

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli), 600 mg abakavirja (v obliki sulfata) in 300 mg lamivudina.

Za celotni seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Vijolične, bikonveksne, ovalne filmsko obložene tablete, velikosti približno 22 x 11 mm, z vtisnjeno oznako '572 Tr1' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Triumeq je indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starejših od 12 let, ki tehtajo vsaj 40 kg, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo abakavir, je pri vsakem bolniku, okuženim z virusom HIV, treba opraviti presejalni test za prisotnost alela HLA-B*5701, ne glede na rasno poreklo (glejte poglavje 4.4). Abakavirja se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so potrjeni nosilci alela HLA-B*5701.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora predpisati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (ki tehtajo vsaj 40 kg)

Priporočeni odmerek zdravila Triumeq za odrasle in mladostnike je ena tableta enkrat dnevno.

Zdravilo Triumeq se ne sme dajati odraslim ali mladostnikom, ki tehtajo manj kot 40 kg, saj gre za tableto s fiksnim odmerkom, ki se ga ne da zmanjševati.

Zdravilo Triumeq je tableta s fiksnim odmerkom, zato se ga ne sme predpisovati bolnikom, pri katerih je potrebno prilagajanje odmerka. V primeru indikacije za ukinitvev ali prilagoditev odmerka ene izmed učinkovin so na voljo ločena zdravila z dolutegravirjem, abakavirjem ali lamivudinom. V takšnih primerih mora zdravnik upoštevati navodila za uporabo posameznih zdravil.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Triumeq, ga mora vzeti čimprej, pod pogojem, da v naslednjih 4 urah ne vzame že naslednjega odmerka. Če je čas do naslednjega odmerka do 4 ure, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po ustaljenem urniku.

Starejši

Na voljo so omejeni podatki o uporabi dolutegravirja, abakavirja in lamivudina pri bolnikih, starih 65 let ali več. Ni dokazov, da bi starejši bolniki potrebovali drugačen odmerek kot mlajši odrasli bolniki (glejte poglavje 5.2). Zaradi starostnih sprememb, npr. zmanjšane delovanja ledvic in sprememb hematoloških parametrov, pa se pri tej starostni skupini priporoča posebna previdnost.

Okvara ledvic

Zdravila Triumeq ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni kliničnih podatkov, zato uporaba zdravila Triumeq ni priporočljiva, razen če je nujno potrebna. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6) je potreben skrben nadzor, vključno z nadziranjem plazemske vrednosti abakavirja, če je to izvedljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Triumeq pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Triumeq se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Glejte poglavji 4.4 in 4.8.

Sočasna uporaba z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati organskega kationskega prenašalca (OCT) 2, vključno, vendar ne izključno s fampridinom (ki je znan tudi kot dalfampridin; glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Prenašanje virusa HIV

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.8)

Tako abakavir kot dolutegravir povezujejo s tveganjem za pojav preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8), ki imajo nekatere skupne značilnosti, kot so zvišana telesna temperatura in/ali izpuščaj z drugimi simptomi, ki kažejo na prizadetost več organov. Klinično ni mogoče ugotoviti ali bi reakcijo pri zdravilu Triumeq povzročil abakavir ali dolutegravir. Pogosteje so opazili preobčutljivostne reakcije na abakavir, od katerih so bile nekatere življenjsko ogrožujoče in v redkih

primerih usodne, če niso bile ustrezno obravnavane. Pri bolnikih s pozitivnim testom za prisotnost alela HLA-B*5701 je tveganje za pojav preobčutljivostne reakcije na abakavir visoko. Vendar pa o manj pogostih preobčutljivostnih reakcijah za abakavir poročajo tudi pri bolnikih, ki niso nosilci tega alela.

Zato je treba vselej upoštevati naslednje:

- pred uvedbo terapije je treba vedno dokumentirati status HLA-B*5701.
- Zdravila Triumeq se nikoli ne sme uvesti pri bolnikih s pozitivnim statusom HLA-B*5701 kot tudi ne pri bolnikih z negativnim statusom HLA-B*5701, pri katerih se je ob predhodnem zdravljenju z zdravilom, ki je vsebovalo abakavir, pojavil sum na preobčutljivostno reakcijo na abakavir.
- **Zdravilo Triumeq je treba nemudoma ukiniti**, kljub odsotnosti alela HLA-B*5701, če obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo. Odlašanje z ukinitvijo zdravljenja z zdravilom Triumeq ob pojavu preobčutljivosti lahko ima za posledico nenadno in življenjsko nevarno alergijsko reakcijo. Potrebno je spremljati klinično stanje, vključno z jetrnimi aminotransferazami in bilirubinom.
- Po ukinitvi zdravljenja z zdravilom Triumeq zaradi suma na preobčutljivostno reakcijo se **zdravljenja z zdravilom Triumeq ali katerim koli drugim zdravilom, ki vsebuje abakavir ali dolutegravir, ne sme nikoli več ponovno uvesti.**
- Ponovna uvedba zdravil, ki vsebujejo abakavir, po tem, ko se je pojavil sum na preobčutljivostno reakcijo na abakavir, lahko že v nekaj urah povzroči takojšnjo povrnitev simptomov. Ta ponovitev je navadno še hujša kot ob prvem pojavu in lahko povzroči smrtno nevarno hipotenzijo in smrt.
- Da bi se izognili ponovni uporabi abakavirja in dolutegravirja, je treba bolnikom, pri katerih se je pojavil sum na preobčutljivostno reakcijo, naročiti, da preostale tablete zdravila Triumeq zavržejo.

Klinični opis preobčutljivostnih reakcij

V kliničnih študijah poročajo o preobčutljivostnih reakcijah pri <1% bolnikov, zdravljenih z dolutegravirjem, za katere so bili značilni izpuščaji, sistemski pojavi, včasih pa tudi motnje v delovanju organov, vključno s hudimi jetrnimi reakcijami.

Preobčutljivostne reakcije na abakavir so bile dobro opredeljene v kliničnih študijah in študijah po pridobitvi dovoljenja za promet. Simptomi so se običajno pojavili v prvih šestih tednih (mediana časa do pojava je 11 dni) po začetku zdravljenja z abakavirjem, **čeprav se te reakcije lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem.**

Skoraj vse preobčutljivostne reakcije na abakavir vključujejo tudi povišano telesno temperaturo in/ali izpuščaji. Drugi znaki in simptomi, ki so jih opazili v sklopu preobčutljivostnih reakcij na abakavir in so podrobno opisani v poglavju 4.8 (Opis izbranih neželenih učinkov), vključujejo respiratorne in gastrointestinalne simptome. Pomembno je, da se zaradi takih simptomov **lahko preobčutljivost zamenja za respiratorno bolezen (pljučnica, bronhitis, vnetje žrela) ali gastroenteritis.** Simptomi, povezani s to preobčutljivostno reakcijo, se pri nadaljevanju terapije poslabšajo in **so lahko življenjsko ogrožujoči.** Ti simptomi po prekinitvi zdravljenja z abakavirjem običajno izzvenijo.

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so prenehali jemati abakavir zaradi drugih razlogov in ne zaradi simptomov preobčutljivostne reakcije, pojavile življenjsko nevarne reakcije že v nekaj urah po ponovni uvedbi zdravljenja z abakavirjem (glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov). Pri takih bolnikih je treba ponovno uvedbo abakavirja izvesti v pogojih, kjer je zdravniška pomoč takoj

na voljo.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Bolezni jeter

Varnosti in učinkovitosti zdravila Triumeq pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi motnjami v delovanju jeter niso dokazali. Pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro uporaba zdravila Triumeq ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter in jih je treba spremljati v skladu s standardno prakso. Če pride pri teh bolnikih do poslabšanja bolezni jeter, je treba upoštevati možnost prekinitve ali ukinitve zdravljenja.

Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke, povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

Zdravilo Triumeq vsebuje lamivudin, ki deluje proti hepatitisu B. Abakavir in dolutegravir nimata tega učinka. Monoterapija z lamivudinom na splošno ne velja za ustrezno zdravljenje hepatitisa B, ker je tveganje za razvoj odpornosti hepatitisa B visoko. Če se zdravilo Triumeq uporablja pri bolnikih, ki so sočasno okuženi tudi s hepatitisom B, je običajno treba uporabiti še dodatno protivirusno zdravilo. Sklicevati se je treba na smernice zdravljenja.

Če se pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom B, zdravljenje z zdravilom Triumeq prekine, je priporočljivo periodično spremljati tako teste delovanja jeter kot tudi označevalce replikacije virusa HBV, saj lahko ukinitvev lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART-combination antiretroviral therapy) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resne klinične zaplete ali poslabšanje simptomov. Običajno so se takšne reakcije pojavile v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami ter s *Pneumocystis jiroveci* povzročena pljučnica (pogosto omenjena kot PCP). Vse vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je to potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Zvišane biokemijske vrednosti jetrnih testov, značilne za sindrom imunske rekonstitucije, so ob začetku terapije z dolutegravirjem opazili pri nekaterih bolnikih, okuženih tudi z virusom hepatitisa B in/ali C. Pri bolnikih, ki so obenem okuženi tudi s hepatitisom B in/ali C, je priporočljivo spremljati biokemijske vrednosti jetrnih testov. (Glejte 'Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C' v začetku tega poglavja in tudi poglavje 4.8).

Moteno delovanje mitohondrijev po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti neželeni učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo pozneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno vedenje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Miokardni infarkt

Opazovalne študije so pokazale povezavo med miokardnim infarktom in jemanjem abakavirja. Bolniki, ki so bili vključeni v študijo, so večinoma že imeli izkušnje s protiretrovirusnimi zdravili. Podatki iz kliničnih študij so pokazali omejeno število miokardnih infarktov, kar ne more izključiti majhnega povečanja tveganja. V celoti dostopni podatki iz opazovalnih skupin in randomiziranih študij kažejo nekaj neskladnosti in ne morejo niti potrditi niti ovreči vzročne povezave med zdravljenjem z abakavirjem in tveganjem za miokardni infarkt. Do sedaj ni ugotovljen biološki mehanizem, ki bi pojasnil morebitno povečanje tveganja. Pri predpisovanju zdravila Triumeq si je treba prizadevati za zmanjšanje vseh prilagodljivih dejavnikov tveganja (npr. kajenja, hipertenzije in hiperlipidemije).

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, difosfonatov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da Triumeq ali katera koli druga protiretrovirusna terapija ne ozdravi okužbe s HIV in da se lahko pri njih vseeno pojavijo oportunistične okužbe in drugi s HIV povezani zapleti. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem boleznih, povezanih s HIV.

Odpornost na zdravilo

Ker je priporočeni odmerek dolutegravirja pri bolnikih z odpornostjo na zaviralce integraze 50 mg dvakrat dnevno, uporaba zdravila Triumeq pri bolnikih z odpornostjo na zdravila iz skupine zaviralcev integraze ni priporočljiva.

Interakcije zdravil

Ker je priporočeni odmerek dolutegravirja med sočasno uporabo z etravirinom (brez okrepljenih zaviralcev proteaz), efavirenzom, nevirapinom, rifampicinom tipranavirjem/ritonavirjem, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom in šentjanževko 50 mg dvakrat na dan, se uporaba zdravila Triumeq pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila, ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Triumeq se ne sme dajati sočasno z antacidi, ki vsebujejo polivalentne katione. Zdravilo Triumeq je priporočljivo vzeti 2 uri pred ali 6 ur po uporabi teh zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Triumeq je priporočljivo vzeti 2 uri pred ali 6 ur po uporabi dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij (glejte poglavje 4.5).

Dolutegravir je povečal koncentracijo metformina. Na začetku in na koncu sočasne uporabe dolutegravirja z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije (glejte poglavje 4.5). Metformin se izloča skozi ledvice, zato je med sočasnim zdravljenjem z dolutegravirjem pomembno kontrolirati delovanje ledvic. Ta kombinacija lahko pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (stadij 3a, očistek kreatinina 45-59 ml/min) poveča tveganje za laktacidozo, zato je priporočljiva previdnost. Potreben je temeljit razmislek o zmanjšanju odmerka metformina. Kombinacija lamivudina s kladribinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Triumeq se ne sme jemati s katerim koli drugim zdravilom, ki vsebuje dolutegravir, abakavir, lamivudin ali emtricitabin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Triumeq vsebuje dolutegravir, abakavir in lamivudin, zato je katera koli interakcija, povezana s posamezno učinkovino, relevantna tudi za zdravilo Triumeq. Ni pričakovati, da bi prišlo do klinično pomembnih interakcij med dolutegravirjem, abakavirjem in lamivudinom.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko dolutegravirja, abakavirja in lamivudina

Dolutegravir se izloča predvsem s presnovo preko uridindifosfat-glukuronoziltransferazo (UGT) 1A1. Dolutegravir je tudi substrat UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP). Sočasno jemanje zdravila Triumeq in drugih zdravil, ki zavirajo UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP 3A4 in/ali P-gp, lahko zato poveča plazemske koncentracije dolutegravirja. Zdravila, ki inducirajo te encime ali prenašalce, lahko znižajo plazemske koncentracije dolutegravirja in zmanjšajo njegov terapevtski učinek (glejte Preglednico 1).

Določeni antacidi zmanjšujejo absorpcijo dolutegravirja (glejte Preglednico 1).

Abakavir se presnavlja z UGT (UGT2B7) in alkoholno dehidrogenazo; sočasna uporaba induktorjev (npr. rifampicina, karbamazepina in fenitoina) ali zaviralcev (npr. valprojske kisline) encimov UGT ali s sestavinami, ki se izločajo z alkoholno dehidrogenazo, lahko spremeni izpostavljenost abakavirju.

Lamivudin se odstrani skozi ledvice. Aktivno ledvično izločanje lamivudina v urinu posreduje OCT2 ter prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE-2K). Trimetoprim (zaviralec teh prenašalcev zdravil) poveča koncentracijo lamivudina v plazmi, vendar posledično povečanje ni bilo klinično pomembno (glejte preglednico 1). Dolutegravir je zaviralec OCT2 in MATE1, vendar pa je navzkrižna analiza pokazala, da so bile ravni lamivudina ob sočasnem jemanju dolutegravirja ali brez njega podobne, kar kaže na to, da dolutegravir ne vpliva na izpostavljenost lamivudinu *in vivo*.

Lamivudin je tudi substrat prenašalca jetrnega privzema OCT1. Ker ima odstranjevanje preko jeter pri očistku lamivudina manjšo vlogo, ni verjetno, da bi bila medsebojna delovanja zdravil zaradi zavrtja OCT1 klinično pomembna.

Čeprav sta abakavir in lamivudin *in vitro* substrata BCRP in P-gp, glede na njuno veliko absolutno biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2) ni verjetno, da bi zavrtje teh efluksnih prenašalcev klinično pomembno vplivalo na koncentracijo abakavirja ali lamivudina.

Učinki dolutegravirja, abakavirja in lamivudina na farmakokinetiko drugih zdravil

Dolutegravir *in vivo* ne vpliva na midazolam, testni substrat za CYP3A4. Na podlagi *in vivo* in/ali *in vitro* podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati glavnih encimov ali prenašalcev, kot so CYP3A4, CYP2C9 in P-gp (za več informacij glejte poglavje 5.2).

In vitro je dolutegravir zaviral prenašalce OCT2 in MATE1 v ledvicah. *In vivo* so pri bolnikih opazili 10-14% zmanjšanje očistka kreatinina (sekretorna frakcija je odvisna od prenosa OCT2 in MATE1). *In vivo* lahko dolutegravir zviša plazemske koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OCT2 in/ali MATE1 (npr. fampridin, znan tudi kot dalfampridin, metformin) (glejte Preglednico 1).

In vitro je dolutegravir zaviral privzem organskih anionskih prenašalcev (OAT)1 in OAT3 v ledvicah. Zaradi pomanjkanja učinka na farmakokinetiko OAT substrata tenofovirja *in vivo* zaviranje OAT1 *in vivo* ni verjetno. Zaviranja OAT3 *in vivo* niso raziskovali. Dolutegravir lahko poviša plazemske koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OAT3.

In vitro je abakavir zaviral MATE1; klinične posledice tega niso znane.

In vitro je lamivudin zaviral OCT1 in OCT2; klinične posledice tega niso znane.

Ugotovljene in hipotetične interakcije z izbranimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v Preglednici 1.

Preglednica interakcij

Interakcije med dolutegravirjem, abakavirjem, lamivudinom in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v Preglednici 1 (zvečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”, površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa kot “AUC”, maksimalna zabeležena koncentracija kot “C_{max}”, koncentracija na koncu odmernega intervala pa kot “C_τ”). Preglednice ne gre jemati, kot da je izčrpna, je pa reprezentativna za preučevane skupine.

Preglednica 1: Interakcije

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Geometrijsko povprečje spremembe (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Protiretrovirusna zdravila		
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz /dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% etravirin ↔	Etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz je zmanjšal koncentracijo dolutegravirja v plazmi. Ker je priporočeni odmerek dolutegravirja za bolnike, ki jemljejo etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz, 50 mg

	(indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	dvakrat na dan, zdravila Triumeq ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo etravirin brez sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja, darunavirja/ritonavirja ali lopinavirja/ritonavirja (glejte v preglednici spodaj).
lopinavir+ritonavir+etravirin/ dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % lopinavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
darunavir+ritonavir+etravirin/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % darunavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
efavirenz/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% efavirenz ↔ (retrospektivne kontrole) (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Ker je pri sočasnem dajanju z efavirenzom odmerek dolutegravirja 50 mg dvakrat dnevno, se sočasna uporaba efavirenta z zdravilom Triumeq ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
nevirapin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (Ni raziskano; zaradi indukcije se pričakuje podobno zmanjšanje izpostavljenosti kot pri efavirentu)	Sočasne uporabe z nevirapinom, ki lahko zniža plazemsko koncentracijo dolutegravirja zaradi indukcije encimov, niso raziskovali. Učinek nevirapina na izpostavljenost dolutegravirju je verjetno podoben ali manjši od učinka efavirenta. Ker je pri sočasnem dajanju z nevirapinom odmerek dolutegravirja 50 mg dvakrat dnevno, se sočasna uporaba nevirapina z zdravilom Triumeq ne priporoča.
rilpivirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% rilpivirin ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTIs)</i>		
tenofovir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1%	Kadar se zdravilo Triumeq uporablja v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci

emtricitabin, didanozin, stavudin in zidovudin	C_{max} ↓ 3% $C\tau$ ↓ 8% tenofovir ↔ Interakcije niso preučevali.	reverzne transkriptaze prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravila Triumeq ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, ker sta tako lamivudin (v zdravilu Triumeq) kot tudi emtricitabin analoga citidina (tj. tveganje za znotrajcelične interakcije, (glejte poglavje 4.4)).
<i>Zaviralci proteaze</i>		
atazanavir/dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% $C\tau$ ↑ 180% atazanavir ↔ (retrospektivne kontrole) (inhibicija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
atazanavir + ritonavir /dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% $C\tau$ ↑ 121% atazanavir ↔ ritonavir ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% $C\tau$ ↓ 76% tipranavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Ker je pri sočasnem dajanju s tipranavirjem/ritonavirjem odmerki dolutegravirja 50 mg dvakrat dnevno, se sočasna uporaba tipranavirja/ritonavirja z zdravilom Triumeq ne priporoča.
fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% $C\tau$ ↓ 49% fosamprenavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir znižuje koncentracije dolutegravirja, vendar pa po omejenih podatkih v študijah 3. faze ni zmanjšal (njegove) učinkovitosti. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
lopinavir+ritonavir/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

lopinavir + ritonavir/ abakavir	lopinavir ↔ ritonavir ↔ abakavir AUC ↓ 32 %	
darunavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% darunavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Druga protivirusna zdravila		
daklatasvir/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % daklatasvir ↔	Daklatasvir ni klinično pomembno spremenil koncentracije dolutegravirja v plazmi. Dolutegravir ni spremenil koncentracije daklatasvirja v plazmi. Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Protimikrobna zdravila		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg enkrat na dan 5 dni/enkratni odmerek 300 mg).	Interakcije niso preučevali. lamivudin: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (zavrtje organskega kationskega prenašalca)	Odmerka zdravila Triumeq ni potrebno prilagajati, razen če ima bolnik okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).
Protimikobakterijska zdravila		
rifampicin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Ker je pri sočasnem dajanju z rifampicinom odmerek dolutegravirja 50 mg dvakrat dnevno, se sočasna uporaba rifampicina z zdravilom Triumeq ne priporoča.
rifabutin	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Antikonvulzivi		
karbamazepin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 %	Ker je priporočeni odmerek dolutegravirja med sočasno uporabo s karbamazepinom 50 mg dvakrat na dan,

	$C_{\tau} \downarrow 73 \%$	zdravila Triumeq ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo karbamazepin.
fenobarbital/dolutegravir fenitoin/dolutegravir okskarbazepin/dolutegravir	dolutegravir↓ (ni raziskano; pričakovano zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A, pričakovati je mogoče podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom)	Ker je priporočeni odmerek dolutegravirja med sočasno uporabo s temi induktorji presnove 50 mg dvakrat na dan, zdravila Triumeq ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo te induktorje presnove.
Antihistaminiki (antagonisti histaminskih receptorjev H2)		
ranitidin	Interakcije niso preučevali. Klinično pomembna interakcija ni verjetna.	Prilagajanje odmerjanja ni potrebno.
cimetidin	Interakcije niso preučevali. Klinično pomembna interakcija ni verjetna.	Prilagajanje odmerjanja ni potrebno.
Citotoksična zdravila		
kladribin/lamivudin	Interakcije niso preučevali. <i>In vitro</i> lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina in tako ustvarja možno tveganje za izgubo učinkovitosti kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Nekatere klinične ugotovitve potrjujejo tudi možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom.	Sočasna uporaba zdravila Triumeq in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
Opioidi		
metadon/abakavir (40 do 90 mg enkrat na dan, 14 dni/enkratni odmerek 600 mg, nato 600 mg dvakrat na dan 14 dni)	abakavir: AUC ↔ $C_{\max} \downarrow 35\%$ metadon: CL/F ↑22%	Pri večini bolnikov prilagoditev odmerka metadona verjetno ni potrebna; občasno se lahko zahteva retitracija metadona.
Retinoidi		

retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)	Interakcije niso preučevali. Možna interakcija zaradi skupne poti izločanja preko alkoholne dehidrogenaze (komponenta abakavirja)	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
Razno		
<i>Alkohol</i>		
etanol/dolutegravir etanol/lamivudin etanol/abakavir (0,7 g/kg enkratni odmerek/600 mg enkratni odmerek)	Interakcije niso preučevali. (Zavrtje alkoholne dehidrogenaze) abakavir: AUC ↑ 41% etanol: AUC ↔	Prilagajanje odmerjanja ni potrebno.
Raztopina sorbitola (3,2 g , 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkratni odmerek lamivudina 300 mg peroralne raztopine lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Triumeq z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.
<i>Zaviralci kalijevih kanalčkov</i>		
fampridin (znan tudi kot dalfampridin)/dolutegravir	fampridin ↑	Sočasna uporaba z dolutegravirjem lahko potencialno povzroči napade zaradi povečane plazemske koncentracije fampridina preko zaviranja prenašalca OCT2; sočasna uporaba ni bila preučevana. Sočasna uporaba fampridina z zdravilom Triumeq je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antacidi in dodatki</i>		
magnezij antacidi, ki vsebujejo aluminij/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	Antacide, ki vsebujejo magnezij/aluminij, je treba vzeti s precejšnjim časovnim zamikom (minimalno 2 uri po ali 6 ur pred aplikacijo zdravila Triumeq).
kalcijevi dodatki/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)	Dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij je treba vzeti s precejšnjim časovnim zamikom (minimalno 2 uri po ali 6 ur pred jemanjem zdravila Triumeq).

železovi dodatki/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Tvorí kompleks s polivalentnimi ioni)	
multivitaminski pripravki (ki vsebujejo kalcij, železo in magnezij)/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikosteroidi</i>		
prednizon	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Antidiabetiki</i>		
metformin/dolutegravir	metformin ↑ dolutegravir ↔ Med sočasno uporabo s 50 mg dolutegravirja enkrat na dan: metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Med sočasno uporabo s 50 mg dolutegravirja dvakrat na dan: metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Na začetku in na koncu sočasne uporabe dolutegravirja z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba v primeru sočasne uporabe z dolutegravirjem razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, ker imajo bolniki z zmerno okvaro ledvic zaradi večje koncentracije metformina večje tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).
<i>Zeliščni pripravki</i>		
šentjanževka/dolutegravir	dolutegravir ↓ (ni raziskano; pričakovano zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A, pričakovati je mogoče podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom)	Ker je priporočeni odmerek dolutegravirja med sočasno uporabo s šentjanževko 50 mg dvakrat na dan, uporaba zdravila Triumeq ni priporočljiva.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) in norelgestromin (NGMN) /dolutegravir	Učinek dolutegravirja: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Učinek dolutegravirja: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir ni imel farmakodinamičnega učinka na luteinizirajoči hormon (LH), folitropin (FSH) in progesteron. Pri sočasni uporabi z zdravilom Triumeq prilagajanje odmerka peroralnih kontraceptivov ni potrebno.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati glede morebitnega tveganja za okvare nevralne cevi zaradi dolutegravirja (učinkovina zdravila Triumeq, glejte spodaj), vključno s presojo o učinkovitih metodah kontracepcije.

Če pacientka načrtuje nosečnost, se je treba z njo pogovoriti o prednostih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Triumeq.

Nosečnost

Izkušnje iz študije spremljanja izidov rojstev v Bocvani pri ljudeh so pokazale majhno povečanje pojava okvar nevralne cevi; 7 primerov med 3.591 porodi (0,19 %; 95 % IZ 0,09 %, 0,40 %) mater, ki so v času spočetja prejemale zdravila z dolutegravirjem, v primerjavi z 21 primeri med 19.361 porodi (0,11 %; 95 % IZ 0,07 %, 0,17 %) žensk, ki v času spočetja niso prejemale dolutegravirja.

Incidenca okvar nevralne cevi pri splošni populaciji je od 0,5 primera do 1 primer na 1.000 živorojenih otrok (0,05 %-0,1 %). Do večine okvar nevralne cevi pride v prvih štirih tednih razvoja zarodka po spočetju (približno 6 tednov po zadnji mesečni krvavitvi). Če je v času jemanja zdravila Triumeq potrjena nosečnost v prvem trimesečju, se je treba s pacientko pogovoriti o koristih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Triumeq v primerjavi s preходом na drugo protiretrovirusno zdravljenje, upoštevajoč gestacijsko starost in kritično obdobje razvoja okvar nevralne cevi.

Preučevani podatki iz protiretrovirusnega registra nosečnosti (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) pri več kot 600 ženskah, ki so bile izpostavljene dolutegravirju med nosečnostjo, ne kažejo na povečanje tveganja za hude prirojene napake, a so trenutno nezadostni za obravnavo tveganja za okvare nevralne cevi.

V študijah toksičnosti za razmnoževanje pri živalih z dolutegravirjem niso bili ugotovljeni negativni učinki na razvoj, vključno z okvarami nevralne cevi (glejte poglavje 5.3). Dokazano je bilo, da dolutegravir pri živalih prehaja skozi placento.

Več kot 1.000 primerov izpostavljenosti dolutegravirju v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ne navaja dokazov o povečanem tveganju za toksičnost za plod/novorojenčka. Zdravilo Triumeq se lahko uporablja v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, če pričakovana korist upravičuje morebitno tveganje za plod.

Glede lamivudina velika količina podatkov (več kot 5200 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju) ne kaže malformacijske toksičnosti. Zmerna količina podatkov (več kot 1200 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju) ne kaže malformacijske toksičnosti za abakavir.

Abakavir in lamivudin lahko zavirata replikacijo celične DNK, abakavir pa se je v študijah na živalskih modelih izkazal za karcinogenega (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Moteno delovanje mitohondrijev

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se dolutegravir pri človeku izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki na živalih kažejo, da se dolutegravir izloča v mleko. Pri doječih podganah, ki so dobile enkratno peroralno odmerko 50 mg/kg 10 dni po kotitvi, so bile ugotovljene koncentracije dolutegravirja v mleku značilno višje od tistih v krvi.

Abakavir in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan. Abakavir se izloča v materino mleko tudi pri človeku.

Glede na podatke pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, je koncentracija lamivudina v serumu dojenčkov mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhna (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjša do nezaznavne ravni, ko dojenček doseže 24 tednov starosti. O varnosti abakavirja in lamivudina, uporabljenih pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo pod nobenim pogojem, da ne bi prišlo do prenosa virusa HIV.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu dolutegravirja, abakavirja ali lamivudina na moško ali žensko plodnost. Študije na živalih kažejo, da dolutegravir, abakavir ali lamivudin ne vplivajo na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je potrebno obvestiti, da so poročali o pojavu omotice med zdravljenjem z dolutegravirjem. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je potrebno upoštevati tako klinično stanje bolnika kot možne neželene učinke zdravila Triumeq.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med neželenimi učinki, ki so lahko ali so verjetno povezani z dolutegravirjem in abakavirjem/lamivudinom, poročila najpogosteje navajajo navzeo (12%), nespečnost (7%), omotico (6%) in glavobol (6%).

Številni neželeni učinki, ki so navedeni v spodnji preglednici, se pri bolnikih s preobčutljivostjo na abakavir pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, zvišana telesna temperatura, letargija, eksantem). Zato je potrebno pri bolnikih s katerim koli od teh simptomov skrbno presoditi, ali gre za preobčutljivost (glejte poglavje 4.4). Zelo redko so poročali o primerih multiformnega eritema, Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidemalne nekrolize, kjer preobčutljivosti za abakavir ni bilo mogoče izključiti. V takih primerih je treba zdravila, ki vsebujejo abakavir, trajno ukiniti.

Najresnejši neželeni učinek, verjetno povezan z zdravljenjem z dolutegravirjem in abakavirjem/lamivudinom, opažen pri posameznih bolnikih, je preobčutljivostna reakcija z

izpuščajem in hudo prizadetostjo jeter (glejte poglavje 4.4 in Opis izbranih neželenih učinkov v tem poglavju).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki bi po podatkih iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja lahko bili vsaj domnevno povezani z zdravljenjem s sestavinami zdravila Triumeq, so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti, v Preglednici 2 glede na prizadeti organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 2: Tabelarni povzetek neželenih učinkov, povezanih s kombinacijo dolutegravirja + abakavirja/lamivudina v analizi zbranih podatkov iz kliničnih preskušanj faze IIb do IIIb ali na podlagi izkušenj v obdobju trženja, ter neželenih učinkov zdravljenja z dolutegravirjem, abakavirjem in lamivudinom iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja ob sočasni uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Pogostnost (%)	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	
Občasni:	nevtropenija ¹ , anemija ¹ , trombocitopenija ¹
Zelo redki:	čista aplazija rdečih krvničk ¹
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	
Pogosti	preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)
Občasni:	sindrom imunske rekonstitucije (glejte poglavje 4.4)
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Pogosti:	anoreksija ¹
Občasni:	hipertrigliceridemija, hiperglikemija
Zelo redki:	laktacidoza ¹
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
Zelo pogosti:	nespečnost
Pogosti:	nenormalne sanje, depresija, anksioznost ¹ , nočne more in motnje spanja
Občasni:	samomorilne misli ali poskus samomora (zlasti pri bolnikih z že obstoječo anamnezo depresije ali psihiatričnih bolezni)
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti:	glavobol
Pogosti:	omotica, zaspanost, letargija ¹
Zelo redki:	periferna nevropatija ¹ , parestezija ¹
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	
Pogosti:	kašelj ¹ , nosni simptomi ¹
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti:	navzea, driska

Pogosti:	bruhanje, vetrovi, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, abdominalna distenzija, nelagodje v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, prebavne motnje
Redki:	pankreatitis ¹
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Občasni:	hepatitis
Redki:	akutna odpoved jeter ¹
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Pogosti:	izpuščaj, srbenje, alopecija ¹
Zelo redki:	multiformni eritem ¹ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , toksična epidermalna nekroliza ¹
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Pogosti:	bolečine v sklepih ¹ , mišične motnje ¹ (vključno z mialgijo ¹)
Redki:	rabdomioliza ¹
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	astenija, zvišana telesna temperatura ¹ , splošno slabo počutje ¹
<i>Preiskave:</i>	
Pogosti:	povišane vrednosti CPK, povišane vrednosti ALT/AST
Redki:	povišane vrednosti amilaze ¹
¹ Ta neželeni učinek je bil ugotovljen v kliničnih študijah in na podlagi izkušenj v obdobju trženja za dolutegravir, abakavir ali lamivudin ob sočasni uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ali na podlagi izkušenj v obdobju trženja z zdravilom Triumeq.	

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne reakcije

Tako abakavir kot dolutegravir povezujejo s tveganjem za pojav preobčutljivostnih reakcij, ki pa so bile pogosteje opažene pri abakavirju. Preobčutljivostne reakcije, ki so jih opazili pri vsakem od teh zdravil (opisane v nadaljevanju), imajo nekatere skupne značilnosti, kot so zvišana telesna temperatura in/ali izpuščaj z drugimi simptomi, ki kažejo na prizadetost več organov. Čas do pojava je bil običajno 10-14 dni tako za reakcije, povezane z abakavirjem, kot tudi za tiste, povezane z dolutegravirjem, vendar pa se lahko reakcije na abakavir pojavijo kadar koli v času zdravljenja. Če se na podlagi kliničnih podatkov preobčutljivostne reakcije ne da izključiti, je treba terapijo z zdravilom Triumeq takoj ukiniti, zdravljenja s tem ali katerim koli drugim zdravilom, ki vsebujejo abakavir ali dolutegravir pa se ne sme nikoli ponovno uvesti. Za nadaljnje podrobnosti glede obravnave bolnikov v primeru suma na preobčutljivostno reakcijo za zdravilo Triumeq glejte poglavje 4.4.

Preobčutljivost na dolutegravir

Simptomi so vključevali izpuščaj, sistemske pojave, včasih pa tudi motnje v delovanju organov, vključno s hudimi jetrnimi reakcijami.

Preobčutljivost na abakavir

Znaki in simptomi te preobčutljivostne reakcije so opisani spodaj. Ugotovljeni so bili bodisi v kliničnih študijah ali v študijah v obdobju trženja zdravila. Tisti, o katerih poročajo pri najmanj 10% bolnikov s preobčutljivostno reakcijo, so v krepkem tisku.

Skoraj vsi bolniki, ki bodo razvili preobčutljivostne reakcije, bodo imeli v sklopu tega sindroma povišano telesno temperaturo in/ali izpuščaj (običajno makulopapularni ali urtikarijski), vendar pa so se pojavile tudi reakcije brez izpuščaja ali povišane telesne temperature. Drugi ključni simptomi vključujejo gastrointestinalne, respiratorne ali sistemske simptome, kot sta letargija in splošno slabo počutje.

<i>Koža</i>	izpuščaj (običajno makulopapularni ali urtikarijski)
<i>Prebavila</i>	navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu , razjede v ustih
<i>Dihala</i>	oteženo dihanje, kašelj , vneto grlo, respiratorni distresni sindrom pri odraslih, respiratorna odpoved
<i>Ostalo</i>	zvišana telesna temperatura, letargija, splošno slabo počutje , edem, limfadenopatija, padec krvnega tlaka, konjunktivitis, anafilaktični šok
<i>Nevrološke/psihiatrične motnje</i>	glavobol , parestezije
<i>Hematološke motnje</i>	limfopenija
<i>Jetra/trebušna slinavka</i>	povišane vrednosti testov delovanja jeter , odpoved jeter
<i>Mišično-skeletni pojavi</i>	mišične bolečine , redkeje mioliza, bolečine v sklepih, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze
<i>Urološke motnje</i>	zvišane vrednosti kreatinina, odpoved ledvic

Simptomi, povezani s to preobčutljivostno reakcijo, se z nadaljevanjem terapije poslabšujejo in so lahko smrtno nevarni, v redkih primerih pa so bili usodni.

Ponovna uvedba abakavirja po tem, ko se je pojavila preobčutljivostna reakcija na abakavir, že v nekaj urah povzroči takojšnjo vrnitev simptomov. Ta ponovitev preobčutljivostne reakcije je navadno hujša kot prvi pojav in lahko povzroči življenjsko nevaren padec krvnega tlaka in smrt. Podobne reakcije po ponovni uvedbi abakavirja so se redkeje pojavile tudi pri bolnikih z enim samim ključnim simptomom preobčutljivosti (glej zgoraj) pred ukinitvijo abakavirja, v zelo redkih primerih pa tudi pri bolnikih, pri katerih je bila brez predhodnih simptomov preobčutljivosti terapija uvedena ponovno (tj. pri bolnikih, za katere je predhodno veljalo, da prenašajo abakavir).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalno boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost primerov ni znana (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi CART hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali oportunistične okužbe z rezidualnimi patogeni. Poročali so tudi o pojavu avtoimunih bolezni, kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis, vendar pa je čas do pojava teh neželenih učinkov, ki ga navajajo v poročilih, precej različen, saj lahko pride do njih tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Spremembe v izvidih laboratorijskih biokemijskih preiskav

Zvišane vrednosti serumskega kreatinina so se pojavile v prvem tednu zdravljenja z dolutegravirjem in ostale nespremenjene skozi 96 tednov. V študiji SINGLE je bil povprečni odklon od izhodiščne vrednosti 12,6 $\mu\text{mol/L}$ zabeležen po 96 tednih zdravljenja. Te spremembe niso klinično pomembne, saj ne odražajo spremembe v hitrosti glomerulne filtracije.

Pri zdravljenju z dolutegravirjem so poročali tudi o asimptomatskem povišanju vrednosti kreatinofosfokinaze (CPK), predvsem v povezavi z vadbo.

Sočasna okužba s hepatitisom B ali C

V študijah faze III z dolutegravirjem so bolniki s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C smeli biti vključeni v študijo pod pogojem, da njihove izhodiščne vrednosti jetrnih testov niso presegle petkratne zgornje meje normale (ULN – upper limit of normal). Na splošno je bil varnostni profil pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali C, podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B ali C, čeprav so bile stopnje nepravilnosti AST in ALT v podskupini s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C v vseh terapevtskih skupinah višje.

Pediatrična populacija

Ni podatkov iz kliničnih študij o učinkih zdravila Triumeq pri pediatrični populaciji. Posamezne komponente so raziskovali pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Na podlagi omejenih razpoložljivih podatkov o uporabi dolutegravirja kot samostojne entitete v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami za zdravljenje mladostnikov (starih od 12 do 17 let) ni bilo nobenih dodatnih neželenih učinkov poleg tistih, ki so jih zabeležili pri odraslih.

Posamezna zdravila abakavirja in lamivudina so raziskovali posebej, in kot dvojno nukleozidno osnovo, v kombinaciji s protiretrovirusno terapijo za zdravljenje s HIV okuženimi pediatričnimi bolniki, ki predhodno še niso ali so že prejeli ART (razpoložljivi podatki o uporabi abakavirja in lamivudina pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, so omejeni). Pri tem niso opazili nobenih dodatnih vrst neželenih učinkov, poleg tistih, značilnih za odraslo populacijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po akutnem zaužitju prevelikega odmerka dolutegravirja, abakavirja ali lamivudina niso poročali o posebnih simptomih ali znakih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki.

Nadaljnja obravnava mora biti v skladu s kliničnimi indikacijami oziroma priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, če so na voljo. Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju zdravila Triumeq ni. V primeru zaužitja prevelikega odmerka je treba bolnikom dajati podporno terapijo in jih po potrebi ustrezno spremljati. Ker se lamivudin dializira, bi se za odpravljanje posledic zaužitja prevelikega odmerka lahko poslužili kontinuirane hemodialize, vendar pa to ni bilo raziskano. Ni znano, če je abakavir možno odstraniti s peritonealno dializo ali hemodializo. Ker se dolutegravir v veliki meri veže na plazemske proteine, se ga z dializo verjetno ne da bistveno odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije. Oznaka ATC: J05AR13

Mehanizem delovanja

Dolutegravir zavira integrazo HIV z vezavo na aktivno mesto integraze in blokira korak prenosa vgradnje sklopa retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je bistvenega pomena za replikacijski cikel HIV.

Abakavir in lamivudin sta močna selektivna zaviralca HIV-1 in HIV-2. Oba, tako abakavir kot lamivudin, se dosledno presnavljata z znotrajceličnimi kinazami v ustrezne 5'-trifosfate (TP), ki so aktivne oblike s podaljšano znotrajcelično razpolovno dobo, kar omogoča odmerjanje enkrat na dan (glejte poglavje 5.2). Lamivudin-TP (analog citidina) in karbovir-TP (aktivna trifosfatna oblika abakavirja, analog gvanozina) sta substrata za reverzno transkriptazo (RT) virusa HIV in tudi njena kompetitivna inhibitorja. Glavni način njunega protivirusnega delovanja pa je vključitev monofosfatne oblike v verigo virusne DNK, kar ima za posledico prekinitev verige. Abakavir in lamivudin trifosfat imata občutno manjšo afiniteto do DNK polimeraz gostiteljske celice.

Farmakodinamični učinki

Protivirusna aktivnost in vitro

Dolutegravir, abakavir in lamivudin dokazano zavirajo replikacijo laboratorijskih sevov in kliničnih izolatov HIV v številnih vrstah celic, vključno s transformiranimi linijami celic T, linijami pridobljenih iz monocitov/makrofagov ter v primarnih kulturah aktiviranih mononuklearnih celic (PMBCs) iz periferne krvi in monociti/makrofagi. Koncentracija učinkovine, potrebna za 50% učinek na replikacijo virusov (IC_{50} polovična maksimalna inhibitorna koncentracija), se je razlikovala glede na virus in tip gostiteljske celice.

Vrednost IC_{50} za dolutegravir pri različnih laboratorijskih sevih z uporabo PBMC je bila 0,5 nM, s celicami MT-4 pa so vrednosti segale od 0,7 do 2 nM. Podobne vrednosti IC_{50} so bile zabeležene pri kliničnih izolatih brez večjih razlik med podtipi; povprečna vrednost IC_{50} v panelu 24 izolatov HIV-1 podskupin A, B, C, D, E, F in G ter skupine O je bila 0,2 nM (razpon 0,02 – 2,14). Povprečna vrednost IC_{50} proti trem izolatom HIV-2 je bila 0,18 nM (razpon 0,09 – 0,61).

Povprečne vrednosti IC_{50} za abakavir proti laboratorijskim sevom HIV-1IIIIB in HIV-1HXB2 so segale od 1,4 do 5,8 μ M. Mediane ali povprečne vrednosti IC_{50} za lamivudin proti laboratorijskim sevom HIV-1 so segale od 0,007 do 2,3 μ M. Povprečne vrednosti IC_{50} proti laboratorijskim vrednostim HIV-2 (LAV2 in EHO) so segale od 1,57 do 7,5 μ M za abakavir in od 0,16 do 0,51 μ M za lamivudin.

Vrednosti IC_{50} za abakavir proti podtipom HIV-1 skupine M (A-G) so segale od 0,002 do 1,179 μM , proti skupini O od 0,022 do 1,21 μM in proti izolatom HIV-2 od 0,024 do 0,49 μM . Za lamivudin so v mononuklearnih celicah periferne krvi vrednosti IC_{50} proti podtipom HIV-1 (A-G) segale od 0,001 do 0,170 μM , proti skupini O od 0,030 do 0,160 μM in proti izolatom HIV-2 od 0,002 do 0,120 μM .

Izolati HIV-1 (CRF01_AE n = 12, CRF02_AG n = 12 in podtip C ali CRF_AC n = 13) 37 nezdravljenih bolnikov v Afriki in Aziji so bili občutljivi na abakavir (< 2,5-kratne spremembe IC_{50}) in lamivudin (< 3,0-kratne spremembe IC_{50}), razen 2 izolatov CRF02_AG z 2,9- in 3,4-kratno spremembo za abakavir. Izolati skupine O pri bolnikih, ki še niso dobivali protivirusnega zdravljenja, testirani za aktivnost lamivudina, so bili zelo občutljivi.

Kombinacija abakavirja in lamivudina je v celični kulturi delovala protivirusno proti izolatom podtipa ne-B in izolatom HIV-2 z enakovredno protivirusno aktivnostjo kot pri izolatih podtipa B.

Protivirusno delovanje v kombinaciji z drugimi protivirusnimi sredstvi

Pri testiranju dolutegravirja in drugih protivirusnih zdravil (preskušana zdravila: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir in raltegravir) niso opazili nobenih antagonističnih učinkov *in vitro*. Poleg tega ribavirin ni imel opaznega vpliva na delovanje dolutegravirja.

Kombinacija z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emitricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirjem, zalcitabinom ali zidovudinom, zaviralcem ne-nukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ali zaviralcem proteaze (PI) amprenavirjem ni imela antagonističnega učinka na protivirusno aktivnost abakavirja.

Pri testiranju lamivudina in drugih protivirusnih zdravil (abakavirja, didanozina, nevirapina, zalcitabina in zidovudina) *in vitro* niso opazili nobenih antagonističnih učinkov.

Vpliv humanega seruma

V 100% humanem serumu je bil povprečni zasuk aktivnost dolutegravirja 75-kratno, zaradi česar je bil prirejen zasuk proteina IC_{90} 0,064 $\mu g/ml$. Študije vezave na plazemske proteine *in vitro* kažejo, da se abakavir pri terapevtskih koncentracijah le v manjši ali zmerni meri (~49%) veže na humane plazemske proteine. V razponu terapevtskih odmerkov lamivudin kaže linearno farmakokinetiko in nizko vezavo na plazemske proteine (manj kot 36%).

Odpornost

Odpornost in vitro: (dolutegravir)

Za preučevanje razvoja odpornosti *in vitro* se uporablja zaporedni prehod. Kadar se pri prehodu skozi 112 dni upravlja laboratorijski sev HIV-1, se izbrane mutacije pojavljajo počasi, z zamenjavami na pozicijah S153Y in F. Te mutacije pri bolnikih, zdravljenih z dolutegravirjem v kliničnih študijah niso bile izbrane. Pri uporabi seva NL432 so bile izbrane mutacije E92Q (sprememba občutljivosti 3) in G193E (sprememba občutljivosti 3). Te mutacije so bile izbrane pri bolnikih s predhodno odpornostjo na raltegravir in zdravljenih z dolutegravirjem (navedene kot sekundarne mutacije za dolutegravir).

Pri nadaljnjih preskušanjih selekcije z uporabo kliničnih izolatov podtipa B so pri vseh petih izolatih opazili mutacijo R263K (po 20 tednih in naprej). Pri izolatih podtipa C (n=2) in A/G (n=2) je bila pri enem izolatku izbrana substitucija integraze R263K, pri dveh pa G118R. V kliničnem programu za osebe, ki so že prejemale ART ne pa tudi INI, so pri dveh posameznih bolnikih s podtipom B in podtipom C poročali o R263K, vendar brez vpliva na občutljivost na dolutegravir *in vitro*. G118R zmanjša občutljivost na dolutegravir pri točkovnih mutantih (sprememba občutljivosti 10), vendar ga niso opazili pri bolnikih, ki so prejemali dolutegravir v programu faze III.

Primarne mutacije za raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ne vplivajo na občutljivost dolutegravirja *in vitro* kot posamezne mutacije. Ko se mutacije, navedene kot sekundarne mutacije povezane z zaviralci integraze (za raltegravir/elvitegravir), v poskusih s točkovnimi mutanti dodajo primarnim mutacijam (razen pri Q148), občutljivost na dolutegravir ostaja enaka ali blizu ravni divjega fenotipa. V primeru virusov z mutacijo Q148 se povečevanje spremembe občutljivosti odraža kot število povečanja sekundarnih mutacij. Vpliv mutacij Q148 (H/R/K) je bil skladen tudi s poskusi prehajanja s točkovnimi mutanti *in vitro*. V zaporednem prehodu s sevom NL432, začenši s točkovnimi mutanti, ki vključujejo N155H ali E92Q, ni bilo opaziti nadaljnje selekcije odpornosti (sprememba občutljivosti nespremenjena, okoli 1). Nasprotno pa so pri začetku z mutanti, ki so vključevali mutacijo Q148H (sprememba občutljivosti 1), opazili vrsto sekundarnih mutacij s posledičnim porastom vrednosti spremembe občutljivosti >10. Klinično pomembna fenotipska presečna vrednost (sprememba občutljivosti proti virusu divjega tipa) ni bila določena; boljši napovedni dejavnik izida je bila genotipska odpornost.

Za določanje občutljivosti na dolutegravir so analizirali 705 na raltegravir odpornih izolatov bolnikov, ki so že prejeli raltegravir. Dolutegravir ima <10-kratne spremembe občutljivosti proti 94% od 705 kliničnih izolatov.

Odpornost in vivo: (dolutegravir)

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli dolutegravir + 2 NRTI v študijah faze IIb in faze III, niso opazili odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integras ali NRTI (n=876, spremljanje 48-96 tednov).

Pri bolnikih s predhodno neuspešnimi terapijami, ki pa še niso bili zdravljeni z zdravili iz skupine zaviralcev integras (študija SAILING), so substitucije zaviralcev integras opazili pri 4/354 bolnikov (spremljanje 48 tednov), zdravljenih z dolutegravirjem v kombinaciji z osnovno shemo (OS), ki jo je izbral raziskovalec. Od teh štirih sta dva preiskovanca imela edinstveno substitucijo integraze R263K, z maksimalno vrednostjo spremembe občutljivosti 1,93, en preiskovanec je imel polimorfno substitucijo integraze V151V/I z maksimalno vrednostjo spremembe občutljivosti 0,92, en preiskovanec pa je imel že obstoječe mutacije integraze in se predpostavlja, da je predhodno že dobival zdravila iz skupine zaviralcev integras ali je bil preko prenosa okužen z virusom, odpornim na integrazo. Mutacija R263K je bila tudi izbrana *in vitro* (glejte zgoraj).

Odpornost in vitro in in vivo: (abakavir in lamivudin)

Izolati virusa HIV-1 odporni na abakavir so bili izbrani *in vitro* in *in vivo*. Povezani so bili s specifičnimi genotipskimi spremembami kodonskega področja RT (kodoni M184V, K65R, L74V in Y115F). Med selekcijo za abakavir *in vitro* se je selekcija za mutacijo M184V pojavila prva in je povzročila 2-kratno povečanje IC₅₀ pod klinično presečno 4,5-kratno spremembo občutljivosti na abakavir. Nadaljnji prehodi v naraščajočih koncentracijah zdravila so povzročili selekcijo za dvojna RT-mutanta 65R/184V in 74V/184V ali trojni RT-mutant 74V/115Y/184V. Dve mutaciji sta povzročili 7- do 8-kratno spremembo občutljivosti na abakavir, za več kot 8-kratno spremembo občutljivosti pa so bile potrebne kombinacije treh mutacij.

Odpornost virusa HIV-1 na lamivudin vključuje nastanek M184I ali M184V aminokislinske spremembe blizu aktivnega mesta virusne RT. Ta različica se pojavi tako *in vitro* kot tudi pri z virusom HIV-1 okuženih bolnikih, ki so bili zdravljeni s protivirusnim zdravilom, ki je vsebovalo lamivudin. Mutanti M184V kažejo močno zmanjšano občutljivost na lamivudin in zmanjšano sposobnost virusne replikacije *in vitro*. M184V je povezan s približno 2-kratnim povečanjem odpornosti na abakavir, vendar ne povzroča klinične odpornosti na abakavir.

Izolati, odporni na abakavir, lahko kažejo tudi zmanjšano občutljivost na lamivudin. Kombinacija abakavirja/lamivudina je pokazala zmanjšano občutljivost na viruse s substitucijo K65R z ali brez substitucije M184V/I ter za viruse s substitucijo L74V in M184V/I.

Navzkrižna odpornost med dolutegravirjem ali abakavirjem ali lamivudinom in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin, npr. zaviralci proteaz (PI) ali nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI), je malo verjetna.

Vpliv na elektrokardiogram

Pri odmerkih, ki presegajo klinični odmerek dolutegravirja za približno 3-krat, ni bilo opaziti pomembnih vplivov na interval QTc. Podobnih študij, bodisi z abakavirjem bodisi z lamivudinom niso, izvajali.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Triumeq pri predhodno nezdravljenih osebah, okuženih z virusom HIV, temelji na analizi podatkov številnih preskušanj. Analize so obsegale dve randomizirani, mednarodni, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani študiji SINGLE (ING114467) in SPRING-2 (ING113086); mednarodno, odprto, z učinkovino nadzorovano študijo FLAMINGO (ING114915) in randomizirano, odprto, z učinkovino nadzorovano multicentrično študijo neinferiornosti ARIA (ING117172).

Študija STRIIVING (201147) je bila randomizirana, odprta, z učinkovino nadzorovana multicentrična študija neinferiornosti zamenjave zdravljenja pri bolnikih z virološko supresijo, ki v preteklosti niso imeli dokumentirane odpornosti proti nobeni skupini.

V študiji SINGLE je bilo zdravljenih 833 bolnikov, ki so prejeli 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno skupaj s fiksnim odmerkom abakavirja-lamivudina (DTG + ABC/3TC) ali s fiksnim odmerkom efavirenza-tenofovirja-emetricitabina (EFV/TDF/FTC). Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 35 let, 16% je bilo žensk, 32% ne-belcev, 7% jih je imelo sočasno okužbo z virusom hepatitisa C, 4% pa jih je bilo razvrščenih v CDC razred C; te lastnosti so bile pri obeh terapevtskih skupinah podobne. Rezultati po 48 tednih (vključno z rezultati po ključnih osnovnih spremenljivkah) so prikazani v Preglednici 3.

Preglednica 3: Virološki izid randomiziranega zdravljenja v študiji SINGLE po 48 tednih («snapshot» algoritem)

	48 tednov	
	DTG 50 mg + ABC/3TC enkrat na dan N=414	EFV/TDF/FTC enkrat na dan N=419
HIV-1 RNA <50 kopij/ml	88%	81%
Razlika v zdravljenju*	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Virološki neodziv†	5%	6%
V 48. tednu ni viroloških podatkov	7%	13%
Razlogi		
Izstop iz študije/študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti‡	2%	10%
Izstop iz študije/študijskega zdravila zaradi drugih razlogov§	5%	3%
Manjkajoči podatki v opazovanem obdobju vendar v študiji	0	<1%
HIV-1 RNA <50 kopij/ml glede na osnovne spremenljivke		
Izhodiščno virusno breme v plazmi (kopije/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Izhodiščna vrednost CD4+ (celic/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 do <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Spol		
moški	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
ženske	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasa		
belci	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afroameričani/afriško poreklo/drugo	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Starost (leta)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije.</p> <p>† Vključuje preiskovance, ki so prenehali sodelovati pred 48. tednom zaradi pomanjkanja ali izgube učinkovitosti, in bolnike z ≥50 kopijami v 48. tednu.</p> <p>‡ Vključuje preiskovance, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenega dogodka ali smrti kadar koli v času od 1. dne do zaključenega 48. tedna analize, če zaradi tega ni bilo nobenih viroloških podatkov o zdravljenju v obdobju analize.</p> <p>§ Vključuje razloge, kot so umik soglasja, prenehanje spremljanja, preselitev, odstopanje od protokola.</p> <p>Opombe: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg v obliki kombiniranega fiksnega odmerka kombinacije (FDC) zdravil Kivexa/Epzicom EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg, emtricitabin 200 mg v obliki Atripla FDC.</p>		

V primarni analizi po 48 tednih je bil delež bolnikov z virološko supresijo v skupini, ki je prejela dolutegravir + ABC/3TC, večji kot v skupini, ki je prejela EFV/TDF/FTC ($p=0,003$); enako razliko v zdravljenju so opazili pri osebah glede na izhodiščno raven HIV RNA ($<$ ali $>$ 100.000 kopij/ml). Mediana časa do virusne supresije v skupini, ki je prejela ABC/3TC + DTG, je bila krajša (28 proti 84 dni, $p<0,0001$). Prilagojena povprečna sprememba vrednosti CD4 + T celic od izhodiščne vrednosti je bila 267 celic proti 208 celic/mm³ ($p<0,001$). Tako čas do virusne supresije kot tudi sprememba odklona od izhodiščne vrednosti analize sta bila vnaprej določena in prilagojena za mnogoterost. Po 96 tednih je bil odziv 80% proti 72%. Razlika v končni točki je ostala statistično značilna ($p=0,006$). Statistično višji odzivi v skupini z DTG+ABC/3TC so bili posledica višjega odstotka prekinitev zaradi neželenih učinkov v skupini z EFV/TDF/FTC, ne glede na stopnjo virusnega bremena. Splošne razlike zaradi zdravljenja po 96 tednih veljajo za bolnike z visokim in nizkim izhodiščnim virusnim bremenom. Po 144 tednih odprte faze študije SINGLE se je virološka supresija ohranila. Skupina, zdravljena s kombinacijo DTG + ABC/3TC (71 %), je bila superiorna skupini, zdravljeni s kombinacijo EFV/TDF/FTC (63 %); razlika med zdravljenjema je bila 8,3 % (2,0; 14,6).

V študiji SPRING-2 je bilo 822 bolnikov zdravljenih bodisi s 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno ali s 400 mg raltegravirja dvakrat dnevno (slepo), oboje skupaj s fiksnim odmerkom ABC/3TC (približno 40%) ali TDF/FTC (približno 60%) v odprti fazi. Izhodiščni demografski podatki in izidi so povzeti v preglednici 4. Dolutegravir je bil v primerjavi z raltegravirjem neinferioren, tudi v podskupini bolnikov, ki so v osnovni shemi prejeli abakavir/lamivudin.

Preglednica 4: Demografski podatki in virološki izid randomiziranega zdravljenja v študiji SPRING-2 (»snapshot« algoritem)

	DTG 50 mg enkrat na dan + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg dvakrat na dan + 2 NRTI N=411
Demografski podatki		
Mediana starost (leta)	37	35
ženske	15%	14%
nebelci	16%	14%
hepatitis B in/ali C	13%	11%
CDC razred C	2%	2%
Osnovna terapija ABC/3TC	41%	40%
Rezultati učinkovitosti po 48 tednih		
HIV-1 RNA <50 kopij/ml	88%	85%
Razlika v zdravljenju*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Virusni neodziv†	5%	8%
V 48. tednu ni viroloških podatkov	7%	7%
Razlogi		
Izstop iz študije/študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti‡	2%	1%
Izstop iz študije/študijskega zdravila zaradi drugih razlogov§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 kopij/ml pri tistih z ABC/3TC	86%	87%
Rezultati učinkovitosti po 96 tednih		
HIV-1 RNA <50 kopij/ml	81%	76%
Razlika v zdravljenju*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 RNA <50 kopij/ml pri tistih z ABC/3TC	74%	76%
* Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije. † Vključuje bolnike, ki so prenehali (sodelovati) pred 48. tednom zaradi pomanjkanja ali izgube učinkovitosti, in bolnike z ≥ 50 kopijami v 48. tednu. ‡ Vključuje bolnike, ki so prenehali (sodelovati) zaradi neželenega dogodka ali smrti kadar koli v času od 1. dne do zaključenega 48. tedna analize, če zaradi tega ni bilo nobenih viroloških podatkov o zdravljenju v obdobju analize. § Vključuje razloge, kot so umik soglasja, prenehanje spremljanja, odstopanje od protokola. Opombe: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

V študiji FLAMINGO je bilo 485 bolnikov zdravljenih s 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno ali z 800 mg/100 mg darunavirja/ritonavirja (DRV/r) enkrat dnevno, oboje skupaj z ABC/3TC (približno 33%) ali TDF/FTC (približno 67%). Vsa zdravljenja so se izvajala odprto. Glavni demografski podatki in izidi so povzeti v Preglednici 5.

Preglednica 5: Demografski podatki in po 48 tednih virološki izid randomiziranega zdravljenja v študiji FLAMINGO (»snapshot« algoritem)

	DTG 50 mg enkrat dnevno + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg enkrat dnevno +2 NRTI N=242
Demografski podatki		
Mediana starost (leta)	34	34
ženske	13%	17%
nebelci	28%	27%
hepatitis B in/ali C	11%	8%
CDC razred C	4%	2%
Osnovna terapija ABC/3TC	33%	33%
Rezultati učinkovitosti po 48 tednih		
HIV-1 RNA <50 kopij/ml	90%	83%
Razlika v zdravljenju*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Virusni neodziv†	6%	7%
V 48. tednu ni viroloških podatkov	4%	10%
Razlogi		
Izstop iz študije/študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti‡	1%	4%
Izstop iz študije/študijskega zdravila zaradi drugih razlogov§	2%	5%
Manjkajoči podatki v opazovanem obdobju vendar v študiji	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 kopij/ml pri tistih z ABC/3TC	90%	85%
Mediana časa do virusne supresije**	28 dni	85 dni
<p>* Prilagojeno za izhodiščne dejavnike stratifikacije, p=0,025. † Vključuje bolnike, ki so prenehali (sodelovati) pred 48. tednom zaradi pomanjkanja ali izgube učinkovitosti, in bolnike z ≥50 kopijami v 48. tednu. ‡ Vključuje bolnike, ki so prenehali (sodelovati) zaradi neželenega dogodka ali smrti kadar koli v času od 1. dne do zaključenega 48. tedna analize, če zaradi tega ni bilo nobenih viroloških podatkov o zdravljenju v obdobju analize. § Vključuje razloge, kot so umik soglasja, prenehanje spremljanja, odstopanje od protokola. ** p<0,001. Opombe: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

Po 96 tednih je bila virološka supresija v skupini z dolutegravirjem (80 %) superiorna tisti v skupini z DRV/r (68 %) (korigirana razlika med zdravljenjema [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %, 95 % IZ: [4,7; 20,2]. Po 96 tednih je bil delež odziva za DTG+ABC/3TC 82% in 75 % za DRV/r+ABC/3TC.

ARIA (ING117172) je bila randomizirana, odprta, z učinkovino nadzorovana, multicentrična študija neinferiornosti z vzporednima skupinama. Zajela je 499 odraslih žensk, ki so bile okužene s HIV-1 in še niso prejemale ART. Udeleženske so v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje bodisi DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg bodisi 300 mg atazanavirja, 100 mg ritonavirja in 245 mg/200 mg dizoproksiltenofovirat/emtricitabina (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), vse enkrat na dan.

Preglednica 6: Demografski podatki in virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študiji ARIA po 48 tednih (»snapshot« algoritem)

	DTG/ABC/3TC FDC N = 248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N = 247
Demografski podatki		
Mediana starost (leta)	37	37
Ženske	100 %	100 %
Ne-belke	54 %	57 %
Hepatitis B in/ali C	6 %	9 %
Razred C po CDC	4 %	4 %
Rezultati učinkovitosti po 48 tednih		
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	82 %	71 %
Razlika med zdravljenjema	10,5 (3,1 % do 17,8 %) [p = 0,005].	
Virološki neuspeh	6 %	14 %
<u>Razlogi</u>		
Podatki v opazovanem obdobju niso pod pragom 50 kopij/ml	2 %	6 %
Prenehanje zaradi nezadostne učinkovitosti	2 %	< 1 %
Prenehanje zaradi drugega razloga, medtem ko podatki niso bili pod pragom	3 %	7 %
Ni viroloških podatkov	12 %	15 %
Prenehanje zaradi NU ali smrti	4 %	7 %
Prenehanje zaradi drugih razlogov	6 %	6 %
Manjkajoči podatki v opazovanem obdobju vendar v študiji	2 %	2 %
NU = neželen učinek. HIV-1 - virus humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 DTG/ABC/3TC FDC – kombinacija fiksnih odmerkov abakavirja/dolutegravirja/lamivudina ATV+RTV+TDF/FTC FDC – kombinacija fiksnih odmerkov atazanavirja in ritonavirja in dizoprosiltenofovirata/emtricitabina		

STRIIVING (201147) je 48-tedenska, randomizirana, odprta, z učinkovino nadzorovana, multicentrična študija neinferiornosti pri bolnikih brez kakšnega neuspeha predhodnega zdravljenja in brez dokumentirane odpornosti proti kateri koli skupini. Preiskovance z virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) so randomizirali (v razmerju 1:1) na nadaljevanje trenutne sheme ART (2 NRTI in bodisi PI, NNRTI ali INI) ali na prehod na zdravljenje z ABC/DTG/3TC FDC enkrat na dan (zgodnji prehod). Sočasna okužba s hepatitisom B je bila ena glavnih meril za nevključitev. Bolniki so bili v glavnem belci (66 %) ali črnci (28 %) moškega spola (87 %). Glavna predhodna pot prenosa je bil homoseksualni (73 %) ali heteroseksualni (29 %) stik. Delež bolnikov s pozitivno HCV-serologijo je bil 7 %. Mediani čas od prve uvedbe ART je bil približno 4,5 leta.

Preglednica 7: Izidi randomiziranega zdravljenja v študiji STRIIVING (»snapshot« algoritem)

Izidi študije (HIV-1 RNA v plazmi < 50 kopij/ml) 24. in 48. teden - »snapshot« analiza (populacija ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)	Trenutno ART N = 278 n (%)	Zgodnji prehod ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)	Pozni prehod ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%)
Čas izida	Od 1. dne do 24. tedna	Od 1. dne do 24. tedna	Od 1. dne do 48. tedna	Od 24. do 48. tedna
Virološki uspeh	85 %	88 %	83 %	92 %
Virološki neuspeh	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Razlogi				
Podatki v opazovanem obdobju niso pod pragom	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Ni viroloških podatkov	14 %	10 %	17 %	7 %
Prenehanje zaradi NU ali smrti	4 %	0 %	4 %	2 %
Prenehanje zaradi drugih razlogov	9 %	10 %	12 %	3 %
Manjkajoči podatki v opazovanem obdobju vendar v študiji	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = fiksna kombinacija abakavirja/dolutegravirja/lamivudina, NU = neželen učinek, ART = protiretrovirusno zdravljenje, HIV-1 = virus humane imunskve pomanjkljivosti tipa 1; ITT-E (<i>intent to-treat exposed</i>) = z-namenom-zdravljenja – izpostavljeni.				

Virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) v skupini z ABC/DTG/3TC FDC (85 %) je bila po 24 tednih statistično neinferiorna tisti v skupinah s trenutnim ART (88 %). Korigirana razlika v deležih in 95 % IZ [ABC/DTG/3TC v primerjavi s trenutnim ART] sta bila 3,4 % in 95 % IZ: [-9,1, 2,4]. Po 24 tednih so vsi preostali preiskovanci prešli na ABC/DTG/3TC FDC (pozni prehod). Tako v skupini z zgodnjim prehodom kot v skupini s poznim prehodom je bila po 48 tednih ohranjena podobna raven virološke supresije.

Na novo nastala odpornost pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem v študijah SINGLE, SPRING-2 in FLAMINGO

Pri nobenem od bolnikov, zdravljenih z dolutegravirjem + abakavirjem/lamivudinom v navedenih treh študijah, niso opazili *na novo nastale* odpornosti na zdravila iz skupine integras ali iz skupine NRTI. Za primerjavo, tipična odpornost je bila ugotovljena pri TDF/FTC/EFV (SINGLE; pri šestih odpornost na NNRTI, pri enem pa glavna odpornost na NRTI) in pri 2 NRTIs + raltegravir (SPRING-2; pri štirih glavna odpornost na NRTI in pri enem odpornost na raltegravir), medtem ko pri bolnikih, zdravljenih z 2 NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO), niso odkrili nobene na novo nastale odpornosti.

Pediatrična populacija

V 48-tedenski multicentrični, odprti študiji (P1093/ING112578) faze I/II so ocenjevali farmakokinetične parametre, varnost, prenašanje in učinkovitost dolutegravirja v kombiniranih terapevtskih shemah pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, okuženih z virusom HIV-1.

Po 24 tednih je 16 od 23 (69%) mladostnikov (starih od 12 do 17 let), zdravljenih z dolutegravirjem enkrat na dan (35 mg n=4, 50 mg n=19) plus OBR, doseglo virusno obremenitev manj kot 50 kopij/ml.

Pri 20 od 23 otrocih in mladostnikih (87%) se je po 24 tednih za $> 1 \log_{10}$ c/ml zmanjšala vrednost HIV-1 RNA glede na izhodišče, oz. je bila vrednost HIV-1 RNA < 400 c/ml. Štiri osebe so imele virološki neodziv, nobena od teh pa ob času virološkega neodziva ni imela odpornosti na INI.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dokazano je bilo, da je tableta zdravila Triumeq bioekvivalentna ločenemu dajanju tablete dolutegravirja kot samostojne učinkovine in kombinirane tablete abakavir/lamivudin v stalnem odmerku (ABC/3TC FDC). To je bilo dokazano z enkratnim odmerkom pri zdravih prostovoljcih ($n = 66$) z bioekvivalenčno študijo zdravila Triumeq (na tešče) v primerjavi z 1x50 mg tableto dolutegravirja in 1x600 mg abakavir/300 mg lamivudin tableto (na tešče). Učinek zelo mastnega obroka na tableto zdravila Triumeq so ocenjevali pri podskupini oseb v tej študiji ($n = 12$). Po aplikaciji zdravila Triumeq skupaj z zelo mastnim obrokom sta bili koncentracija dolutegravirja v plazmi C_{max} in AUC za 37% oz. 48% višji kot po aplikaciji zdravila Triumeq na tešče. To ne velja za klinično pomembno (glejte Absorpcija). Učinek hrane na izpostavljenost abakavirju in lamivudinu v plazmi po aplikaciji zdravila Triumeq z mastnim obrokom je bil zelo podoben učinkom pri ABC/3TC FDC na tešče. Ti rezultati kažejo, da se zdravilo Triumeq lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Farmakokinetične lastnosti dolutegravirja, lamivudina in abakavirja so opisane spodaj.

Absorpcija

Dolutegravir, abakavir in lamivudin se po peroralnem dajanju hitro absorbirajo. Absolutna biološka uporabnost dolutegravirja ni bila ugotovljena. Pri odraslih znaša absolutna biološka razpoložljivost abakavirja in lamivudina po peroralnem dajanju približno 83% oziroma 80 – 85%. Povprečni čas do dosežene maksimalne koncentracije v serumu (t_{max}) je pri dolutegravirju približno 2-3 ure (po odmerku glede na sestavo tablete), abakavirju 1,5 ure in lamivudinu 1,0 ure.

Izpostavljenost dolutegravirju je bila pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV-1, na splošno podobna. Pri odraslih osebah, okuženih z virusom HIV-1, so bili po aplikaciji 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno farmakokinetični parametri v stanju dinamičnega ravnovesja (geometrijsko povprečje [%CV]) na osnovi populacijskih farmakokinetičnih analiz

$AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$, in $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po vnosu abakavirja v enkratnem 600 mg odmerku znaša srednja (CV) C_{max} 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) in srednja (CV) AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Po peroralnem sedemdnevnom dajanju lamivudina v odmerku 300 mg enkrat dnevno znaša srednja (CV) v stanju dinamičnega ravnovesja C_{max} 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) in srednja (CV) AUC_{24} 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

Koncentracija dolutegravirja v plazmi C_{max} in AUC po aplikaciji zdravila Triumeq skupaj z zelo mastnim obrokom je bila za 37% oziroma 48% višja kot po aplikaciji zdravila Triumeq na tešče. Pri abakavirju se je vrednost C_{max} zmanjšala za 23%, AUC pa je ostala nespremenjena. Izpostavljenost lamivudinu je bila pri jemanju skupaj z obrokom ali na tešče podobna. Ti rezultati kažejo, da se zdravilo Triumeq lahko jemlje med jedjo ali na tešče.

Porazdelitev

Ocenjuje se, da je navidezni volumen porazdelitve dolutegravirja (po peroralnem dajanju suspenzije, V_d/F) 12,5 l. Študije z intravensko danim abakavirjem in lamivudinom so pokazale, da znaša srednji navidezni volumen porazdelitve 0,8 l/kg za abakavir in 1,3 l/kg za lamivudin.

Podatki *in vitro* kažejo, da je dolutegravir v veliki meri (>99%) vezan na humane plazemske proteine. Vezava dolutegravirja na plazemske proteine je neodvisna od koncentracije dolutegravirja. Celotno razmerje koncentracije z zdravilom povezane radioaktivnosti v krvi in plazmi je povprečno med 0,441

in 0,535, kar kaže na minimalno povezavo med radioaktivnostjo in celičnimi komponentami krvi. Delež nevezanega dolutegravirja v plazmi se pri nizkih vrednostih serumskega albumina (<35 g/l) poveča, kar je opazno pri osebah z zmerno okvaro jeter. Študije vezave na plazemske proteine *in vitro* kažejo, da se abakavir pri terapevtskih koncentracijah le slabo do zmerno (~ 49%) veže na humane plazemske proteine. V razponu terapevtskih odmerkov lamivudina kaže linearno farmakokinetiko in omejeno vezavo na plazemske proteine *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abakavir in lamivudin so prisotni v cerebrospinalni tekočini (CSF).

Pri 13 predhodno še nezdravljenih osebah je bila pri stabilnem režimu zdravljenja s kombinacijo dolutegravirja plus abakavirja/lamivudina povprečna koncentracija dolutegravirja v cerebrospinalni tekočini 18 ng/ml (to je primerljivo z nevezano koncentracijo v plazmi ter presega IC₅₀). Študije z abakavirjem kažejo, da je razmerje med CST in plazemsko AUC med 30 do 44%. Če se abakavir daje v odmerku 600 mg dvakrat dnevno, so opazovane vrednosti največjih koncentracij 9-krat večje od IC₅₀ abakavirja (0,08 µg/ml ali 0,26 µM). Od 2 do 4 ure po peroralnem dajanju je bilo srednje razmerje koncentracij lamivudina CST/serum približno 12%. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CZS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

Dolutegravir je prisoten v ženskem in moškem genitalnem traktu. AUC v cervikovaginalni tekočini, tkivu materničnega vratu in nožničnem tkivu je bila od 6 do 10% ustrezne AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. AUC v semenu je bila 7% in v tkivu danke 17% ustrezne AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Dolutegravir se presnavlja predvsem preko glukuronidacije z UGT1A1 in v majhni meri s CYP3A (9,7% skupnega odmerka, uporabljenega v študiji človeške masne bilance). Dolutegravir je prevladujoča snov, ki kroži v plazmi, izločanje nespremenjene učinkovine preko ledvic je majhno (< 1% odmerka). Triinpetdeset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se nespremenjenega izloči z blatom. Ni znano, ali je vsa ta količina ali pa samo njen del neabsorbirana učinkovina ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini razgradi, tako da nastane izhodna spojina. Dvaintrideset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči z urinom, bodisi v obliki dolutegravirjevega glukuronida (18,9% celotnega odmerka), metabolita N-dealkilacije (3,6% celotnega odmerka) in metabolita, ki nastane z oksidacijo na benzilnem ogljiku (3,0% celotnega odmerka).

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih, približno 2% prejetega odmerka pa se v nespremenjeni obliki izloči preko ledvic. Pri človeku se abakavir v glavnem presnavlja z alkoholno dehidrogenazo in glukuronidacijo, pri čemer nastane 5'-karboksilna kislina in 5'-glukuronid, ki predstavljata približno 66% prejetega odmerka. Ta presnovka se izločata z urinom.

Presnova lamivudina le v manjši meri prispeva k njegovemu izločanju. Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (od 5 do 10%).

Interakcije med zdravili

In vitro dolutegravir ni pokazal neposrednega ali šibkega zaviralnega učinka (IC₅₀>50 µM) na encime citokrom P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT 1A1 ali UGT2B7, ali na prenašalce Pgp, BCRP, BSEP, transportni polipeptid organskih anionov 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, z odpornostjo proti več zdravilom povezani protein 2 (MRP2) ali MRP4. Dolutegravir ni induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4 *in vitro*. Na podlagi

teh podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati glavnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5).

In vitro dolutegravir ni bil substrat za humani OATP 1B1, OATP 1B3 ali OCT 1.

In vitro abakavir ni zaviral ali induciral encimov CYP (npr. CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2D6) in ni zaviral ali je le šibko zaviral OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP in P-gp ali MATE2-K. Zato ni pričakovati, da bi abakavir vplival na plazemsko koncentracijo zdravil, ki so substrati teh encimov ali prenašalcev.

Encimi CYP niso bistveno sodelovali pri presnovi abakavirja. *In vitro* abakavir ni bil substrat OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ali MRP4, zato ni pričakovati, da bi zdravila, ki vplivajo na te prenašalce, vplivala na koncentracijo abakavirja v plazmi.

In vitro lamivudin ni ne zaviral ne induciral encimov CYP (npr. CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2D6) in ni zaviral ali je le šibko zaviral OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ali MATE2-K. Zato ni pričakovati, da bi lamivudin vplival na plazemsko koncentracijo zdravil, ki so substrati teh encimov ali prenašalcev.

Lamivudin se ni v pomembni meri presnovil z encimi CYP.

Izločanje

Končni razpolovni čas dolutegravirja je ~14 ur. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je navidezni peroralni očistek (CL/F) pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, približno 1 l/uro.

Srednji razpolovni čas abakavirja znaša približno 1,5 ure. Geometrični srednji končni razpolovni čas aktivne znotrajcelične oblike, karbovir trifosfata (TP), znaša v stanju dinamičnega ravnovesja 20,6 ure. Po večkratnem peroralnem dajanju abakavirja v odmerku 300 mg dvakrat dnevno ne prihaja do pomembnega kopičenja abakavirja. Izločanje abakavirja poteka preko presnove v jetrih, presnovki pa se nato pretežno izločijo z urinom. Približno 83% prejetega odmerka abakavirja se izloči v obliki presnovkov ali v nespremenjeni obliki z urinom, ostanek se izloči z blatom.

Opazovani eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša od 5 do 7 ur. Pri bolnikih, ki so prejeli 300 mg lamivudina enkrat dnevno, je bil končni znotrajcelični razpolovni čas izločanja lamivudina – TP 16 do 19 ur. Srednja vrednost systemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70%), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Študije pri bolnikih z ledvično okvaro so pokazale, da ledvična disfunkcija vpliva na izločanje lamivudina. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min je potrebno odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V randomiziranem preskušanju razpona odmerkov je bilo pri preiskovancih, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejeli monoterapijo z dolutegravirjem (ING111521), dokazano hitro in od odmerka odvisno protivirusno delovanje; povprečno zmanjšanje HIV-1 RNA je bilo pri odmerku 50 mg 11. dan 2,5 log₁₀. To protivirusno delovanje se je v skupini, ki je prejela 50 mg, ohranilo od 3 do 4 dni po zadnjem odmerku.

Znotrajcelične farmakokinetične lastnosti

Geometrični srednji končni znotrajcelični razpolovni čas karbovir trifosfata je znašal v stanju dinamičnega ravnovesja 20,6 ure, v primerjavi z geometričnim srednjim razpolovnim časom

abakavirja, ki je bil 2,6 ure. Končni znotrajcelični razpolovni čas lamivudina-TP je bil podaljšan na 16–19 ur, v primerjavi z razpolovnim časom lamivudina v plazmi, ki je bil 5–7 ur, kar podpira odmerjanje ABC in 3TC enkrat dnevno.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za dolutegravir, abakavir in lamivudin posamezno.

Dolutegravir se presnavlja in izloča predvsem z jetri. Osem preiskovancev z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) in 8 usklajenih zdravih odraslih primerjalnih oseb, je prejelo enkratni odmerek 50 mg dolutegravirja. Medtem ko je bila skupna koncentracija dolutegravirja v plazmi podobna, so v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter opazili 1,5 – 2-kratno povečanje izpostavljenosti nevezanemu dolutegravirju. Velja, da bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Vpliva hude okvare jeter na farmakokinetiko dolutegravirja niso raziskali.

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih. Farmakokinetične lastnosti abakavirja so preučevali pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5–6), ki so prejeli abakavir v enkratnem 600 mg odmerku. Rezultati so pokazali, da je bila AUC abakavirja povečana v povprečju za 1,89-krat [1,32; 2,70], eliminacijski razpolovni čas pa v povprečju za 1,58-krat [1,22; 2,04]. Ker je pri bolnikih z blago jetrno okvaro izpostavljenost abakavirju precej variabilna, pri tej populaciji bolnikov ne moremo podati priporočil glede zmanjšanja odmerka.

Podatki, pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro, kažejo, da jetrna disfunkcija na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva.

Na osnovi podatkov, pridobljenih za abakavir, pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro uporaba zdravila Triumeq ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za dolutegravir, lamivudin in abakavir posamezno.

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja dolutegravirja. Študijo farmakokinetike dolutegravirja so izvedli pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (Clcr <30 ml/min). Med preiskovanci s hudo okvaro ledvic (Clcr <30 ml/min) in zdravimi kontrolnimi osebami niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Dolutegravirja pri bolnikih na dializi niso raziskali, vendar pa razlik v izpostavljenosti ni pričakovati.

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih, pri čemer se ga 2% izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri bolnikih s terminalnim stadijem ledvične bolezni je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Študije z lamivudinom kažejo, da so pri bolnikih z ledvično disfunkcijo plazemske koncentracije (AUC) zaradi manjšega očistka povečane.

Na osnovi podatkov za lamivudin pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min uporaba zdravila Triumeq ni priporočljiva.

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza dolutegravirja na podlagi podatkov odraslih, okuženih z virusom HIV-1, je pokazala, da starost nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju.

Farmakokinetični podatki za dolutegravir, abakavir in lamivudin pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejeni.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika dolutegravirja pri 10 mladostnikih (starih od 12 do 17 let), ki so bili okuženi z virusom HIV-1 in so predhodno že prejeli protiretrovirusno zdravljenje, je pokazala, da odmerek 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno doseže izpostavljenost, ki je primerljiva z izpostavljenostjo odraslih med jemanjem odmerka 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno.

Podatki o mladostnikih, ki so prejeli dnevni odmerek 600 mg abakavirja in 300 mg lamivudina, so omejeni. Farmakokinetični parametri so primerljivi s tistimi pri odraslih.

Polimorfizmi encimov v presnovi zdravil

Ni dokazov, da bi pogosti polimorfizmi encimov v presnovi zdravil klinično pomembno spremenili farmakokinetiko dolutegravirja. V metaanalizi farmakogenomskih vzorcev iz kliničnih študij zdravih preiskovancev so imele osebe z genotipi UGT1A1 (n = 7), ki povzročajo počasno presnovo dolutegravirja, 32% manjši očistek dolutegravirja in 46% večjo AUC kot preiskovanci z genotipi, ki so povezani z normalno presnovo z UGT1A1 (n = 41).

Spol

Populacijske farmakokinetične analize kumulativnih farmakokinetičnih podatkov študij faze IIb in III pri odraslih niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost dolutegravirju. Ni dokazov, da bi bilo potrebno odmerke dolutegravirja, abakavirja ali lamivudina prilagajati zaradi vpliva spola na farmakokinetične parametre.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize kumulativnih farmakokinetičnih podatkov študij faze IIb in III pri odraslih niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost dolutegravirju. Farmakokinetika dolutegravirja po enkratnem peroralnem odmerku je bila pri japonskih preiskovancih podobna parametrom pri zahodnih (ZDA) preiskovancih. Ni dokazov, da bi bilo potrebno odmerke dolutegravirja, abakavirja ali lamivudina prilagajati zaradi vpliva rase na farmakokinetične parametre.

Sočasna okužba s hepatitisom B ali C

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sočasna okužba z virusom hepatitisa C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju. Farmakokinetični podatki o osebah, sočasno okuženih s hepatitisom B, so omejeni (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z izjemo negativnega mikronukleus testa, izvedenega *in vivo* na podganah, s katerim so testirali učinke kombinacije abakavir in lamivudin, drugi podatki o učinkih kombinacije dolutegravir, abakavir in lamivudin na živalih niso na voljo.

Mutagenost in karcinogenost

Dolutegravir v študijah *in vitro* na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikronukleus testu izvedenem *in vivo* na glodalcih ni bil mutagen ali klastogen.

Niti abakavir niti lamivudin nista pokazala mutagenosti pri testih na bakterijah, vendar pa, skladno z drugimi nukleozidnimi analogi, inhibirata replikacijo celične DNK v študijah *in vitro* na celicah

sesalcev, npr. celicah mišjega limfoma. Rezultati mikronukleus testa, izvedenega *in vivo* na podganah s kombinacijo abakavir in lamivudin, so bili negativni.

V študijah *in vivo* lamivudin ni pokazal nobenega genotoksičnega delovanja. Abakavir ima šibek potencial, da pri visokih testnih koncentracijah tako *in vitro* kot *in vivo* povzroča poškodbo kromosomov.

Karcinogeni potencial kombinacije dolutegravir, abakavir in lamivudin ni bil raziskan. Dolutegravir v dolgotrajnih študijah na miših in podganah ni bil karcinogen. V študijah karcinogenosti pri dolgoročni peroralni uporabi na podganah in miših lamivudin ni pokazal karcinogenega potenciala. Študije karcinogenosti peroralno danega abakavirja pri miših in podganah so pokazale večjo pogostnost pojava malignih in nemalignih tumorjev. Maligni tumorji so se pri samcih obeh vrst pojavljali na prepucionalnih žlezah, pri samicah obeh vrst pa na žlezah klitorisa. Pri podganah so se pri samcih pojavljali na ščitnici, pri samicah pa na jetrih, sečnem mehurju, bezgavkah in v podkožju.

Do večine omenjenih tumorjev je prišlo pri dajanju najvišjih odmerkov abakavirja, to je 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na prepucionalnih žlezah, ki se je pri miših pojavil pri odmerku 110 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost, ki na miših in podganah ni imela še nobenega karcinogenega učinka, je bila ekvivalentna 3-kratni oziroma 7-kratni sistemske izpostavljenosti med zdravljenjem človeka. Čeprav klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana, ti podatki kažejo, da pri človeku klinična korist prevlada nad morebitnim tveganjem zaradi karcinogenosti.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Vpliv dolgotrajnega vsakodnevnega zdravljenja z velikimi odmerki dolutegravirja so ocenili v študijah toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov na podganah (do 26 tednov) in opicah (do 38 tednov). Primarni učinek dolutegravirja na podganah in opicah je bil gastrointestinalna intoleranca ali draženje, in sicer z odmerki, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost približno 38- oziroma 1,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri človeku med uporabo 50 mg na podlagi AUC. Gastrointestinalna (GI) intoleranca velja za posledico lokalne uporabe učinkovine, zato sta enoti mg/kg ali mg/m² ustrezni determinanti varnostnega kritja za ta toksični učinek. GI intoleranca se je pri opicah pojavila pri 30-kratniku ustreznega odmerka (v mg/kg) pri človeku (glede na človeka z maso 50 kg) ter pri 11-kratniku ustreznega odmerka (v mg/m²) pri človeku za skupni dnevni klinični odmerek 50 mg.

Toksikološke študije so pokazale, da je abakavir povečal maso jeter pri podganah in opicah. Klinični pomen tega podatka ni znan. V kliničnih študijah ni dokazov, da bi bil abakavir hepatotoksičen. Poleg tega pri človeku niso opazili avtoindukcije presnove abakavirja ali indukcije presnove drugih zdravil, ki se presnavljajo v jetrih.

Pri miših in podganah so po dvehletnem dajanju abakavirja opazili blago degeneracijo miokarda. Sistemske izpostavljenosti so bile ekvivalentne od 7- do 24-kratni sistemske izpostavljenosti, kakršna se pričakuje pri človeku. Klinična pomembnost teh izsledkov ni bila ugotovljena.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so pokazale, da dolutegravir, lamivudin in abakavir prehajajo skozi placento.

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih podganah v odmerkih do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dne gestacije ni povzročila toksičnih učinkov pri samicah materah, razvojnih toksičnih učinkov ali

teratogenih učinkov (50-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku, kadar se daje odmerek 50 mg v kombinaciji z abakavirjem in lamivudinom, na podlagi AUC).

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih kunčjih samicah v odmerkih do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dne gestacije ni povzročila razvojnih toksičnih učinkov ali teratogenih učinkov (0,74-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku, kadar se daje odmerek 50 mg v kombinaciji z abakavirjem in lamivudinom, na podlagi AUC). Pri kuncih so toksične učinke pri samicah materah (zmanjšano uživanje hrane, nezadostno izločanje/brez izločanja blata/urina, zavrtlo pridobivanje telesne mase) opazili pri 1000 mg/kg (0,74-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku, kadar se daje odmerek 50 mg v kombinaciji z abakavirjem in lamivudinom, na podlagi AUC).

V študijah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov, obstajajo pa indikacije za povečano embrionalno smrtnost kuncev, in to že pri relativno nizkih sistemskih izpostavljenostih, ki so primerljive s tistimi doseženimi pri ljudeh. Pri podganah podobnega učinka niso opazili, tudi pri zelo visoki sistemski izpostavljenosti ne.

Abakavir je pokazal embrionalno in fetalno toksičnost pri podganah, ne pa tudi pri kuncih. Med drugim so pri njih ugotovili zmanjšanje teže fetusov, edem fetusov, porast skeletnih sprememb/malformacij, zgodnje intrauterine pogine in mrtvorodnost. Iz teh ugotovitev o embrio-fetalni toksičnosti se zaključki o teratogenem potencialu abakavirja ne morejo podati.

Študija plodnosti pri podganah je pokazala, da dolutegravir, abakavir in lamivudin ne vplivajo na plodnost samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
povidon (K29/32)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Obloga tablete

poli(vinil) alkohol - delno hidroliziran
titanov dioksid
makrogol
smukec
črni železov oksid
rdeči železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini zaradi zaščite pred vlago. Plastenke shranjujte tesno zaprto. Ne odstranjajte sušilnega sredstva.

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih zahtev glede temperature.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz HDPE (polietilena visoke gostote) zaprte s polipropilenskimi, z za otroke varnimi zaporkami, zapečatenimi s polietilensko folijo s pomočjo toplotne indukcije. Vsaka plastenka vsebuje 30 ali 90 filmsko obloženih tablet.

Skupno pakiranje vsebuje 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet. V vsaki plastenki s 30 filmsko obloženimi tabletami je sušilno sredstvo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. september 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 20. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (Glej Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjšanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO (SAMO POSAMIČNA PAKIRANJA)

1. IME ZDRAVILA

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli), 600 mg abakavirja (v obliki sulfata), 300 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Odtrgajte priloženo Opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti.

OPOZORILO

V primeru kakršnih koli simptomov, ki kažejo na preobčutljivostno reakcijo, se TAKOJ posvetujte z zdravnikom.

Povlecite tukaj (s priloženo Opozorilno kartico za bolnika)

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/940/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

triumeq

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO (SAMO SKUPNA PAKIRANJA – Z »BLUE BOX«)

1. IME ZDRAVILA

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli), 600 mg abakavirja (v obliki sulfata), 300 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO! V primeru kakršnih koli simptomov, ki kažejo na preobčutljivostno reakcijo, se TAKOJ posvetujte z zdravnikom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.
Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/940/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

triumeq

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA VMESNIH OVOJNINAH

VMESNA ŠKATLA (BREZ »BLUE BOX« – SESTAVNEGA DELA SKUPNEGA PAKIRANJA)

1. IME ZDRAVILA

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli), 600 mg abakavirja (v obliki sulfata), 300 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet. Sestavni del pakiranja po več enot, ki se ne prodaja ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Odtrgajte priloženo Opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti.

OPOZORILO

V primeru kakršnih koli simptomov, ki kažejo na preobčutljivostno reakcijo, se TAKOJ posvetujte z zdravnikom.

Povlecite tukaj (s priloženo Opozorilno kartico za bolnika)

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/940/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

triumeq

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli), 600 mg abakavirja (v obliki sulfata), 300 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto. Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA ZA TABLETE TRIUMEQ

STRAN 1

**POMEMBNO - OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA
Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin) tablete
To kartico imejte vedno pri sebi.**

Ker zdravilo Triumeq vsebuje abakavir, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, pojavi preobčutljivostna reakcija (huda alergijska reakcija). Ta reakcija **lahko ogroža življenje**, če se zdravljenje s tem zdravilom nadaljuje. **TAKOJ SE POSVETUJTE S SVOJIM ZDRAVNIKOM, ali morate morda prenehati z jemanjem zdravila, če:**

- 1) **se pojavi izpuščaj na koži ALI**
- 2) **se pojavi eden ali več simptomov iz vsaj DVEH naslednjih skupin:**
 - zvišana telesna temperatura
 - zasoplost, boleče žrelo ali kašelj
 - siljenje na bruhanje ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu
 - huda utrujenost ali bolečine ali splošno slabo počutje

Če ste zdravilo Triumeq nehali jemati zaradi te reakcije, **NE SMETE NIKOLI VEČ VZETI** tega zdravila ali katerega koli zdravila, ki vsebuje abakavir, saj lahko **v nekaj urah** pride do življenje ogrožajočega znižanja krvnega tlaka ali smrti.

(glejte drugo stran kartice)

STRAN 2

Takoj se morate posvetovati s svojim zdravnikom, če menite, da imate preobčutljivostno reakcijo na zdravilo Triumeq. Spodaj vpišite podatke o svojem zdravniku:

Zdravnik:..... Tel.:.....

Če vaš zdravnik ni dosegljiv, morate nujno poiskati drugo zdravniško pomoč (npr. urgentni oddelek najbližje bolnišnice).

Za splošne informacije o zdravilu se obrnite na:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmsko obložene tablete dolutegravir/abakavir/lamivudin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Triumeq in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Triumeq
3. Kako jemati zdravilo Triumeq
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Triumeq
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Triumeq in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Triumeq vsebuje tri učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV: abakavir, lamivudin in dolutegravir. Abakavir in lamivudin spadata v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih imenujemo *nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze* (NRTI - nucleoside reverse transcriptase inhibitors), dolutegravir pa v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenujejo *zaviralci integraze* (ZI).

Zdravilo Triumeq se uporablja za zdravljenje **okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti)** pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let, ki tehtajo vsaj 40 kg.

Preden vam bodo predpisali zdravilo Triumeq, bo vaš zdravnik opravil testiranje, da ugotovi ali ste morda nosilec gena, ki se imenuje HLA-B*5701. Zdravila Triumeq se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so nosilci gena HLA-B*5701. Pri bolnikih s tem genom obstaja visoko tveganje za razvoj hude preobčutljivostne (alergijske) reakcije, če uporabljajo zdravilo Triumeq (glejte »Preobčutljivostne reakcije« v poglavju 4).

Zdravilo Triumeq ne ozdravi okužbe z virusom HIV, zmanjša pa količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Poveča tudi število celic CD4 v krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki telesu pomagajo pri premagovanju okužb.

Na zdravilo Triumeq se ne odzovejo vsi bolniki enako. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Triumeq

Ne jemljite zdravila Triumeq:

- če ste **alergični** (*preobčutljivi*) na dolutegravir, abakavir (ali katero koli drugo zdravilo, ki vsebuje abakavir) ali lamivudin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). **Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4.**
- Če jemljete zdravilo, ki se imenuje **fampridin** (znan tudi kot dalfampridin; uporablja se za zdravljenje multiple skleroze).
→ Če menite, da kar koli od navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

POMEMBNO — Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo Triumeq vsebuje abakavir in dolutegravir. Obe navedeni učinkovini lahko povročita hudo alergijsko reakcijo, tako imenovano preobčutljivostno reakcijo. Če imate preobčutljivostno reakcijo, ne smete nikoli več vzeti abakavirja ali zdravil, ki vsebujejo abakavir: preobčutljivostna reakcija je lahko življenjsko nevarna.

Natančno preberite vse informacije pod naslovom »Preobčutljivostne reakcije« v poglavju 4.

Pakiranje zdravila Triumeq vsebuje **Opozorilno kartico za bolnika** kot opozorilo vam in medicinskemu osebju o preobčutljivosti. **Kartico odtrgajte in jo imejte vedno pri sebi.**

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Triumeq ali druga kombinirana zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, obstaja večje tveganje za pojav resnih neželenih učinkov kot pri drugih. Zavedati se morate, da je tveganje večje:

- če imate zmerno ali hudo bolezen jeter
- če ste kdaj imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali C (če imate okužbo s hepatitisom B, ne prenehajte jemati zdravila Triumeq brez nasveta vašega zdravnika, saj se lahko hepatitis ponovi)
- če imate težave z ledvicami
→ **Pred začetkom jemanja zdravila Triumeq se posvetujte s svojim zdravnikom, če kaj od tega velja za vas.** Morda boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne preglede, vključno s preiskavami krvi. Za več informacij glejte poglavje 4.

Preobčutljivostne reakcije na abakavir

Celo bolniki, ki nimajo gena HLA-B*5701, lahko vseeno razvijejo **preobčutljivostno reakcijo** (hudo alergijsko reakcijo).

→ **Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4 tega navodila.**

Tveganje za srčni infarkt

Možnosti, da abakavir poveča tveganje za srčni infarkt, ni mogoče izključiti.

→ **Posvetujte se z zdravnikom**, če imate težave s srcem, če kadite ali če imate druge bolezni, ki lahko povečajo tveganje za nastanek bolezni srca, npr. visok krvni tlak ali sladkorno bolezen. Ne prenehajte z jemanjem zdravila Triumeq, razen če vam tega ne svetuje zdravnik.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, se pojavijo druge zdravstvene težave, ki so lahko resne. Med temi so:

- simptomi okužb in vnetij
- bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med jemanjem zdravila Triumeq.

→ **Preberite odlomek »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja HIV« v poglavju 4 tega navodila.**

Zaščitite druge ljudi

Okužba z virusom HIV se prenaša s spolnim stikom z nekom, ki ima okužbo ali z okuženo krvjo (na primer s souporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo z virusom HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša, zato je pomembno, da pri jemanju tega zdravila natančno upoštevate navodila zdravnika. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Otroci

To zdravilo ni za otroke, mlajše od 12 let. Uporaba zdravila Triumeq pri otrocih, mlajših od 12 let, še ni bila raziskana.

Druga zdravila in zdravilo Triumeq

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Triumeq z naslednjimi zdravili:

- fampridin (znan tudi kot dalfampridin), ki se uporablja za zdravljenje **multiple skleroze**.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Triumeq ali povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo neželeni učinki. Zdravilo Triumeq lahko vpliva tudi na delovanje drugih zdravil.

Povejte zdravniku, če jemljete katero od zdravil z *naslednjega seznama*:

- metformin za zdravljenje **sladkorne bolezni**
- zdravila, imenovana **antacidi**, za zdravljenje **prebavnih motenj** in **zgage**. V 6 urah pred jemanjem zdravila Triumeq ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite antacida**. (*Glejte tudi poglavje 3*).
- dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij. V 6 urah pred jemanjem zdravila Triumeq ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij** (*glejte tudi poglavje 3*).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin ali tipranavir/ritonavir za zdravljenje **okužb z virusom HIV**
- redna uporaba zdravil (večinoma raztopine), ki vsebujejo sorbitol ali druge sladkorne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol);
- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin in se uporabljajo za zdravljenje **okužb z virusom HIV** ali **hepatitisom B**.
- kladribin za zdravljenje **dlakastocelične levkemije**
- rifampicin za zdravljenje tuberkuloze (TBC) in drugih **bakterijskih okužb**
- trimetoprim/sulfametoksazol, antibiotik za zdravljenje **bakterijskih okužb**
- fenitoin in fenobarbital, za zdravljenje **epilepsije**
- okskarbamazepin in karbamazepin, za zdravljenje **epilepsije** in **bipolarne motnje**
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje **depresije**
- **metadon**, ki se uporablja kot **nadomestek heroina**. Abakavir pospeši odstranjevanje metadona iz telesa. Če jemljete metadon, vas bodo kontrolirali zaradi morebitnih odtegnitvenih simptomov. Vaš odmerek metadona bo morda potrebno spremeniti.

→ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete kar koli od navedenega. Zdravnik se lahko odloči, da vam prilagodi odmerek ali da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

Nosečnost

Če ste noseči, če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

→ **Posvetujte se z zdravnikom** o tveganjih in koristih jemanja zdravila Triumeq.

Jemanje zdravila Triumeq ob zanositvi ali v prvih šestih tednih nosečnosti lahko poveča tveganje za prirojeno napako, imenovano okvara nevralne cevi, kot je spina bifida (nepravilno oblikovana hrbtenjača).

Če bi lahko med jemanjem zdravila Triumeq zanosili:

→ **Posvetujte se z zdravnikom** in se pogovorite glede morebitne potrebe po kontracepciji, kot na primer kondom ali kontracepcijske tablete.

Če ste zanosili ali načrtujete zanositev, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo ponovno ocenil vaše zdravljenje. Brez posvetovanja z zdravnikom ne prenehajte jemati zdravila Triumeq, ker to lahko škoduje vam in vašemu nerojenemu otroku.

Dojenje

Za ženske, ki so HIV-pozitivne, dojenje ni priporočljivo, saj se okužba z virusom HIV lahko z materinim mlekom prenese na otroka.

Majhna količina sestavin zdravila Triumeq lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali nameravate dojiti:

→ **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Triumeq lahko povzroči omotico in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

→ **Ne vozite ali upravljajte strojev**, če niste prepričani, da vaša zbranost ni bila prizadeta.

Pomembne informacije o sestavi tablet zdravila Triumeq.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Triumeq

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- **Običajni odmerek je ena tableta enkrat dnevno.**

Tableto pogoltnite z nekaj tekočine. Zdravilo Triumeq se lahko vzame s hrano ali brez nje.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Otroci in mladostniki, stari med 12 in 17 let, ki tehtajo vsaj 40 kg, lahko dobijo odmerek za odrasle, eno tableto enkrat dnevno.

V 6 urah pred jemanjem zdravila Triumeq ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite antacida**. Druga zdravila za zmanjševanje kisline, kot so ranitidin in omeprazol, se lahko jemljejo sočasno z zdravilom Triumeq.

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju antacidov skupaj z zdravilom Triumeq.

V 6 urah pred jemanjem zdravila Triumeq ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij**.

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij skupaj z zdravilom Triumeq.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Triumeq, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Triumeq, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Po možnosti jima pokažite škatlo zdravila Triumeq.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Triumeq

Če ste pozabili na odmerek, ga vzemite, kakor hitro se spomnite. Če pa je čas do naslednjega odmerka do 4 ure, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednjega ob običajnem času. Nadaljujte z zdravljenjem tako, kot prej.

→ **Ne vzemite dvojnega odmerka**, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Triumeq

Če ste zdravilo Triumeq prenehali jemati zaradi kakršnega koli razloga – še zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate kako drugo bolezen:

Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden začnete ponovno jemati zdravilo. Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če zdravnik oceni, da so morda povezani, **vam bo naročil, da ne smete nikoli več jemati zdravila Triumeq ali drugih zdravil, ki vsebujejo abakavir ali dolutegravir.** Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Če vam zdravnik svetuje, da lahko ponovno začnete z jemanjem zdravila Triumeq, vam bo morda naročil, da prvi odmerek vzamete na mestu, kjer bo takoj na voljo zdravniška pomoč, če bi jo potrebovali.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko se zdravite zaradi okužbe z virusom HIV, je težko presoditi, ali je nek simptom neželeni učinek zdravila Triumeq ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali pa je posledica same okužbe z virusom HIV. **Zato je zelo pomembno, da se posvetujete z zdravnikom o vsaki spremembi vašega zdravja.**

Abakavir lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo (hudo alergijsko reakcijo), posebno pri ljudeh, ki so nosilci določenega tipa gena, ki se imenuje HLA-B*5701. Celotni bolniki, ki nimajo gena HLA-B*5701, lahko vseeno razvijejo **preobčutljivostno reakcijo**, ki je opisana v tem navodilu pod naslovom »Preobčutljivostne reakcije«. **Zelo pomembno je, da preberete in razumete informacije o tej hudi reakciji.**

Poleg spodaj naštetih neželenih učinkov zdravila Triumeq se lahko med kombiniranim zdravljenjem okužbe z virusom HIV pojavijo še druge spremembe.

Pomembno je, da preberete informacije v tem poglavju pod naslovom »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe z virusom HIV«.

Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo Triumeq vsebuje abakavir in dolutegravir. Obe navedeni učinkovini lahko povzročita hudo alergijsko reakcijo, tako imenovano preobčutljivostno reakcijo.

Te preobčutljivostne reakcije so pogosteje opazili pri ljudeh, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo abakavir.

Pri kom se pojavijo te reakcije?

Preobčutljivostna reakcija se lahko pojavi pri vsakem, ki jemlje zdravilo Triumeq, in je lahko življenjsko nevarna, če nadaljuje z jemanjem zdravila Triumeq.

Pojav te reakcije je verjetnejši, če imate gen HLA-B*5701 (vendar se vam reakcija lahko pojavi, tudi če nimate tega gena). Testiranje za ta gen ste morali opraviti, preden vam je zdravnik predpisal zdravilo Triumeq. Če veste, da imate ta gen, povejte to zdravniku.

Kakšni so simptomi?

Najpogostejša simptoma sta:

zvišana telesna temperatura (vročina) in **izpuščaj na koži**.

Drugi pogosti simptomi so:

navzea (siljenje na bruhanje), bruhanje, driska, bolečine v trebuhu (želodcu), huda utrujenost.

Med drugimi simptomi so še:

bolečine v sklepih ali mišicah, oteklost vratu, zasoplost, boleče žrelo, kašelj, občasni glavoboli, vnetje očesne veznice (konjunktivitis), razjede v ustih, nizek krvni tlak, mravljinčenje ali omrtvelost rok ali nog.

Kdaj se pojavijo te reakcije?

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Triumeq, a so verjetnejše v prvih 6 tednih zdravljenja.

Takoj se posvetujte z zdravnikom:

- 1** če se vam pojavi izpuščaj na koži **ALI**
- 2** če se vam pojavijo simptomi iz vsaj **2** od naslednjih skupin:
 - **zvišana telesna temperatura**
 - **zasoplost, boleče žrelo ali kašelj**
 - **siljenje na bruhanje ali bruhanje, driska ali bolečine v trebuhu**
 - **huda utrujenost ali bolečine ali splošno slabo počutje.**

Zdravnik vam bo morda svetoval, da prenehate jemati zdravilo Triumeq.

Če ste prenehali jemati zdravilo Triumeq

Če ste zdravilo Triumeq nehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, **ne smete NIKOLI VEČ vzeti zdravila Triumeq; prav tako ne smete nikoli več vzeti katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir**. Če ga vzamete, se vam lahko krvni tlak v nekaj urah nevarno zniža, kar lahko povzroči smrt. Prav tako ne smete nikoli več vzeti zdravil, ki vsebujejo dolutegravir.

Če ste zdravilo Triumeq prenehali jemati zaradi kakršnega koli razloga – še zlasti, če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate druge bolezni:

Posvetujte se z zdravnikom, preden ga začnete ponovno jemati. Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če bo ocenil, da so morda povezani s preobčutljivostno reakcijo, **vam bo naročil, da ne smete nikoli več jemati zdravila Triumeq ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir.** Morda vam bo tudi naročeno, da ne smete nikoli več vzeti katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje dolutegravir. Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Občasno so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri osebah, ki so začele ponovno jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir, vendar so imele prej, preden so ga prenehale jemati, le enega od simptomov z Opozorilne kartice za bolnika.

Zelo redko se je pri bolnikih, ki so v preteklosti že jemali zdravila, ki vsebujejo abakavir, in ob tem niso imeli nobenih simptomov preobčutljivosti, preobčutljivostna reakcija pojavila, ko so začeli ponovno jemati ta zdravila.

Če vam zdravnik svetuje, da lahko ponovno začnete z jemanjem zdravila Triumeq, vam bo morda naročil, da prvi odmerek vzamete na mestu, kjer bo takoj na voljo zdravniška pomoč, če bi jo potrebovali.

Če ste preobčutljivi na zdravilo Triumeq, vrnite vse neporabljene tablete zdravila Triumeq, da se varno uničijo. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Pakiranje zdravila Triumeq vsebuje **Opozorilno kartico za bolnika** kot opozorilo vam in medicinskemu osebju o preobčutljivostnih reakcijah. **Kartico odtrgajte in jo imejte vedno pri sebi.**

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10 bolnikov:**

- glavobol
- driska
- siljenje na bruhanje (*navzea*)
- nespečnost (*insomnija*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10 bolnikov:**

- preobčutljivostne reakcije (*glejte »Preobčutljivostne reakcije« na začetku tega poglavja*)
- pomanjkanje teka
- izpuščaj
- srbenje (*pruritus*)
- bruhanje
- bolečine v želodcu (*abdominalno*)
- nelagodje v želodcu (*abdominalno*)
- prebavne motnje
- vetrovi (*flatulenca*)
- omotica
- nenormalne sanje
- nočne more
- depresija (občutki globoke žalosti in nevrednosti)
- tesnoba (anksioznost)
- utrujenost
- občutek zaspanosti
- vročina (*zvišana telesna temperatura*)

- kašelj
- draženje ali izcedek iz nosu
- izpadanje las
- bolečine v mišicah in nelagodje
- bolečine v sklepih
- občutek oslabelosti
- splošno slabo počutje

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo pri pregledu krvi, so:

- povišana vrednost jetrnih encimov

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100 bolnikov**:

- vnetje jeter (*hepatitis*)
- samomorilne misli in vedenje (zlasti pri bolnikih, ki so že imeli probleme z depresijo ali duševnim zdravjem)

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo pri pregledu krvi, so:

- zmanjšano število celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*)
- nizko število rdečih krvnih celic (*anemija*) ali nizko število belih krvnih celic (*nevtropenija*)
- povišana vrednost sladkorja (glukoze) v krvi
- povišana vrednost trigliceridov (vrsta maščobe) v krvi

Redki neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 1000 bolnikov**:

- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*)
- razpad mišičnega tkiva
- odpoved jeter (znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnic ali nenavadno temen urin)

Redki neželeni učinki, ki se lahko pokažejo pri pregledu krvi, so:

- povišana vrednost encima imenovanega *amilaza*

Zelo redki neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10.000 bolnikov**:

- odrevenelost, občutek mravljinčenja v koži
- občutek šibkosti v udih
- izpuščaj na koži, ki lahko oblikuje mehurje in daje videz majhnih tarč (temnih osrednjih točk, ki jih obdaja svetlejši predel, obdan s temnim robom) (*multiformni eritem*)
- razširjen izpuščaj z mehurji in lupljenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (*Stevens–Johnsonov sindrom*), ter hujša oblika, ki povzroči lupljenje kože na več kot 30 % površine telesa (*toksična epidermalna nekroliza*)
- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi)

Zelo redki neželeni učinki, ki se lahko pokažejo pri pregledu krvi, so:

- nesposobnost kostnega mozga, da proizvaja nove rdeče krvne celice (*čista aplazija rdečih krvničk*).

Če opazite kateri koli neželeni učinek,

→ **se posvetujte z zdravnikom**. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe z virusom HIV

Kombinirana terapija, kot je zdravilo Triumeq, lahko med zdravljenjem HIV povzroči nastanek drugih bolezenskih stanj.

Simptomi okužbe in vnetja

Osebe z napredovalo okužbo z virusom HIV ali AIDS imajo oslavljen imunski sistem in večjo verjetnost, da razvijejo hujše okužbe (*oportunistične okužbe*). Takšne okužbe lahko potekajo »tiho« in jih oslavljeni imunski sistem pred začetkom zdravljenja ne zazna. Ko se začne zdravljenje HIV, se imunski sistem okrepi in začne napadati povzročitelje okužbe, kar lahko privede do simptomov okužbe ali vnetja. Simptomi običajno vključujejo **povišano telesno temperaturo** in še katerega od naslednjih:

- glavobol
- bolečine v želodcu
- oteženo dihanje

V redkih primerih, ko se imunski sistem okrepi, lahko napade tudi zdrava telesna tkiva (*avtoimune bolezni*). Simptomi avtoimunih bolezni se lahko pojavijo mnogo mesecev po tem, ko ste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Simptomi so lahko:

- palpitacije (hiter ali neenakomeren srčni utrip) ali tremor
- hiperaktivnost (pretiran nemir in gibanje)
- oslabelost, ki se začne v rokah in stopalih in se širi navzgor proti trupu.

Če se pri vas pojavijo simptomi okužbe in vnetja ali če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov:

→ **se takoj posvetujte z zdravnikom.** Ne jemljite drugih zdravil proti okužbi, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pri nekaterih osebah, ki jemljejo kombinacijo zdravil za HIV, se lahko pojavi stanje, imenovano *osteonekroza*. Pri tej bolezni deli kostnega tkiva odmrejo zaradi zmanjšane prekrvitve kosti. Verjetnost za pojav te bolezni je večja pri posameznikih:

- če jemljejo kombinirano terapijo dalj časa
- če obenem jemljejo protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi
- če uživajo alkohol
- če imajo zelo oslavljen imunski sistem
- če imajo prekomerno telesno maso

Znaki osteonekroze so:

- togost sklepov
- bolečine v sklepih (zlasti v kolku, kolenu ali rami)
- oteženo gibanje

Če opazite katerega od teh simptomov,

→ **se posvetujte s svojim zdravnikom.**

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Triumeq

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki, poleg oznake »EXP«.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih navodil glede temperature.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Triumeq

- Učinkovine so dolutegravir, abakavir in lamivudin. Ena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli), 600 mg abakavirja (v obliki sulfata) in 300 mg lamivudina.
- Druge sestavine so: manitol (E421), mikrokristalna celuloza, povidon (K29/32), natrijev karboksimetil škrob, magnezijev stearat, poli(vinil) alkohol - delno hidroliziran, titanov dioksid, makrogol/PEG, smukec, črni železov oksid in rdeči železov oksid.

Izgled zdravila Triumeq in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Triumeq so vijolične, bikonveksne, ovalne tablete z vtisnjeno oznako '572 Tri' na eni strani.

Filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 30 tablet.

Platenka vsebuje sušilno sredstvo za zmanjševanje vlage. Po odprtju plastenke pustite sušilno sredstvo v njej in ga ne odstranjujte.

Na voljo je tudi večkratno pakiranje, ki vsebuje 90 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.