sub> proti HIV-1 subtypům (A–G) v rozmezí 0,001 až 0,170 μmol, proti skupině O 0,030 až 0,160 μmol a proti izolátům HIV-2 0,002 až 0,120 μmol v mononukleárních buňkách periferní krve.

HIV-1 izoláty (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12 a subtyp C nebo CRF\_AC, n = 13) od 37 neléčených pacientů v Africe a Asii byly citlivé k abakaviru (násobky změny IC<sub>50</sub> < 2,5) a k lamivudinu (násobky změny IC<sub>50</sub> < 3,0) s výjimkou dvou CRF02\_AG izolátů s násobky změny 2,9 a 3,4 pro abakavir. Izoláty skupiny O od antivirotiky dosud neléčených pacientů testované na účinnost lamivudinu byly vysoce citlivé.

Kombinace abakaviru a lamivudinu prokázala antivirovou účinnost na buněčných kulturách proti izolátům non-subtypu B a izolátům HIV-2 s ekvivalentní antivirovou aktivitou jako u izolátů subtypu B.

#### *Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky*

U dolutegraviru a dalších antiretrovirotik (zkoušené látky: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir a raltegravir) nebyly *in vitro* pozorovány antagonistické účinky. Ribavirin také neměl významný vliv na účinnost dolutegraviru.

Antivirová účinnost abakaviru v buněčné kultuře nebyla antagonizována v kombinaci s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofovirem, zalcitabinem nebo zidovudinem; nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) nevirapinem nebo inhibitorem proteázy (PI) amprenavirem.

Antagonistický účinek *in vitro* nebyl také pozorován u lamivudinu a dalších antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin, nevirapin, zalcitabin a zidovudin).

#### *Účinky lidského séra*

Ve 100% lidském séru byla průměrná bílkovinná změna účinnosti dolutegraviru 75násobná, což vedlo k hodnotě IC<sub>90</sub> upravené pro bílkoviny 0,064 μg/ml. Studie vazby na bílkoviny plazmy *in vitro* naznačují, že se abakavir v terapeutických koncentracích váže na bílkoviny lidské plazmy mírně až středně (~ 49 %). Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v terapeutickém rozmezí dávek a ukazuje nízkou vazbu na bílkoviny plazmy (nižší než 36 %).

## Rezistence

### *Rezistence in vitro: (dolutegravir)*

Pro studium rezistence *in vitro* se používá seriálová pasáž. Během 112denní pasáže laboratorních řetězců IIB se vybrané mutace objevovaly pomalu se substitucí na pozicích S153Y a F. Tyto mutace nebyly selektovány u pacientů léčených dolutegravirem v klinických studiích. Za použití řetězců NL432 byly selektovány mutace E92Q (násobek změny 3) a G193E (násobek změny 3). Tyto mutace byly selektovány

u pacientů s již existující rezistencí k raltegraviru, kteří byli dále léčeni dolutegravirem (označené jako sekundární mutace pro dolutegravir).

V dalších selekčních pokusech za použití klinických izolátů subtypů B byla mutace R263K pozorována u všech pěti izolátů (po 20 týdnech a dále). U izolátů subtypu C (n = 2) a A/G (n = 2) byly selektovány integrázové substituce R263K u jednoho izolátu a G118R u dvou izolátů. V klinickém programu u již dříve léčených, INI dříve neléčených pacientů byla R263K hlášena od dvou jednotlivých pacientů se subtypem B a subtypem C ale bez vlivu na citlivost dolutegraviru *in vitro*. G118R snižuje citlivost k dolutegraviru při cílené mutagenezi (násobná změna 10), nebyla však detekována u pacientů dostávajících dolutegravir v programu fáze III.

Primární mutace u raltegraviru/elvitegraviru (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q a T66I) neovlivňují jako jednotlivé mutace *in vitro* citlivost k dolutegraviru. Jsou-li v experimentu při cílené mutagenezi k těmto primárním mutacím (s výjimkou Q148) přidány mutace uvedené jako sekundární mutace spojené s inhibitory integrázy (u raltegraviru/elvitegraviru), zůstává citlivost dolutegraviru rovna nebo se blíží hladině divokého typu viru. V případě virů mutace Q148 je při nárůstu počtu sekundárních mutací pozorována zvyšující se násobná změna dolutegraviru. Vliv mutace Q148 (H/R/K) byl také konzistentní s *in vitro* pokusy s pasážováním kmenů s cílenou mutagenezí. V sériovém pasážování s kmenem NL432 začínajícím s pasážováním kmenů s cílenou mutací N155H nebo E92Q nebyla pozorována další selekce rezistence (násobná změna nezměněna, přibližně 1). Naproti tomu při zahájení s kmeny obsahujícími mutaci Q148H (násobná změna 1) byly pozorovány různé sekundární mutace s následným zvýšením FC na hodnoty > 10. Klinicky relevantní hodnota fenotypové hranice (násobná změna vs. divoký typ viru) nebyla stanovena; genotypová rezistence byla lepším parametrem pro predikci výstupu.

Sedm set pět izolátů rezistentních k raltegraviru izolovaných od pacientů léčených raltegravirem bylo analyzováno na citlivost k dolutegraviru. Dolutegravir má < 10násobnou změnu u 94 % ze 705 klinických izolátů.

#### *Rezistence in vivo: (dolutegravir)*

U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + 2 NRTI ve fázi IIb a fázi III nebyl pozorován vývoj rezistence ke skupině integrázy nebo k NRTI (n = 876, sledování 48 – 96 týdnů).

U pacientů, u nichž léčba dříve selhala, ale kteří dosud nebyli léčeni třídou integrázových inhibitorů (studie SAILING), byly pozorovány substituce inhibitoru integrázy u 4/354 pacientů (sledování po 48 týdnů) léčených dolutegravirem, což bylo způsobeno kombinací s investigátorem vybraným základním režimem (BR). Z těchto 4 měli 2 pacienti jedinečnou integrázovou substituci R263K s maximem násobku změny 1,93; 1 pacient měl polymorfni integrázovou substituci V151V/I s maximem násobku změny 0,92 a 1 pacient měl preexistující integrázové mutace a předpokládá se, že byl již dříve léčen inhibitorem integrázy nebo byl při přenosu nakažen virem rezistentním k integrázovým inhibitorům. Mutace R263K byla selektována také *in vitro* (viz výše).

#### *Rezistence in vitro a in vivo: (abakavir a lamivudin)*

Izoláty HIV-1 rezistentní na abakavir byly selektovány *in vitro* a *in vivo* a jsou spojeny se specifickými genotypovými změnami v oblasti RT kodonu (kodony M184V, K65R, L74V a Y115). Během *in vitro* selekce u abakaviru se mutace M184V vyskytla jako první a vedla k přibližně dvojnásobnému zvýšení IC<sub>50</sub>, pod klinickou hranicí abakaviru při 4,5násobné změně. Pokračující pasáž při zvyšujících se koncentracích léčiva vedla k selekci u dvojíých RT mutantů 65R/184V nebo trojíých RT mutantů 74V/115Y/184V. Dvě mutace vyústily do 7 až 8násobné změny citlivosti abakaviru a pro více než 8násobnou změnu citlivosti byly nutné kombinace tří mutací.

HIV-1 rezistence k lamivudinu zahrnuje vývoj M184I nebo M184V změn aminokyselin v blízkosti místa účinku virové RT. Tato varianta vzniká jak *in vitro* tak i u pacientů nakažených HIV-1 léčených antiretrovirovou léčbou obsahující lamivudin. Mutanty M184V vykazují významně sníženou citlivost k lamivudinu a vykazují sníženou replikační kapacitu *in vitro*. M184V je spojena s přibližně dvojnásobným vzestupem rezistence k abakaviru, ale nezpůsobuje klinickou rezistenci k abakaviru.

Izoláty rezistentní k abakaviru mohou také vykazovat sníženou citlivost k lamivudinu. Kombinace abakavir/lamivudin prokázala sníženou citlivost k virům se substitucemi K65R se substitucí M184V/I nebo bez ní a k virům se substitucemi L74V a M184V/I.

Zkřížená rezistence mezi dolutegravirem nebo abakavirem nebo lamivudinem a antiretrovirotiky jiných tříd, jako např. PI nebo NNRTI, je nepravděpodobná.

#### Účinky na EKG

S dávkami dolutegraviru překračujícími klinickou dávku přibližně 3násobně nebyly pozorovány relevantní účinky na QTc interval. Podobné studie nebyly provedeny s abakavirem ani lamivudinem.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Triumeq u dosud neléčených pacientů nakažených HIV je založena na analýzách údajů z řady klinických studií. Analýzy zahrnovaly dvě randomizované mezinárodní dvojitě zaslepené aktivně kontrolované studie SINGLE (ING114467) a SPRING-2 (ING113086), mezinárodní otevřenou aktivně kontrolovanou studii FLAMINGO (ING114915) a randomizovanou otevřenou aktivně kontrolovanou multicentrickou non-inferiorní studii ARIA (ING117171).

Studie STRIVING (201147) byla randomizovaná otevřená aktivně kontrolovaná multicentrická non-inferiorní studie zaměřená na změnu léčby u virologicky suprimovaných jedinců bez dokumentované anamnézy rezistence k jakékoli třídě.

Ve studii SINGLE bylo 833 pacientů léčeno dolutegravirem 50 mg jednou denně a fixní dávkou kombinace abakavir/lamivudin (DTG + ABC/3TC) nebo s fixní dávkou kombinace efavirenz/tenofovir/emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Na počátku byl medián věku pacientů 35 let, 16 % bylo žen, 32 % nebyli běloši, 7 % bylo současně nakaženo hepatitidou C a 4 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly ve skupinách léčby podobné. Výsledky ve 48. týdnu (včetně výstupů podle výchozích klíčových proměnných) jsou shrnuty v Tabulce 3.

**Tabulka 3 Virologické výsledky randomizované léčby ve studii SINGLE ve 48. týdnu (snapshot algoritmus)**

	48 týdnů	
	DTG 50 mg + ABC/3TC jednou denně N = 414	EFV/TDF/FTC jednou denně N = 419
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopií/ml</b>	88 %	81 %
<b>Rozdíl v léčbě*</b>	7,4% (95% CI: 2,5 %, 12,3 %)	
<b>Bez virologické odpovědi†</b>	5 %	6 %
<b>Bez virologických údajů ve 48. týdnu</b>	7 %	13 %
<b>Důvody</b>		
Ukončení studie/studijní léčby kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí‡	2 %	10 %
Ukončení studie/studijní léčby z jiných důvodů§	5 %	3 %
Chybějící údaje během návštěvy, ale pokračuje ve studii	0	< 1 %
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích kovariant		
<b>Výchozí virová nálož v plazmě (kopie/ml)</b>	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100 000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>Výchozí počet CD4+ (buňky/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 až < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>Pohlaví</b>		
Mužské	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Ženské	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Rasa</b>		
Běloši	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerický/africký původ/jiní	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Věk (roky)</b>		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)

\* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.

† Zahrnuje jedince, kteří ukočili léčbu před 48. týdnem kvůli nedostatku nebo ztrátě účinnosti a jedince, kteří měli ve 48. týdnu ≥ 50 kopií.

‡ Zahrnuje jedince, kteří ukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí kdykoli mezi 1. dnem a 48. týdnem, pokud to vedlo během tohoto období k nepřítomnosti virologických údajů.

§ Zahrnuje důvody jako odvolání souhlasu, ztráta kontroly, přestěhování, odchylka od protokolu. Poznámky: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg ve formě fixní dávky v kombinaci (FDC) Kivexa/Epzicom

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg, emtricitabin 200 mg ve formě FDC Atripla

V primární 48týdenní analýze byl podíl pacientů s virologickou supresí v rameni dolutegravir + ABC/3TC (88 %) superiorní oproti rameni EFV/TDF/FTC,  $p = 0,003$ ; tentýž rozdíl v léčbě byl pozorován u pacientů definovaných výchozí hladinou HIV RNA ( $<$  nebo  $>$  100 000 kopií/ml). Medián doby do virové suprese byl nižší ve skupině dostávající BC/3TC + DTG (28 dní vs. 84 dní,  $p < 0,0001$ ). Upravená průměrná změna počtu CD4+ T buněk od výchozího stavu byla 267 buněk/mm<sup>3</sup>, resp. 208 buněk/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Jak doba do virové suprese tak i změna od analýzy ve výchozím stavu byly předem specifikovány a upraveny pro opakování. V 96. týdnu byla odpověď 80 %, resp. 72 %. Rozdíl ve výstupu zůstal statisticky významný ( $p = 0,006$ ). Statisticky vyšší odpověď u DTG + ABC/3TC byla způsobena vyšším podílem odstoupení z důvodu nežádoucích účinků v rameni s EFV/TDF/FTC bez ohledu na rozložení virové nálože. Celkové rozdíly v léčbě v 96. týdnu jsou aplikovatelné na pacienty s vyšší i nižší výchozí virovou náloží. V otevřené fázi studie SINGLE byla virová suprese ve 144. týdnu zachována; rameno dolutegravir + ABC/3TC (71 %) bylo superiorní k rameni EFV/TDF/FTC (63 %); rozdíl v léčbě byl 8,3 % (2,0; 14,6).

Ve studii SINGLE-2 bylo 822 pacientů léčeno buď dolutegravirem 50 mg jednou denně nebo raltegravirem 400 mg dvakrát denně (zaslepeno), obojí s fixní dávkou ABC/3TC (přibližně 40 %) nebo TDF/FTC (přibližně 60 %) podávanou v otevřeném uspořádání. Výchozí demografické parametry a výstupy jsou shrnuty v Tabulce 4. Dolutegravir byl neinferiorní k raltegraviru včetně podskupiny pacientů se základním režimem sestávajícím se z abakaviru/lamivudinu.

**Tabulka 4: Demografické a virologické výsledky z randomizované léčby ve studii SPRING-2 (snapshot algoritmus)**

	<b>DTG 50 mg jednou denně + 2 NRTI N = 411</b>	<b>RAL 400 mg dvakrát denně + 2 NRTI N = 411</b>
<b>Demografie</b>		
Medián věku (roky)	37	35
Ženy	15 %	14 %
Jiní než běloši	16 %	14 %
Hepatitida B a/nebo C	13 %	11 %
CDC třída C	2 %	2 %
Základní léčba ABC/3TC	41 %	40 %
<b>Výsledky účinnosti ve 48. Týdnu</b>		
HIV-1 RNA $<$ 50 kopií/ml	88 %	85 %
Rozdíl v léčbě*	2,5 % (95% CI: -2,2 %; 7,1 %)	
Bez virologické odpovědi†	5 %	8 %
Bez virologických údajů při kontrole ve 48. týdnu	7 %	7 %
<b>Důvody</b>		
Ukončení studie/studijní léčby kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí‡	2 %	1 %
Ukončení studie/studijní léčby z jiných důvodů§	5 %	6 %
HIV-1 RNA $<$ 50 kopií/ml u pacientů na ABC/3TC	86 %	87 %
<b>Výsledky účinnosti v 96. týdnu</b>		
HIV-1 RNA $<$ 50 kopií/ml	81 %	76 %
Rozdíl v léčbě*	4,5 % (95% CI: -1,1 %; 10,0 %)	
HIV-1 RNA $<$ 50 kopií/ml u pacientů na ABC/3TC	74 %	76 %
* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.		
† Zahrnuje jedince, kteří ukončili léčbu před 48. týdnem kvůli nedostatku nebo ztrátě účinnosti a jedince, kteří měli ve 48. týdnu $\geq$ 50 kopií.		
‡ Zahrnuje jedince, kteří ukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí kdykoli mezi 1. dnem a 48. týdnem, pokud to vedlo během tohoto období k nepřítomnosti virologických údajů.		
§ Zahrnuje důvody jako odvolání souhlasu, ztráta kontroly, přestěhování, odchylka od protokolu.		
Poznámky: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir		



Ve studii FLAMINGO bylo 485 pacientů léčeno dolutegravirem 50 mg jednou denně nebo darunavirem/ritonavirem (DRV/r) 800 mg/100 mg jednou denně, obojí s ABC/3TC (přibližně 33 %) nebo TDF/FTC (přibližně 67 %). Všechna léčba byla podávána v otevřeném uspořádání. Hlavní demografické parametry a výstupy jsou shrnuty v Tabulce 5.

**Tabulka 5: Demografické a virologické výsledky ze 48. týdne z randomizované léčby ve studii FLAMINGO (snapshot algoritmus)**

	<b>DTG 50 mg jednou denně + 2 NRTI  N = 242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg jednou denně +2 NRTI N = 242</b>
<b>Demografie</b>		
Medián věku (roky)	34	34
Ženy	13 %	17 %
Jiní než běloši	28 %	27 %
Hepatitida B a/nebo C	11 %	8 %
CDC třída C	4 %	2 %
Základní léčba ABC/3TC	33 %	33 %
<b>Výsledky účinnosti ve 48. týdnu</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	90 %	83 %
Rozdíl v léčbě*	7,1 % (95% CI: 0,9 %; 13,2 %)	
Bez virologické odpovědi†	6 %	7 %
Bez virologických údajů při kontrole ve 48. týdnu	4 %	10 %
<u>Důvody</u>		
Ukončení studie/studijní léčby kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí‡	1 %	4 %
Ukončení studie/studijní léčby z jiných důvodů§	2 %	5 %
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml u pacientů na ABC/3TC	< 1 %	2 %
<b>Demografie</b>	90 %	85 %
Medián doby do virové suprese**	28 dní	85 dní
<p>* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů, p = 0,025.  † Zahrnuje jedince, kteří ukončili léčbu před 48. týdnem kvůli nedostatku nebo ztrátě účinnosti a jedince, kteří měli ve 48. týdnu ≥ 50 kopií.  ‡ Zahrnuje jedince, kteří ukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí kdykoli mezi 1. dnem a 48. týdnem, pokud to vedlo během tohoto období k nepřítomnosti virologických údajů.  § Zahrnuje důvody jako odvolání souhlasu, ztráta kontroly, přestěhování, odchylka od protokolu.  ** p &lt; 0,001.  poznámky: DRV + RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

V 96. týdnu byla virologická suprese ve skupině s dolutegravirem (80 %) superiorní ke skupině DRV/r (68 %), upravený rozdíl v léčbě [DTG-(DRV + RTV)]: 12,4 %; 95% CI: (4,7; 20,2). Podíly odpovědí v 96. týdnu byly 82 % pro DTG + ABC/3TC a 75 % pro DRV/r + ABC/3TC.

Ve studii ARIA (ING117172), randomizované otevřené aktivně kontrolované multicentrické non-inferiorní studii s paralelními skupinami, bylo 499 dospělých žen nakažených virem HIV-1 dosud neléčených ART randomizováno v poměru 1:1, aby dostávaly buď fixní kombinaci DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg nebo atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir-disoproxil/emtricitabin 245 mg/200 mg (fixní kombinace ATV+RTV+TDF/FTC), vše podáváno jednou denně.

**Tabulka 6: Demografické a virologické výsledky ze 48. týdne z randomizované léčby ve studii ARIA (snapshot algoritmus)**

	<b>fixní kombinace DTG/ABC/3TC N = 248</b>	<b>fixní kombinace ATV+RTV+TDF/FTC N = 247</b>
<b>Demografie</b>		
Medián věku (roky)	37	37
Ženy	100 %	100 %
Jiné než bělošky	54 %	57 %
Hepatitida B a/nebo C	6 %	9 %
CDC třídy C	4 %	4 %
<b>Výsledky účinnosti v týdnu 48</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	82 %	71 %
Rozdíl v léčbě	10,5 (3,1 % až 17,8 %) [p = 0,005].	
Virologické selhání	6 %	14 %
Důvody		
Údaje v období nejsou pod prahem 50 kopií/ml	2 %	6 %
Ukončeno kvůli nedostatku účinnosti	2 %	< 1 %
Ukončeno z jiného důvodu bez poklesu pod práh	3 %	7 %
Žádné virologické údaje	12 %	15 %
Ukončeno z důvodu NÚ nebo úmrtí	4 %	7 %
Ukončeno z jiných příčin	6 %	6 %
Chybějící údaje z období ale stále ve studii	2 %	2 %
NÚ = nežádoucí účinek HIV-1 – virus lidské imunodeficiency typu 1 DTG/ABC/3TC FDC – fixní kombinace abakavir/dolutegravir/lamivudin ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanavir plus ritonavir plus fixní kombinace tenofovir-disoproxil/emtricitabin		

Studie STRIIVING (201147) je 48týdenní randomizovaná otevřená aktivně kontrolovaná multicentrická non-inferiorní studie u pacientů bez předchozích selhání léčby a bez dokumentované rezistence k jakékoli třídě. Virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) jedinci byli náhodně vybráni (v poměru 1:1), aby pokračovali ve svém dosavadním ART režimu (2 NRTI plus buď PI, NNRTI nebo INI) nebo přešli na fixní kombinaci ABC/DTG/3TC jednou denně (časný převod = Early Switch). Jedním z hlavních vylučovacích kritérií byla současná infekce virem hepatitidy B. Pacienti byli převážně běloši (66 %) nebo černoši (28 %) mužského pohlaví (87 %). Hlavními cestami přenosu byl homosexuální (73 %) nebo heterosexuální (29 %) styk. Podíl s pozitivní sérologií HCV byl 7 %. Medián doby od prvního zahájení ART byl přibližně 4,5 roku.

**Tabulka 7: Výsledky z randomizované léčby ve studii STRIIVING (snapshot algoritmus)**

<b>Výsledky studie (HIV-1 RNA v plazmě &lt; 50 kopií/ml) v týdnu 24 a týdnu 48 – Snapshot analýza (ITT-E populace)</b>
--

	<b>ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)</b>	<b>Aktuální ART N = 278 n (%)</b>	<b>Časný převod na ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)</b>	<b>Pozdní převod na ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%)</b>
<b>Doba výsledku</b>	<b>Den 1 až T 24</b>	<b>Den 1 až T 24</b>	<b>Den 1 až T 48</b>	<b>T 24 až T 48</b>
<b>Virologický úspěch</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Virologické selhání</b>	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Důvody				
Údaje v období nejsou pod prahem	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Žádné virologické údaje	14 %	10 %	17 %	7 %
Ukončeno kvůli NÚ nebo úmrť	4 %	0 %	4 %	2 %
Ukončeno z jiných důvodů	9 %	10 %	12 %	3 %
Chybějící údaje z období, ale stále ve studii	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = fixní kombinace abakavir/dolutegravir/lamivudin; NÚ = nežádoucí účinek; ART = antiretrovirová léčba; HIV-1 = virus lidské imunodeficiency typu 1; ITT-E = expozice intent-to-treat; T = týden.				

Virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve skupině s fixní kombinací ABC/DTG/3TC (85 %) byla ve 24. týdnu statisticky non-inferiorní ke skupině se současnou ART (88 %). Upravený rozdíl v podílu a 95% CI (ABC/DTG/3TC proti současné ART) byly 3,4 %; 95% CI: (-9,1; 2,4). Po 24. týdnu byli všichni zbývající jedinci převedeni na fixní kombinaci ABC/DTG/3TC (pozdní převod = Late Switch). Podobné hladiny virologické suprese byly ve 48. týdnu udrženy jak u skupiny časného převodu tak i u skupiny pozdního převodu.

#### De novo rezistence u pacientů, u nichž selhala léčba ve studiích SINGLE, SPRING-2 a FLAMINGO

U žádného pacienta léčeného dolutegravirem + abakavirem/lamivudinem v těchto třech studiích nebyla detekována *de novo* rezistence k třídě integrázy nebo k třídě NRTI.

U komparátorů byla detekována typická rezistence u TDF/FTC/EFV (SINGLE; šest rezistencí spojených s NNRTI a jedna velká rezistence spojená s NRTI) a u 2 NRTI + raltegraviru (SPRING-2; čtyři velké rezistence spojené s NRTI a jedna rezistence spojená s raltegravirem), zatímco u pacientů léčených 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO) nebyla detekována žádná *de novo* rezistence.

#### Pediatriká populace

V multicentrické otevřené studii fáze I/II (P1093/ING112578) byly hodnoceny farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a účinnost dolutegraviru v kombinovaném režimu u kojenců, dětí a dospívajících nakažených HIV-1.

Ve 24. týdnu 16 z 23 (69 %) dospívajících (ve věku 12 až 17 let) léčených dolutegravirem jednou denně (35 mg, n = 4; 50 mg, n = 19) a základním režimem dosáhlo virové nálože méně než 50 kopií/ml.

20 z 23 dětí a dospívajících (87 %) dosáhlo ve 24. týdnu snížení pro HIV-1 RNA od výchozího stavu > 1 log 10 kopií/ml nebo mělo HIV-1 RNA < 400 kopií/ml. U 4 jedinců bylo pozorováno virologické selhání, nikdo z nich neměl v době virologického selhání INI rezistenci.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Prokázalo se, že tablety Triumeq jsou bioekvivalentní s jednosložkovými tabletami dolutegraviru a kombinovanými tabletami s fixní dávkou abakaviru/lamivudinu (ABC/3TC FDC) podávanými samostatně. To bylo prokázáno dvojitě zkříženou bioekvivalenční studií u zdravých dobrovolníků (n = 66) s jednou dávkou přípravku Triumeq (nalačno) proti tabletě dolutegraviru 1x 50 mg a tabletě abakaviru/lamivudinu

600 mg/300 mg (nalačno). Vliv potravy s vysokým obsahem tuku na tabletu Triumeq byl hodnocen u podskupiny jedinců v této studii (n = 12). Plazmatické  $C_{\max}$  a AUC dolutegraviru po podání přípravku Triumeq s potravou s vysokým obsahem tuku byly o 37 %, resp. 48 % vyšší než po podání přípravku Triumeq nalačno. Nepovažuje se to za klinicky významné (viz Absorpce). Vliv potravy na plazmatické expozice abakaviru a lamivudinu po podání přípravku Triumeq spolu s potravou s vysokým obsahem tuku byl podobný již dříve pozorovanému vlivu u ABC/3TC FDC. Tyto výsledky naznačují, že Triumeq lze užívat s jídlem i nalačno.

Farmakokinetické vlastnosti dolutegraviru, lamivudinu a abakaviru jsou popsány dále.

### Absorpce

Dolutegravir, abakavir a lamivudin se po perorálním podání rychle vstřebávají. Absolutní biologická dostupnost dolutegraviru nebyla stanovena. Absolutní biologická dostupnost perorálního abakaviru je přibližně 83 % a lamivudinu 80–85 %. Průměrná doba do maximální koncentrace v séru ( $t_{\max}$ ) je asi 2-3 hodiny (po dávce v tabletě) pro dolutegravir, 1,5 hodiny pro abakavir a 1,0 hodinu pro lamivudin.

Expozice dolutegraviru byly obecně podobné u zdravých dobrovolníků a jedinců nakažených HIV-1. U dospělých nakažených HIV-1 byly farmakokinetické parametry v rovnovážném stavu [geometrický průměr (% CV)] po podání 50 mg dolutegraviru jednou denně podle analýzy farmakokinetiky v populaci:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ,  $C_{\max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g/ml}$  a  $C_{\min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g/ml}$ . Po podání jedné dávky 600 mg abakaviru je průměrná (CV)  $C_{\max}$  4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) a průměrná (CV)  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$  (21 %). Po podávání opakovaných perorálních dávek lamivudinu 300 mg jednou denně po dobu sedmi dnů je průměrná (CV)  $C_{\max}$  v rovnovážném stavu 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26 %) a průměrná (CV)  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$  (21 %).

Plazmatické  $C_{\max}$  a AUC dolutegraviru po podání přípravku Triumeq s potravou s vysokým obsahem tuku byly o 37 %, resp. 48 % vyšší než po podání přípravku Triumeq nalačno. U abakaviru byla  $C_{\max}$  snížena o 23 % a AUC zůstala nezměněna. Expozice lamivudinu byla podobná s jídlem i bez něj. Tyto výsledky ukazují, že Triumeq lze užívat s jídlem i nalačno.

### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem dolutegraviru (po perorálním podání v lékové formě suspenze, Vd/F) byl 12,5 l. Intravenózní studie s abakavirem a lamivudinem stanovily průměrný zdánlivý distribuční objem 0,8, resp. 1,3 l/kg.

Na základě údajů *in vitro* se dolutegravir vysoce (> 99 %) váže na bílkoviny v lidské plazmě. Vazba dolutegraviru na bílkoviny v plazmě nebyla závislá na koncentraci dolutegraviru. Celkové poměry koncentrace radioaktivity v krvi a plazmě spojené s léčivým přípravkem byly mezi 0,441 a 0,535, což ukazuje na minimální spojení radioaktivity s buněčnými složkami krve. Volná frakce dolutegraviru v plazmě se zvyšuje při nízkých hladinách sérového albuminu (< 35 g/l), jak bylo pozorováno u jedinců se středně závažnou poruchou funkce jater. Studie vazby na bílkoviny *in vitro* ukazují, že abakavir se v terapeutických koncentracích váže na bílkoviny v lidské plazmě málo až středně (~ 49 %). Lamivudin v rozmezí terapeutického dávkování vykazuje lineární farmakokinetiku a *in vitro* omezenou vazbu na bílkoviny v lidské plazmě (< 36 %).

Dolutegravir, abakavir a lamivudin jsou přítomny v mozkomíšním moku (CSF).

U 13 dosud neléčených pacientů dostávajících stabilní režim dolutegraviru a abakaviru/lamivudinu byly koncentrace dolutegraviru v CSF přibližně 18 ng/ml (srovnatelné s nevázanou koncentrací v plazmě a vyšší než  $IC_{50}$ ). Studie s abakavirem prokazují poměr CSF k AUC v plazmě mezi 30 a 44 %. Pozorované hodnoty vrcholových koncentrací 0,08  $\mu\text{g/ml}$  nebo 0,26  $\mu\text{mol}$  jsou u abakaviru 9násobně vyšší než  $IC_{50}$ , je-li abakavir podáván v dávce 600 mg dvakrát denně. Průměrný poměr CSF/koncentrace lamivudinu v séru byl za 2–4 hodiny po perorálním podání přibližně 12 %. Skutečný rozsah penetrace lamivudinu a jeho vztah ke klinické účinnosti nejsou známy.

Dolutegravir je přítomen v ženském i mužském genitálu. AUC v cervikovaginální tekutině, cervikální tkáni a vaginální tkáni byly 6–10 % odpovídající koncentrace v plazmě v rovnovážném stavu. AUC v semeni byla 7 % a v rektální tkáni 17 % odpovídající koncentrace v plazmě v rovnovážném stavu.

### Biotransformace

Dolutegravir je primárně metabolizován prostřednictvím UGT1A1 s minimálním přispěním komponent CYP3A (9,7 % celkové dávky podané ve studii hmotnostní rovnováhy u člověka). Dolutegravir je hlavní sloučeninou cirkulující v plazmě; renální eliminace nezměněné léčivé látky je nízká (< 1 % dávky). Padesát tři procenta celkové perorální dávky se vyloučí nezměněna stolicí. Není známo, zda je to úplně nebo částečně způsobeno neabsorbováním léčivé látky nebo biliární exkrecí glukuronidového konjugátu, který může být ve střevním lumen dále degradován na formu mateřské sloučeniny. Třicet dvě procenta celkové perorální dávky se vyloučí močí buď jako glukuronid dolutegraviru (18,9 % celkové dávky), metabolit vzniklý N-dealkylací (3,6 % celkové dávky), nebo metabolit vzniklý oxidací na benzylovém uhlíku (3,0 % celkové dávky).

Abakavir je primárně metabolizován v játrech s tím, že přibližně 2 % podané dávky se vyloučí ledvinami jako nezměněná sloučenina. Primární cestou metabolismu u člověka jsou působení alkoholdehydrogenázy a glukuronidace, pomocí nichž vzniknou 5'-karboxylová kyselina a 5'-glukuronid odpovídající asi 66 % podané dávky. Tyto metabolity se vylučují močí.

Metabolismus lamivudinu tvoří malou část eliminace. Lamivudin je vylučován převážně renální exkrecí v nezměněném stavu. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí s lamivudinem je nízká vzhledem k malému rozsahu metabolismu v játrech (5–10 %).

### Lékové interakce

*In vitro* dolutegravir nevykázal přímou nebo vykázal jen slabou inhibici ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) enzymů cytochromu P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 nebo UGT2B7 nebo transportérů Pgp, BCRP, BSEP, polypeptidů transportujících organické anionty 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteinů spojených s rezistencí k více léčivům 2 (MRP2) nebo MRP4. Dolutegravir *in vitro* neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty významných enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5).

*In vitro* nebyl dolutegravir substrátem lidského OATP 1B1, OATP 1B3 nebo OCT1.

*In vitro* abakavir neinhiboval ani neindukoval enzymy CYP (jako CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2D6) a nevykázal žádnou nebo jen slabou inhibici OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP a P-gp nebo MATE2-K. Neočekává se proto, že by abakavir ovlivňoval koncentrace léčiv v plazmě, která jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů.

Abakavir nebyl významně metabolizován enzymy CYP. *In vitro* nebyl abakavir substrátem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 nebo MRP4, proto se neočekává, že by léčivé přípravky modulující tyto transportéry ovlivňovaly koncentrace abakaviru v plazmě.

*In vitro* lamivudin neinhiboval ani neindukoval enzymy CYP (jako CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2D6) a nevykázal žádnou nebo jen slabou inhibici OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 nebo MATE2-K. Neočekává se proto, že by lamivudin ovlivňoval koncentrace léčiv v plazmě, která jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů.

Lamivudin nebyl významně metabolizován enzymy CYP.

### Eliminace

Dolutegravir má terminální poločas ~ 14 hodin. Zdánlivá perorální clearance (Cl/F) je u pacientů nakažených HIV přibližně 1 l/hodina na základě analýzy farmakokinetiky v populaci.

Průměrný poločas abakaviru je 1,5 hodiny. Geometrický průměrný terminální poločas intracelulární sloučeniny karbovirtrifosfátu (TP) v rovnovážném stavu je 20,6 hodiny. Po opakovaných perorálních dávkách abakaviru 300 mg dvakrát denně nedochází k významné akumulaci abakaviru. Eliminace abakaviru je zprostředkována metabolismem v játrech s následnou exkrecí metabolitů primárně do moči. Metabolity a nezměněný abakavir tvoří v moči přibližně 83 % podané dávky abakaviru. Zbytek je vyloučen stolicí.

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 5 až 7 hodin. U pacientů dostávajících lamivudin 300 mg jednou denně byl terminální intracelulární poločas lamivudinu-TP prodloužen na 16 až 19 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/hod/kg, jedná se převážně o renální clearance (> 70 %) pomocí transportního systému organických kationtů. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin ukazují, že eliminace lamivudinu je ovlivněna poruchou funkce ledvin. U pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min je nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

#### Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

V randomizované studii s rozpětím dávek se u pacientů nakažených HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) prokázala rychlá a na dávce závislá antivirová aktivita s průměrnými poklesy HIV-1 RNA od výchozího stavu do 11. dne 2,5 log<sub>10</sub> u 50mg dávky. Tato virová odpověď se ve skupině s 50 mg udržovala po 3 až 4 dny po poslední dávce.

#### Intracelulární farmakokinetika

Geometrický průměr terminálního intracelulárního poločasu karboviru-TP v rovnovážném stavu byl 20,6 hodiny ve srovnání s geometrickým průměrem plazmatického poločasu abakaviru 2,6 hodiny. Terminální intracelulární poločas lamivudinu-TP byl prodloužen na 16–19 hodin ve srovnání s plazmatickým poločasem lamivudinu 5–7 hodin, což podporuje dávkování ABC a 3TC jednou denně.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetické údaje byly získány pro dolutegravir, abakavir a lamivudin samostatně.

Dolutegravir je primárně metabolizován a eliminován játry. Osmi jedincům se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B) byla podána jednotlivá dávka 50 mg dolutegraviru s kontrolou s 8 zdravými dobrovolníky. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, u jedinců se středně závažnou poruchou funkce jater byl ve srovnání se zdravými dobrovolníky pozorován 1,5 až 2násobný vzestup expozice nevázanému dolutegraviru. U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není úprava dávky považována za nutnou. Vliv závažné poruchy funkce jater na farmakokinetiku dolutegraviru nebyl studován.

Abakavir je primárně metabolizován v játrech. Farmakokinetika abakaviru byla studována u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5–6), kteří dostali jednu dávku 600 mg. Výsledky ukázaly, že došlo k průměrnému vzestupu AUC abakaviru 1,89násobně (1,32; 2,70) a eliminačního poločasu 1,58násobně (1,22; 2,04). Pro pacienty s mírnou poruchou funkce jater není možné doporučit snížení dávky vzhledem k významné variabilitě expozic abakaviru.

Údaje získané od pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater ukazují, že farmakokinetika lamivudinu není poruchou funkce jater významně ovlivněna.

Na základě údajů získaných pro abakavir se Triumeq nedoporučuje u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater.

##### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetické údaje byly získány pro dolutegravir, abakavir a lamivudin samostatně.

Renální clearance nezměněné léčivé látky je u dolutegraviru minimální cestou eliminace. Studie farmakokinetiky byla u dolutegraviru provedena u jedinců se závažnou poruchou funkce ledvin (ClCr < 30 ml/min). Ve srovnání se zdravými jedinci nebyly u jedinců se závažnou poruchou funkce ledvin (ClCr < 30 ml/min) pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly. Dolutegravir nebyl studován u pacientů na dialýze, i když se rozdíly v expozici neočekávají.

Abakavir je primárně metabolizován v játrech s přibližně 2 % abakaviru vyloučenými beze změny do moči. Farmakokinetika abakaviru u pacientů s terminálním onemocněním ledvin je podobná farmakokinetice u pacientů s normální funkcí ledvin.

Studie s lamivudinem ukazují, že koncentrace v plazmě (AUC) jsou u pacientů s poruchou funkce ledvin zvýšeny vzhledem ke snížené clearance.

Na základě údajů získaných pro lamivudin se užívání přípravku Triumeq nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min.

### Starší osoby

Analýza farmakokinetiky dolutegraviru v populaci s použitím údajů od dospělých pacientů nakažených HIV-1 ukázala, že věk neměl klinicky významný účinek na expozici dolutegraviru.

Farmakokinetické údaje dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu u osob starších 65 let jsou omezené.

### Pediatrická populace

Farmakokinetika dolutegraviru u 10 již dříve antiretrovirotiky léčených dospívajících nakažených HIV-1 (12 až 17 let) ukazuje, že podání 50 mg dolutegraviru jednou denně vede k expozici podobné expozici pozorované u dospělých, kteří dostávali dolutegravir 50 mg jednou denně.

Pro dospívající dostávající denní dávku 600 mg abakaviru a 300 mg lamivudinu jsou dostupné omezené údaje. Farmakokinetické parametry jsou srovnatelné s parametry hlášenými u dospělých.

### Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivé přípravky

Není prokázáno, že obecný polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivé přípravky mění farmakokinetiku dolutegraviru klinicky významným způsobem. V metaanalýze používající farmakogenomové vzorky získané v klinických studiích u zdravých dobrovolníků měli jedinci s UGT1A1 (n = 7) s genotypem nasvědčujícím špatnému metabolismu dolutegraviru o 32 % nižší clearance dolutegraviru a o 46 % vyšší AUC ve srovnání s jedinci s genotypem spojeným s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 (n = 41).

### Pohlaví

Farmakokinetické analýzy v populaci s použitím souhrnných farmakokinetických údajů ze studií fáze IIb a fáze III u dospělých neukázaly žádný klinicky významný vliv pohlaví na expozici dolutegraviru. Neexistuje důkaz, že by kvůli vlivu pohlaví na farmakokinetické parametry byla nutná úprava dávky u dolutegraviru, abakaviru nebo lamivudinu.

### Rasa

Farmakokinetické analýzy v populaci s použitím souhrnných farmakokinetických údajů ze studií fáze IIb a fáze III u dospělých neukázaly žádný klinicky významný vliv rasy na expozici dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po podání jedné perorální dávky Japoncům se jeví podobně parametrům pozorovaným u západních (amerických) jedinců. Neexistuje důkaz, že by kvůli vlivu rasy na farmakokinetické parametry byla nutná úprava dávky u dolutegraviru, abakaviru nebo lamivudinu.

### Současná infekce hepatitidou B nebo C

Farmakokinetické analýzy v populaci ukazují, že současná nákaza virem hepatitidy C nemá klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru. U jedinců současně nakažených hepatitidou B jsou dostupné omezené farmakokinetické údaje (viz bod 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou dostupné žádné údaje o vlivu kombinace dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu na zvířata s výjimkou *in vivo* negativního mikronukleárního testu u potkanů, který hodnotil vliv kombinace abakaviru a lamivudinu.

#### Mutagenita a kancerogenita

Dolutegravir nebyl mutagenní nebo klastogenní při použití *in vitro* testu na bakteriích a savcích buněčných kulturách a *in vivo* mikronukleárního testu na hlodavcích.

Ani abakavir ani lamivudin nebyly mutagenní v bakteriálních testech, ale konzistentně s jinými nukleosidovými analogy inhibují replikaci buněčné DNA v *in vitro* savcích testech jako je stanovení myšího lymfomu. Výsledky *in vivo* mikronukleového testu s abakavirem a lamivudinem v kombinaci u potkanů byly negativní.

Lamivudin nevykázal genotoxickou aktivitu v *in vivo* studiích. Abakavir ve vysokých testovaných koncentracích má jak *in vitro*, tak *in vivo* slabý potenciál k poškození chromozomů.

Kancerogenní potenciál kombinace dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu nebyl testován. Dolutegravir nebyl kancerogenní v dlouhodobých studiích u myší a potkanů. Perorálně podávaný lamivudin v dlouhodobých studiích na kancerogenitu u potkanů a u myší nevykázal kancerogenní potenciál. Studie na kancerogenitu perorálně podávaného abakaviru u myší a potkanů ukázaly zvýšený výskyt maligních a nonmaligních tumorů. U obou druhů se vyskytly maligní nádory na předkožce glans penis samečků a u samic v oblasti klitoris, u potkaních samečků ve štítné žláze a u samic v játrech, močovém měchýři, lymfatických uzlinách a v podkoží.

Většina z těchto nádorů se vyskytla při podávání nejvyšších dávek abakaviru 330 mg/kg/den myším a 600 mg/kg/den potkanům. Výjimkou byl nádor předkožky, který se vyskytl u myší při dávce 110 mg/kg. Systémová expozice beznádorovou hladinou u myší a potkanů byla ekvivalentní trojnásobku a sedminásobku expozice u lidí v průběhu léčby. Zatímco klinický význam těchto zjištění není známý, tyto údaje naznačují, že možný klinický přínos převažuje nad rizikem kancerogenity u člověka.

#### Toxicita po opakovaném podávání

Vliv prodloužené denní léčby vysokými dávkami dolutegraviru byl hodnocen ve studiích toxicity s opakovanými perorálními dávkami u potkanů (až do 26 týdnů) a u opic (až do 38 týdnů). Primárním vlivem dolutegraviru byla gastrointestinální intolerance nebo podráždění u potkanů a opic v dávkách, které odpovídaly systémové expozici přibližně 38, resp. 1,5násobku 50mg klinické expozice u člověka stanovené na základě AUC. Vzhledem k tomu, že gastrointestinální (GI) intolerance je pravděpodobně způsobena lokálním podáním léčivého přípravku, vhodnými determinanty bezpečnosti pokrývajícími tuto toxicitu jsou mg/kg nebo mg/m<sup>2</sup>. GI intolerance u opic se vyskytla při 30násobku ekvivalentní dávky u člověka v mg/kg (na základě 50kg osoby) a při 11násobku ekvivalentní dávky u člověka v mg/m<sup>2</sup> pro celkovou denní klinickou dávku 50 mg.

U abakaviru bylo v toxikologických studiích prokázáno, že zvyšuje hmotnost jater u potkanů a opic. Klinický význam tohoto nálezu není znám. V klinických studiích nebyly zjištěny známky toho, že by abakavir byl hepatotoxický. U člověka nebyla také pozorována autoindukce metabolismu abakaviru ani indukce metabolismu jiných v játrech metabolizovaných léčivých přípravků.



Na myších a potkaních srdcích byla pozorována mírná myokardiální degenerace po podávání abakaviru po dobu dvou let. Systémová expozice byla srovnatelná se 7 až 21násobkem předpokládané systémové expozice u člověka. Klinická závažnost tohoto nálezu není stanovena.

### Reprodukční toxikologie

Ve studiích reprodukční toxicity se prokázal průnik dolutegraviru, lamivudinu a abakaviru placentou.

Perorální podání dolutegraviru březím potkanům v dávkách do 1 000 mg/kg v 6. až 17. dni březosti nezpůsobilo maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (50násobek 50mg expozice u člověka založené na AUC, je-li podán v kombinaci s abakavirem a lamivudinem).

Perorální podání dolutegraviru březím králíkům v dávkách do 1 000 mg/kg v 6. až 18. dni březosti nezpůsobilo vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (0,74násobek 50mg expozice u člověka založené na AUC, je-li podán v kombinaci s abakavirem a lamivudinem). U králíků byla pozorována maternální toxicita (snížení příjmu potravy, nedostatečná/žádná stolice/moč, snížení přírůstku tělesné hmotnosti) při 1 000 mg/kg (0,74násobek 50mg expozice u člověka založené na AUC, je-li podán v kombinaci s abakavirem a lamivudinem).

Lamivudin ve studiích na zvířatech nebyl teratogenní, ale u králíků se při relativně nízkých systémových expozicích srovnatelných se systémovými expozičními úrovněmi dosahovanými u lidí projevil vzestup časné embryonální letality. U potkanů nebyl podobný efekt pozorován ani při velmi vysoké systémové expozici.

U abakaviru byla zjištěna embryonální a fetální toxicita u potkanů, nikoli však u králíků. Tyto nálezy zahrnovaly sníženou fetální tělesnou hmotnost, fetální edém a vzestup odchylek/malformací skeletu, časných intrauterinních úmrtí a mrtvě narozených. Na základě této embryofetální toxicity nelze učinit závěr o teratogenním potenciálu abakaviru.

Studie fertility u potkanů prokázaly, že abakavir a lamivudin nemají vliv na samčí ani samičí fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol (E421)

Mikrokrystalická celulóza

Povidon K 29-32

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry 85F90057 purpurová obsahující:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý

Makrogol

Mastek

Černý oxid železitý

Červený oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku pevně uzavřenu. Neodstraňujte vysoušedlo.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvičky z HDPE (polyetylen s vysokou hustotou) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s polyetylenovým páskem zajišťujícím originalitu balení. Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet a vysoušedlo.

Vícečetné balení obsahuje 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet. Jedno balení 30 potahovaných tablet obsahuje vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. září 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÝ/ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÝ/ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

nebo

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Ul.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

### • Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

### • Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### • Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby všichni lékaři, u nichž se očekává, že budou předepisovat Triumeq, dostali souhrn informací pro odborné zdravotnické pracovníky obsahující následující:

- Souhrn údajů o přípravku;
- Edukační materiály pro odborné zdravotnické pracovníky o ABC (abakaviru) HSR.

**Klíčové prvky v edukačním materiálu** pro zvýšení porozumění a pochopení ABC HSR a pro rozšíření informací již uvedených v SPC:

### **1. Diagnóza hypersenzitivní reakce na abakavir**

**Hlavními příznaky spojenými s ABC HSR** jsou horečka (~ 80 %), vyrážka (~ 70 %), gastrointestinální symptomy (> 50 %), jako je nauzea, bolest břicha, zvracení a průjem, celková malátnost, únava a bolest hlavy (~ 50 %), a další symptomy (~ 30 %), jako jsou respirační, mukozální a muskuloskeletální symptomy.

**Na základě výše uvedeného je pacientům doporučeno, aby neprodleně vyhledali lékaře, aby bylo možné určit, jestli mají ukončit užívání abakaviru, pokud:**

- se u nich vyskytne kožní vyrážka NEBO
- se u nich vyskytne 1 nebo více symptomů z alespoň 2 následujících skupin:
  - horečka;
  - dušnost, bolest v krku nebo kašel;
  - nauzea nebo zvracení nebo průjem nebo bolest břicha;
  - extrémní únava nebo bolest nebo celkový pocit nemoci.

### **2. Farmakogenetické testování**

Alela HLA-B\*5701 je jediným identifikovaným farmakogenetickým markerem konzistentně spojeným s klinickou diagnózou ABC HSR. Avšak někteří pacienti se suspektní hypersenzitivní reakcí na abakavir nemusí být nositeli alely HLA-B\*5701.

Před zahájením léčby abakavirem mají lékaři provést screening HLA-B\*5701. Stav HLA-B\*5701 je před zahájením léčby nutno vždy dokumentovat a vysvětlit pacientovi. Klinická diagnóza suspektní hypersenzitivity na ABC zůstává základem pro klinické rozhodování. HLA-B\*5701 screening rizika hypersenzitivity na ABC nemá u osob užívajících abakavir nikdy nahradit patřičnou klinickou pozornost a péči o pacienta. Pokud nemůže být hypersenzitivita na abakavir vyloučena na klinickém základě, má být léčba ABC trvale ukončena a nemá se znovu zahájit bez ohledu na výsledky HLA-B\*5701 screeningu. Screening se doporučuje také před novým zahájením léčby abakavirem u pacientů s neznámým stavem HLA-B\*5701, kteří dříve abakavir snášeli.

### **3. Léčba hypersenzitivní reakce na ABC**

Bez ohledu na stav HLA-B\*5701 musejí pacienti, u nichž je diagnostikována hypersenzitivní reakce, okamžitě ukončit léčbu abakavirem. Symptomy se mohou objevit kdykoli během léčby ABC, ale obvykle se vyskytnou během prvních 6 týdnů léčby. Odložené ukončení léčby abakavirem po nástupu hypersenzitivity může vést k okamžitým a život ohrožujícím reakcím. Po ukončení podávání abakaviru je nutno symptomy reakce léčit podle místních standardních postupů. Opětovné zahájení léčby může vést k rychlejší a závažnější reakci, která může být fatální. Z tohoto důvodu je opětovné zahájení léčby kontraindikováno.

### **4. Případové studie hypersenzitivity**

Edukační materiály obsahují 3 modelové případové studie ukazující různé klinické scénáře a léčebné postupy.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO LAHVIČKU (POUZE JEDNOTLIVÁ BALENÍ)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety  
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje  
dolutegravirum 50 mg (jako dolutegravirum natriicum),  
abacavirum 600 mg (jako abacaviri sulfas),  
lamivudinum 300 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Odtrhněte přiloženou Výstražnou průkazku, která obsahuje důležité informace o bezpečnosti.

UPOZORNĚNÍ

V případě podezření na vznik příznaků hypersenzitivní reakce, IHNED zavolejte svému lékaři.

Zde vytáhněte (s přiloženou Výstražnou průkazkou)

#### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku pevně uzavřenu. Neodstraňujte vysoušedlo.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/940/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Triumeq

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO LAHVIČKU (VÍCEČETNÉ BALENÍ – S BLUEBOXEM)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety  
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje  
dolutegravirum 50 mg (jako dolutegravirum natriicum),  
abacavirum 600 mg (jako abacaviri sulfas),  
lamivudinum 300 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ! V případě podezření na vznik příznaků hypersenzitivní reakce, IHNED zavolejte svému lékaři.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku pevně uzavřenu. Neodstraňujte vysoušedlo.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/940/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Triumeq

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

### STŘEDNÍ KRABÍČKA (BEZ BLUEBOXU – SLOŽKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety  
dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje  
dolutegravirum 50 mg (jako dolutegravirum natriicum),  
abacavirum 600 mg (jako abacaviri sulfas),  
lamivudinum 300 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Odtrhněte přiloženou Výstražnou průkazku, která obsahuje důležité informace o bezpečnosti.

##### UPOZORNĚNÍ

V případě podezření na vznik příznaků hypersenzitivní reakce, IHNED zavolejte svému lékaři.

Zde vytáhněte (s přiloženou Výstražnou průkazkou)

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku pevně uzavřenu. Neodstraňujte vysoušedlo.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/940/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Triumeq

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK NA LAHVIČKU

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje  
dolutegravirum 50 mg (jako dolutegravirum natriicum),  
abacavirum 600 mg (jako abacaviri sulfas),  
lamivudinum 300 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku pevně uzavřenu. Neodstraňujte vysoušedlo.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

## VÝSTRAŽNÁ PRŮKAZKA PRO PACIENTA PRO TABLETY TRIUMEQ

### 1. STRANA

**DŮLEŽITÉ – VÝSTRAŽNÁ PRŮKAZKA PRO PACIENTA  
Triumeq (dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum), tablety  
Mějte tuto průkazku stále u sebe**

Jelikož Triumeq obsahuje abakavir, může se u některých pacientů, kteří ho užívají, vyvinout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce), která při pokračujícím užívání přípravku Triumeq **může ohrozit život**. **NEPRODLENĚ ZAVOLEJTE SVÉMU LÉKAŘI a zeptejte se ho, zda máte přestat užívat přípravek Triumeq, pokud by se:**

- 1) **objevila kožní vyrážka, NEBO**
- 2) **objevil jeden nebo více příznaků z alespoň DVOU následujících skupin:**
  - horečka,
  - dušnost (dechové obtíže), bolest v krku nebo kašel,
  - pocit na zvracení nebo zvracení nebo průjem nebo bolest břicha,
  - silná únava nebo bolestivost nebo celkový pocit nemoci.

Jestliže jste v minulosti kvůli takové reakci přestal(a) užívat přípravek Triumeq, **NESMÍTE přípravek Triumeq** nebo jakýkoli léčivý přípravek obsahující abakavir už **NIKDY ZNOVU UŽÍT**, protože by u Vás mohlo **během několika hodin** dojít k poklesu krevního tlaku ohrožujícímu život nebo k úmrtí.

(viz druhá strana)

### 2. STRANA

Domníváte-li se, že máte hypersenzitivní reakci na přípravek Triumeq, vyhledejte neprodleně svého lékaře. Na následujícím řádku vyplňte jméno a telefon svého lékaře.

Lékař:..... Telefon:.....

**Není-li lékař k zastížení, musíte si neodkladně vyžádat radu jiného lékaře (např. na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice).**

Pro všeobecné informace o přípravku Triumeq kontaktujte: .



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety dolutegravirum/abacavirum/lamivudinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Triumeq a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Triumeq užívat
3. Jak se Triumeq užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Triumeq uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Triumeq a k čemu se používá**

Triumeq je léčivý přípravek, který obsahuje 3 léčivé látky užívané k léčbě infekce HIV: abakavir, lamivudin a dolutegravir. Abakavir a lamivudin patří do skupiny antiretrovirotik zvané *nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)* a dolutegravir patří do skupiny antiretrovirotik zvané *inhibitory integrázy (INI)*.

Triumeq se užívá k **léčbě infekce HIV (virus lidské imunodeficiency)** u dospělých a dětí starších než 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg.

Před předepsáním přípravku Triumeq Vás lékař pošle na vyšetření, kterým se zjistí, zda jste nosičem speciálního typu genu, který se jmenuje HLA-B\*5701. Triumeq nemají užívat pacienti, u nichž je známo, že jsou nositeli genu HLA-B\*5701. Pacienti s tímto genem mají při užívání přípravku Triumeq vysoké riziko vývoje závažné hypersenzitivní (alergické) reakce (viz „Hypersenzitivní reakce“ v bodu 4).

Triumeq nevyлéčí infekci HIV úplně, sníží však množství viru v těle a udržuje ho na nízké úrovni. Rovněž zvyšuje počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou druhem bílých krvinek, které jsou důležité v boji proti infekci.

Ne všichni pacienti reagují na léčbu přípravkem Triumeq stejným způsobem. Lékař bude sledovat účinnost Vaší léčby.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Triumeq užívat**

##### **Neužívejte Triumeq:**

- jestliže jste **alergický(á)** na dolutegravir, abakavir (nebo jiný léčivý přípravek obsahující abakavir) nebo lamivudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).  
**Pozorně si přečtěte všechny informace o hypersenzitivních reakcích v bodu 4.**
- jestliže užíváte léčivý přípravek obsahující **dofetilid** (k léčbě srdečních potíží).

→ Pokud se domníváte, že se Vás cokoli z toho týká, poraďte se s lékařem.

## Upozornění a opatření

### DŮLEŽITÉ – hypersenzitivní reakce

**Triumeq obsahuje abakavir a dolutegravir.** Obě tyto léčivé látky mohou způsobit závažnou alergickou reakci známou jako hypersenzitivní reakce, která u osob pokračujících v užívání léčivých přípravků s obsahem abakaviru může být život ohrožující.

**Musíte si pečlivě přečíst všechny informace v odstavci „Hypersenzitivní reakce“ v bodu 4.**

Balení přípravku Triumeq obsahuje **Výstražnou průkazku**, která Vám i zdravotnickým pracovníkům připomene hypersenzitivitu. **Odtrhněte tuto průkazku a mějte ji stále u sebe.**

U některých pacientů užívajících Triumeq nebo jiné kombinované léčivé přípravky určené pro léčbu infekce virem HIV existuje větší riziko vzniku závažných nežádoucích účinků než u jiných. Musíte si být vědom(a) zvýšeného rizika, pokud:

- Trpíte středně závažným nebo závažným onemocněním jater.
- Trpíte **onemocněním jater**, včetně hepatitidy B nebo C (virový zánět jater typu B nebo C). Trpíte-li hepatitidou B, nepřestávejte Triumeq užívat bez porady s lékařem, neboť existuje možnost opětovného vzplanutí hepatitidy.
- Máte problémy s ledvinami.
- **Informujte svého lékaře, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká dříve, než začnete Triumeq užívat.** Je možné, že budete muset během užívání tohoto přípravku častěji navštěvovat lékaře za účelem kontroly Vašeho zdravotního stavu a podstupovat vyšetření zahrnující krevní testy. Více informací viz bod 4.

#### Hypersenzitivní reakce na abakavir

I u pacientů, kteří nejsou nositeli genu HLA-B\*5701, se může vyvinout **hypersenzitivní reakce** (závažná alergická reakce).

→ **Přečtěte si pečlivě informace o hypersenzitivních reakcích v bodu 4 této příbalové informace.**

#### Riziko srdečního infarktu

Možnost, že podávání abakaviru zvyšuje riziko výskytu srdečního infarktu, nelze vyloučit.

→ **Informujte svého lékaře**, jestliže máte potíže se srdcem, kouříte nebo trpíte onemocněním, které zvyšuje riziko srdečního onemocnění, jako je vysoký krevní tlak a diabetes (cukrovka). Užívání přípravku Triumeq nepřerušujte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

#### Sledujte důležité příznaky

U některých pacientů užívajících léčiva proti infekci virem HIV dochází k rozvoji dalších onemocnění, která mohou být závažná. Ta zahrnují:

- příznaky infekce a zánětu,
- bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi.

Je zapotřebí, abyste byl(a) informován(a), jakým důležitým známkám onemocnění a příznakům máte během léčby přípravkem Triumeq věnovat pozornost.

→ **Přečtěte si informace v odstavci „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodu 4 této příbalové informace.**

#### Chraňte ostatní osoby před nákazou virem HIV

Infekce virem HIV se přenáší sexuálním kontaktem s někým, kdo je virem infikován nebo přenosem krve, ve které je přítomen virus HIV (např. při používání společných injekčních jehel). I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poraďte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

## Děti

Tento léčivý přípravek není určen dětem mladším než 12 let. Užívání přípravku Triumeq u dětí mladších než 12 let nebylo dosud studováno.

### **Další léčivé přípravky a Triumeq**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a jiných léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Neužívejte Triumeq s následujícím léčivým přípravkem:

- dofetilid, užívaný k léčbě srdečních problémů.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit, jak Triumeq účinkuje, nebo mohou zvýšit pravděpodobnost nežádoucích účinků. Triumeq může také ovlivnit, jak účinkují některé jiné léčivé přípravky.

**Oznamte svému lékaři**, pokud užíváte jakýkoli z léčivých přípravků uvedených v *následujícím seznamu*:

- Metformin, k léčbě **diabetu** (cukrovky).
- Léčivé přípravky zvané **antacida**, k léčbě **špatného zažívání** nebo **pálení žáhy**. **Neužívejte antacidum** během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití (*viz také bod 3*).
- Doplnky vápníku, doplňky železa a multivitaminy. **Neužívejte doplňky vápníku, doplňky železa nebo multivitaminy** během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití (*viz také bod 3*).
- Emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin nebo tipranavir/ritonavir, užívané k léčbě **infekce HIV**.
- Léčivé přípravky (většinou tekuté) obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně.
- Jiné léčivé přípravky obsahující lamivudin, které se užívají k léčbě **infekce HIV** nebo **infekce hepatitidou B (zánět jater typu B)**.
- Kladrubin, užívaný k léčbě tzv. **vlasatobuněčné leukemie**.
- Rifampicin, užívaný k léčbě tuberkulózy (TBC) a dalších **bakteriálních infekcí**.
- Trimethoprim/sulfamethoxazol, antibiotikum užívané k léčbě **bakteriálních infekcí**.
- Fenytoin a fenobarbital, užívané k léčbě **epilepsie**.
- Oxkarbazepin a karbamazepin, užívané k léčbě **epilepsie** a **bipolární poruchy**.
- **Třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě **deprese**.
- **Methadon**, užívaný jako **náhrada heroínu**. Abakavir zvyšuje míru vylučování methadonu z těla. Užíváte-li methadon, budou u Vás pravidelně sledovány abstinenční příznaky. Možná bude třeba změnit dávku methadonu.

→ **Informujte svého lékaře nebo lékárníka**, pokud užíváte cokoli z výše uvedeného. Lékař může rozhodnout o úpravě dávky nebo o potřebě dalších kontrol.

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět,

→ **porad'te se se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek užívat, o rizicích a přínosech užívání přípravku Triumeq.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Triumeq, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

### **Kojení**

**Ženy infikované virem HIV nesmějí kojit**, protože infekce HIV může být přenesena mateřským mlékem na dítě.

Malé množství složek přípravku Triumeq může také přecházet do mateřského mléka.

Pokud již kojíte nebo uvažujete o tom, že začnete kojit:

→ **Porad'te se neprodleně se svým lékařem**.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

**Triumeq může způsobovat závratě** a mít další nežádoucí účinky, které snižují Vaši pozornost.

→ **Neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje**, pokud si nejste jistý(á), že Vaše pozornost není ovlivněna.

### **3. Jak se Triumeq užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

– **Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně.**

Spolkněte tabletu a zapijte ji tekutinou. Triumeq lze užívat s jídlem nebo nalačno.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

Děti a dospívající ve věku mezi 12 a 17 lety a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg mohou užívat dávku pro dospělé, tj. jednu tabletu jednou denně.

**Neužívejte antacidum** během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití. Další léčivé přípravky, které snižují kyselost, jako je ranitidin a omeprazol, lze užívat v tutéž dobu jako Triumeq.

→ Porad'te se s lékařem o užívání antacid spolu s přípravkem Triumeq.

**Neužívejte doplněk vápníku nebo železa** během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití.

→ Porad'te se s lékařem o užívání doplňků vápníku, doplňků železa nebo multivitaminů spolu s přípravkem Triumeq.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Triumeq, než jste měl(a)**

Užijete-li příliš mnoho tablet přípravku Triumeq, **poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem**. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Triumeq.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Triumeq**

Vynecháte-li dávku, užíjte ji, jakmile si vzpomenete. Je-li však následující dávka plánována během 4 hodin, vynechejte zmeškanou dávku a užíjte následující dávku v obvyklém čase. Poté pokračujte v léčbě jako dříve.

→ **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat Triumeq**

Jestliže jste z jakéhokoli důvodu přestal(a) užívat Triumeq – zejména pokud si myslíte, že máte nežádoucí účinky nebo máte další onemocnění:

**Porad'te se s lékařem před novým zahájením užívání.** Lékař zkontroluje, zda Vaše příznaky byly spojeny s hypersenzitivní reakcí. Pokud si lékař myslí, že mohly souviset s hypersenzitivní reakcí, **bude Vám řečeno, že již nikdy nesmíte užívat Triumeq ani žádný jiný léčivý přípravek s obsahem abakaviru nebo dolutegraviru.** Je důležité, abyste se touto radou řídil(a).

Doporučí-li Vám lékař, že můžete Triumeq znovu začít užívat, může Vás požádat, abyste první dávky užil(a) v prostředí, kde bude v případě potřeby rychle dostupná lékařská péče.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé nežádoucí účinky byly způsobeny přípravkem Triumeq nebo jinými léčivými přípravky, které souběžně užíváte, nebo vlastním onemocněním HIV. **Proto je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.**

I u pacientů, kteří nemají gen HLA-B\*5701, se může vyvinout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce) popsaná v této příbalové informaci pod názvem „Hypersenzitivní reakce“. **Je velmi důležité, abyste si informaci o této závažné reakci přečetl(a) a porozuměl(a) jí.**

**Stejně jako nežádoucí účinky přípravku Triumeq shrnuté níže,** mohou se v průběhu kombinované léčby infekce virem HIV rozvinout i další zdravotní potíže.

Je důležité, abyste si přečetla(a) informace uvedené v tomto bodě příbalové informace s názvem „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“.

### **Hypersenzitivní reakce**

Triumeq obsahuje abakavir a dolutegravir. Obě tyto léčivé látky mohou způsobit závažnou alergickou reakci zvanou hypersenzitivní reakce.

Tyto hypersenzitivní reakce byly pozorovány častěji u osob užívajících léčivé přípravky obsahující abakavir.

### **Kdo je náchylnější k rozvoji těchto reakcí?**

U kteréhokoli pacienta, který užívá přípravek Triumeq, se může rozvinout hypersenzitivní reakce, která může být život ohrožující, pokud se v užívání přípravku Triumeq pokračuje.

Je pravděpodobnější, že se tato reakce vyvine, pokud máte gen HLA-B\*5701 (avšak tato reakce se může objevit, i když tento gen nemáte). Před zahájením léčby přípravkem Triumeq byste měl(a) být na přítomnost tohoto genu testován(a). Pokud víte, že tento typ genu máte, informujte o tom svého lékaře.

Asi u 3 až 4 osob z každých 100 pacientů léčených abakavirem v klinické studii, kteří neměli gen HLA-B\*5701, se hypersenzitivní reakce vyvinula.

### **Jaké jsou příznaky?**

Nejčastějšími příznaky jsou:

**horečka** (vysoká teplota) a **kožní vyrážka**.

Dalšími častými příznaky jsou:

**pocit na zvracení** (nauzea), zvracení, průjem, bolesti břicha a silná únava.

Další příznaky zahrnují:

bolesti kloubů nebo svalů, otok hrdla, dušnost, bolest v krku, kašel, občas bolest hlavy, zánět spojivek (*konjunktivitida*), vředy v ústní dutině, nízký krevní tlak, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou.

### **Kdy se tyto reakce objeví?**

Hypersenzitivní reakce se může vyskytnout kdykoli v průběhu léčby přípravkem Triumeq, obvykle se však objeví v prvních 6 týdnech užívání.

### **Neprodleně zavolejte svého lékaře:**

- 1) **pokud se u Vás objevila kožní vyrážka, NEBO**
- 2) **pokud se u Vás objevil jeden nebo více příznaků z alespoň DVOU následujících skupin:**
  - **horečka,**
  - **dušnost (dechové obtíže), bolest v krku nebo kašel,**
  - **pocit na zvracení nebo zvracení, průjem nebo bolesti břicha,**
  - **silná únava nebo bolesti nebo celkový pocit nemoci.**

**Lékař Vám může doporučit, abyste přestal(a) Triumeq užívat.**

### **Jestliže jste přestal(a) Triumeq užívat**

Jestliže jste přestal(a) Triumeq užívat z důvodu hypersenzitivní reakce, **NESMÍTE Triumeq ani žádný jiný léčivý přípravek obsahující abakavir UŽ NIKDY ZNOVU UŽÍT**. Pokud to uděláte, během hodin by u Vás mohlo dojít k výraznému poklesu krevního tlaku, což by mohlo vést až k úmrtí. Nikdy také nesmíte začít znovu užívat přípravky s obsahem dolutegraviru.

Pokud jste v minulosti z jakéhokoli důvodu přestal(a) užívat Triumeq - zejména pokud jste tak učinil(a) v domnění, že máte nežádoucí účinky, nebo kvůli nějakému jinému onemocnění,

**porad'te se se svým lékařem dříve, než znovu začnete Triumeq užívat.** Lékař zkontroluje, zda Vaše příznaky měly souvislost s hypersenzitivní reakcí. V případě, že lékař zjistí, že příznaky mohly souviset, **budete poučen(a), že již nikdy nesmíte přípravek Triumeq ani žádný jiný přípravek obsahující abakavir užívat.** Můžete být také poučen(a), že nesmíte již nikdy užívat jiné léčivé přípravky s obsahem dolutegraviru. Je důležité tato doporučení dodržovat.

Občas se hypersenzitivní reakce vyvinuly i u osob, které znovu začaly užívat přípravky s obsahem abakaviru, ale před ukončením užívání měly pouze jeden příznak uvedený na Výstražné průkazce.

Velmi vzácně se u pacientů, kteří užívali léčivé přípravky obsahující abakavir v minulosti bez jakýchkoli příznaků hypersenzitivity, vyvinula hypersenzitivní reakce, když znovu začali užívat tyto přípravky.

Pokud lékař usoudí, že můžete Triumeq znovu začít užívat, může Vás požádat, abyste první dávky tohoto přípravku užil(a) v místě, kde bude v případě potřeby snadno a rychle dostupná lékařská péče.

Jste-li na Triumeq hypersenzitivní, vraťte všechny své nevyužívané tablety přípravku Triumeq do lékárny k likvidaci. Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Balení přípravku Triumeq obsahuje **Výstražnou průkazku**, která Vám i zdravotnickým pracovníkům připomene hypersenzitivitu. **Odtrhněte tuto průkazku a mějte ji stále u sebe.**

### **Velmi časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **více než 1 z 10 osob:**

- bolest hlavy,
- průjem,
- pocit na zvracení (*nauzea*),
- obtíže se spánkem (*insomnie*),
- nedostatek energie (únava).

### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **až 1 z 10 osob:**

- hypersenzitivní reakce (viz „Hypersenzitivní reakce“ výše v tomto bodu),
- ztráta chuti k jídlu,
- vyrážka,
- svědění (*pruritus*),
- zvracení,
- bolest břicha,
- špatný pocit v břiše,
- zažívací obtíže,
- plynatost (*flatulence*),
- závratě,
- nenormální sny,
- noční můry,
- deprese (pocit hlubokého smutku a neschopnosti),

- úzkost,
- únava,
- horečka (*zvýšená teplota*),
- kašel,
- podrážděný nos nebo výtok z nosu,
- vypadávání vlasů,
- bolest svalů a nepohodlí,
- bolest kloubů,
- pocit slabosti,
- celkový pocit nemoci.

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- zvýšení hladiny jaterních enzymů.

#### **Méně časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **až 1 ze 100 osob**:

- zánět jater (*hepatitida*),
- sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování (zejména u pacientů, kteří měli dříve deprese nebo mentální problémy).

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- snížený počet buněk účastnicích se srážení krve (*trombocytopenie*),
- nízký počet červených krvinek (*anemie*) nebo bílých krvinek (*neutropenie*),
- zvýšená hladina cukru (glukosy) v krvi,
- zvýšení triacylglycerolů (druh tuků) v krvi.

#### **Vzácné nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **až 1 z 1 000 osob**:

- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*),
- rozpad svalové tkáně,
- selhání jater (příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma nebo neobvykle tmavou moč).

Vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- zvýšení enzymu zvaného *amyláza*.

#### **Velmi vzácné nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **až 1 z 10 000 osob**:

- necitlivost, brnění kůže (mravenčení),
- pocit slabosti v končetinách,
- kožní vyrážka, která může mít podobu puchýřů a vypadat jako malé terčiky (tmavá skvrna ve středu obklopená bledší plochou s tmavým kruhem po okraji) (*erythema multiforme*),
- rozsáhlá kožní vyrážka s puchýři a olupující se kůží, obzvláště v okolí úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevens-Johnsonův syndrom*) a závažnější forma této kožní vyrážky, při které dochází k olupování kůže na více než 30 % tělesného povrchu (*tzv. toxická epidermální nekrolýza*);
- laktátová acidóza (vzestup kyseliny mléčné v krvi).

Vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- porucha funkce kostní dřeně spočívající v neschopnosti produkovat nové červené krvinky (*čistá aplazie červené krevní řady*).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků,

→ **sdělte to svému lékaři**. To zahrnuje i nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.



## Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV

Kombinovaná léčba, jako je Triumeq, může způsobovat další zdravotní potíže, které se mohou objevit v průběhu léčby infekce virem HIV.

### Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilou infekcí virem HIV nebo AIDS mají slabý imunitní systém a mohou se u nich s větší pravděpodobností vyvinout závažné infekce (*oportunní infekce*). Takové infekce mohou být „skryté“ a před zahájením léčby nerozeznané slabým imunitním systémem. Po zahájení léčby se imunitní systém stává silnějším a může začít proti infekcím bojovat, což může způsobit příznaky infekce nebo zánětu. Příznaky obvykle zahrnují **horečku** a něco z následujících:

- bolest hlavy,
- bolest žaludku,
- obtíže s dýcháním,

Ve vzácných případech, kdy imunitní systém zesílí, může také napadnout zdravou tělní tkáň (*autoimunitní poruchy*). Příznaky autoimunitních poruch se mohou vyvinout mnoho měsíců po zahájení léčby HIV infekce. Příznaky zahrnují:

- palpitace (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce) nebo třes,
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyblivost),
- slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu.

**Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky infekce a zánětu** nebo pokud zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků,

→ **sdělte to okamžitě svému lékaři.** Neužívejte další léčivé přípravky proti infekci dříve, než se poradíte se svým lékařem.

### Bolesti kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáně odumírají z důvodu nedostatku cévního zásobení kostí. S větší pravděpodobností se toto onemocnění objeví u osob:

- pokud užívají kombinovanou léčbu již po delší dobu,
- pokud rovněž užívají protizánětlivé léky nazývané kortikosteroidy,
- pokud konzumují alkohol,
- pokud je jejich imunitní systém velmi slabý,
- pokud mají nadváhu.

### Příznaky osteonekrózy jsou:

- ztuhlost kloubů,
- bolesti (zvláště v oblasti kyčlí, kolen a ramen),
- obtíže s pohybem.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků,

→ **sdělte to svému lékaři.**

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Triumeq uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte lahvičku pevně uzavřenu. Neodstraňujte vysoušedlo.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Triumeq obsahuje

- Léčivými látkami jsou dolutegravirum, abacavirum a lamivudinum. Jedna tableta obsahuje dolutegravirum natricum ekvivalentní dolutegravirum 50 mg, abacavirum 600 mg (jako abacaviri sulfas) a lamivudinum 300 mg.
- Dalšími složkami jsou mannitol (E421), mikrokrystalická celulóza, povidon K 29-32, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát. Potahová soustava Opadry 85F90057 purpurová (obsahující částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol, mastek, černý oxid železitý, červený oxid železitý).

### Jak Triumeq vypadá a co obsahuje toto balení

Triumeq potahované tablety jsou nachové bikonvexní oválné tablety s vyraženým „572 Tri“ na jedné straně. Potahované tablety jsou dodávány v lahvičkách obsahujících 30 tablet.

Lahvička obsahuje vysoušedlo pro snížení vlhkosti. Po otevření lahvičky ponechejte vysoušedlo v lahvičce, neodstraňujte jej.

Je také dostupné vícečetné balení obsahující 90 potahovaných tablet (3 balení po 30 potahovaných tabletách).

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Nizozemsko

### Výrobce

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

NEBO

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Ul.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### 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](mailto:dk-info@gsk.com)**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH

Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

[viiv.med.info@viihealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viihealthcare.com)**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: + 372 6676 900

estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.

Tel: + 34 902 051 260

[es-ci@viihealthcare.com](mailto:es-ci@viihealthcare.com)**France**

ViiV Healthcare SAS

Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69

[Infomed@viihealthcare.com](mailto:Infomed@viihealthcare.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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited

Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0)30 6986060

[contact-nl@viihealthcare.com](mailto:contact-nl@viihealthcare.com)**Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA

Tel: + 351 21 094 08 01

[viiv.fi.pt@viihealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viihealthcare.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

recepacia.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: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.**

#### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.