

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg dolutegravirt (nátrium-só formájában), 600 mg abakavirt (szulfát formájában) és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Triumeq humán immunhiányvírussal (HIV) fertőzött, legalább 25 kg-os testtömegű felnőttek, serdülők és gyermekek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elrendelnie.

Adagolás

Felnőttek, serdülők és gyermekek (legalább 25 kg-os testtömeg esetén)

A Triumeq ajánlott dózisa felnőtteknek, serdülőknek és gyermekeknek naponta egyszer egy tablettát.

A Triumeq filmtabletta nem adható 25 kg-nál kisebb testtömegű felnőtteknek, serdülőknek vagy gyermekeknek, mivel fix dóziszú tablettát, és dóziscsökkentésre nincs mód. A 25 kg-nál kisebb, de legalább 14 kg testtömegű gyermekeknél a Triumeq diszpergálódó tablettát kell alkalmazni.

Arra az esetre, ha az egyik hatóanyag adagolásának leállítását vagy dózisének módosítását szükséges, a dolutegravirt, az abakavirt és a lamivudint külön-külön tartalmazó készítmények állnak rendelkezésre. Ezekben az esetekben az orvosnak át kell tanulmányoznia a gyógyszerek saját alkalmazási előírását.

Külön dolutegravir-dózis (filmtabletta vagy diszpergálódó tablettát) alkalmazandó azokban az esetekben, ha dózismódosításra van szükség gyógyszerkölcsonhatás miatt (például rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű, etravirin [hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül], efavirenz, nevirapin vagy tipranavir/ritonavir [lásd 4.4 és 4.5 pont]).

Diszpergálódó tablettá

A Triumeq diszpergálódó tablettá gyógyszerformában is elérhető a 25 kg-nál kisebb, de legalább 14 kg-os testtömegű betegek számára. A dolutegravir biohasznosulása filmtablettából és diszpergálódó tablettából eltérő, ezért a két gyógyszerforma egymással közvetlenül nem helyettesíthető (lásd 5.2 pont).

Kihagyott dózisok

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Vesekárosodás

A Triumeq alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance <30 ml/perc (lásd 5.2 pont). Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. A lamivudin-expozíció azonban szignifikánsan megnő azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance nem éri el az 50 ml/perc értéket (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A Triumeq biztonságosságát és hatásosságát 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

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

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Olyan szűk terápiás tartományú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás, amelyek a szerves kation transzporter (OCT) 2 szubsztrátjai, beleértve többek között a fampridint (ami dalfampridin néven is ismert, lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók (lásd 4.8 pont)

Mind az abakavir, mind a dolutegravir alkalmazása túlérzékenységi reakciók kockázatával jár (lásd 4.8 pont), amelyek egyes jellemzői hasonlóak, mint pl. a láz és/vagy a bőrkiütés, több szerv érintettségére utaló tünetekkel társulva. Klinikailag nem lehetséges megállapítani, hogy a Triumeq esetében kialakult túlérzékenységi reakciót az abakavir vagy a dolutegravir okozza-e. Túlérzékenységi reakciókat gyakrabban figyeltek meg abakavirral, amelyek némelyike életveszélyes volt, és ritka esetekben halált okozott, amennyiben nem kezelték őket megfelelően. Az abakavirral szembeni túlérzékenységi reakció előfordulási kockázata jelentősen magasabb a HLA-B*5701 allélt hordozó betegeknél. Azonban abakavirral szembeni túlérzékenységi reakció olyan betegeknél is előfordult, akik nem hordozzák ezt az allélt.

Emiatt az alábbiakat mindig be kell tartani:

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

A túlérzékenységi reakciók klinikai leírása

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

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

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

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

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipidek és a testtömeg esetén egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Májbetegség

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

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

Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek

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

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

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

Immunreaktivációs szindróma

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

Az immunreaktivációs szindrómával összhangban a májfunkciós értékek emelkedését figyelték meg

egyres hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknel a dolutegravir-kezelés kezdetén. Hepatitis B és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknel ajánlott a májfunctiók értékek rendszeres ellenőrzése (lásd e pontban fentebb a „Kronikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek” részt és a 4.8 pontot).

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

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

Cardiovascularis események

Habár az abakavirral végzett klinikai és megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok ellentmondásos eredményeket mutatnak, több vizsgálat is arra utal, hogy az abakavirral kezelt betegeknel megnő a cardiovascularis események (különösen a myocardialis infarctus) kockázata. Ezért Triumeq rendelése esetén törekedni szükséges minden befolyásolható kockázati tényező (pl. dohányzás, magas vérnyomás, hyperlipidaemia) minimalizálására. Ezen túlmenően, a magas cardiovascularis kockázatú betegek kezelésekor az abakavir-tartalmú kezelést kiváltó alternatív kezelési lehetőségeket is mérlegelni kell.

Osteonecrosis

Bár etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok, biszfoszfonátok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket jelentettek különösen előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesülő betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

Opportunistá fertőzések

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

Alkalmazása közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő egyéneknél

Azoknál a Triumeq-et kapó betegeknel, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 49 ml/perc között volt, 1,6–3,3-szor magasabb lamivudin-expozíció (AUC) fordulhat elő, mint azoknál a betegeknel, akiknek a kreatinin clearance-e ≥ 50 ml/perc. A biztonságosságra vonatkozóan nincsenek olyan randomizált, kontrollós vizsgálatokból származó adatok, amelyekben a Triumeq-et és az egyes hatóanyagokat olyan betegeknel hasonlították össze, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 49 ml/perc között volt, és akik módosított lamivudin-dózist kaptak. A lamivudin eredeti regisztrációs vizsgálatában, amikor zidovudinnal kombinálva alkalmazták, a magasabb lamivudin-expozíciókhoz magasabb arányú hematológiai toxicitás (neutropenia és anaemia) társult, azonban a kezelés neutropenia vagy anaemia

miatti megszakítása mind a két esetben < 1% volt. Egyéb lamivudinnal összefüggésbe hozható mellékhatások (például emésztőrendszeri és májbetegségek) is előfordulhatnak.

Azoknál a Triumeq-et kapó betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e tartósan 30 és 49 ml/perc között van, ellenőrizni kell a lamivudinnal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, különösen a hematológiai toxicitásokat. Újnan kialakuló vagy súlyosbodó neutropenia vagy anaemia esetén a lamivudin dózisának módosítása javasolt, a lamivudin alkalmazási előírásában foglaltak szerint, ami a Triumeq-vel nem érhető el. A Triumeq alkalmazását fel kell függeszteni, és a kezelési séma kialakításához az egyes hatóanyagokat külön-külön kell alkalmazni.

Gyógyszerrezisztencia

A Triumeq alkalmazása nem ajánlott integrázgátlókkal szemben rezisztens betegeknél. Ennek az oka, hogy a dolutegravir ajánlott dózisa az integrázgátlókkal szemben rezisztens felnőtt betegeknél naponta kétszer 50 mg, és nem áll rendelkezésre elegendő adat dolutegravir adagolására vonatkozó ajánláshoz integrázgátlókkal szemben rezisztens serdülők, gyermekek és csecsemők esetén.

Gyógyszerkölsönhatások

A dolutegravir ajánlott dózisa rifampicinnel, karbamazepinnel, oxkarbazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal, közönséges orbáncfűvel, etravirinnel (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül), efavirenzzel, nevirapinnal vagy tipranavir/ritonavir-kombinációval történő együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg (lásd 4.5 pont).

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

Étkezés közben a Triumeq és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítő vagy multivitamin készítmények egyidejűleg bevehetők. Ha a Triumeq éhgyomorra kerül bevitelre, a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítő vagy multivitamin-készítményeket 2 órával a Triumeq bevétele után vagy 6 órával előtte javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

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

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

A Triumeq nem szedhető dolutegravirt, abakavirt, lamivudint vagy emtricitabint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel, kivéve ha gyógyszerkölsönhatás miatt a dolutegravir dózisának módosítására van szükség (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A Triumeq kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

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

Bár az abakavir és a lamivudin *in vitro* egyaránt a BCRP és a Pgp szubsztrátja, az abakavir és a lamivudin magas abszolút biohasznosulása miatt (lásd 5.2 pont) ezen efflux transzporterek gátlása nem valószínű, hogy klinikailag jelentős hatást gyakorol az abakavir, illetve a lamivudin koncentrációira.

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

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

In vitro a dolutegravir gátolja az OCT2 és MATE1 renális transzportereket. *In vivo* a kreatinin-clearance 10–14%-os (a szekréciós frakció OCT2- és MATE1-transzport függő) csökkenését figyelték meg betegeknél. *In vivo* a dolutegravir fokozhatja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től és/vagy a MATE1-től (pl. fampridin [dalfampridin néven is ismert], metformin) (lásd 1. táblázat).

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

In vitro az abakavir a CYP1A1-re kifejtett gátló képességet mutat, illetve korlátozott mértékben gátolja a CYP3A4 által közvetített metabolizmust. Az abakavir gátolta a MATE1-et, aminek klinikai jelentősége nem ismert.

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

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

Kölcsönhatás-táblázat

A dolutegravir, abakavir, lamivudin és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlanságé „↔”, a koncentráció vs. idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C_{max}”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „C_τ”). A táblázat nem tekinthető teljesnek, de a vizsgált gyógyszer-csoportokra reprezentatív.

1. táblázat: Gyógyszerkölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani középértéke (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Antiretrovirális gyógyszerek		
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptázgátlók</i>		
Etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül) / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin csökkentette a dolutegravir plazmakoncentrációját. A dolutegravir ajánlott dózisa hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Triumeq fix dózisú tablettá, a hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Triumeq után (ehhez a dózismódosításhoz rendelkezésre áll különálló dolutegravir-készítmény, lásd 4.2 pont).
Lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott dózisa efavirennel történő együttadás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Triumeq fix dózisú tabletta, az efavirenz egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Triumeq után (ehhez a dózismódosításhoz rendelkezésre áll különálló dolutegravir-készítmény, lásd 4.2 pont).
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; az indukció következtében hasonló expozíció-csökkenés várható, mint amit az efavirennel figyeltek meg.)	A nevirapin együttes alkalmazása enzimindukció révén csökkentheti a dolutegravir plazmakoncentrációját, de ezt nem tanulmányozták. A nevirapin hatása a dolutegravir-expozícióra valószínűleg hasonló vagy kisebb, mint az efavirenzé. A dolutegravir ajánlott adagja nevirapinnal való együttadás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Triumeq fix dózisú tabletta, a nevirapin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Triumeq után (ehhez a dózismódosításhoz rendelkezésre áll különálló dolutegravir készítmény, lásd 4.2 pont).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Nukleozid típusú reverz transzkriptázgátlók</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Dózismódosítás nem szükséges, ha a Triumeq-et nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal együtt adják.
Emtricitabin, didanozin, sztavudin, zidovudin	A kölcsönhatást nem vizsgálták	A Triumeq kombinációban történő alkalmazása emtricitabint tartalmazó gyógyszerekkel nem ajánlott, mivel mind a lamivudin (a Triumeq-ben), mind pedig az emtricitabin citidin-analógok (azaz intracelluláris interakciók kockázata áll fenn [lásd 4.4 pont]).

<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott adagja tipranavir/ritonavir-kombinációval való együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Triumeq fix dózisú tablettá, a tipranavir/ritonavir-kombináció egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Triumeq után (ehhez a dózismódosításhoz rendelkezésre áll különálló dolutegravir-készítmény, lásd 4.2 pont).
Fozamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fozamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A fozamprenavir/ritonavir-kombináció csökkenti a dolutegravir koncentrációját; kevés adat áll rendelkezésre, de a III. fázisú vizsgálatok nem mutattak csökkent hatásosságot. Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir+ritonavir/ abakavir	Abakavir AUC ↓ 32%	

Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb antivirális gyógyszerek		
Daklatazvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatazvir ↔	A daklatazvir nem változtatta meg a dolutegravir plazmakoncentrációját klinikailag jelentős mértékben. A dolutegravir nem változtatta meg a daklatazvir plazmakoncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges.
Fertőzés elleni gyógyszerek		
Trimetoprim/ szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/ abakavir Trimetoprim/ szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/ lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/ 300 mg egyszeri dózis)	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Lamivudin: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: AUC ↔ Szulfametoxazol: AUC ↔ (szerves kation transzporter gátlás)	Nem szükséges a Triumeq dózismódosítása, kivéve, ha a betegnek vesekárosodása van (lásd 4.2 pont).
Antimycobacteriális gyógyszerek		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir dózisa rifampicinnel való együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Triumeq fix dózisú tablettá, a rifampicin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Triumeq után (ehhez a dózismódosításhoz rendelkezésre áll különálló dolutegravir-készítmény, lásd 4.2 pont).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.

Antikonvulzív szerek		
Karbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	A dolutegravir ajánlott dózisa karbamazepinnel történő együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Triumeq fix dózisú tablettá, a karbamazepin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Triumeq után (ehhez a dózismódosításhoz rendelkezésre áll különálló dolutegravir-készítmény, lásd 4.2 pont).
Fenobarbitál/dolutegravir Fenitoin/dolutegravir Oxkarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott dózisa naponta kétszer 50 mg e metabolikus induktorok együttes alkalmazása esetén. Mivel a Triumeq fix dózisú tablettá, e metabolikus induktorok egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Triumeq után (ehhez a dózismódosításhoz rendelkezésre áll különálló dolutegravir-készítmény, lásd 4.2 pont).
Antihisztaminok (hisztamin H2-receptorantagonisták)		
Ranitidin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
Cimetidin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
Citotoxikumok		
Kladribin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, ami klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását.	A Triumeq és a kladribin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Opioidok		
Metadon/abakavir (40–90 mg naponta egyszer 14 napig/ 600 mg egyszeri dózis, majd 600 mg naponta kétszer 14 napig)	Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35% Metadon: CL/F ↑ 22%	A betegek többségénél nem valószínű, hogy a metadon dózisát módosítani kell. Esetenként szükség lehet a metadon dózisének ismételt beállítására.
Retinoidok		
Retinoid-vegyületek (pl. izotretinoin)	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Interakció lehetséges, mert van közös eliminációs út az alkohol-dehidrogenáz révén (abakavir összetevő).	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Egyéb gyógyszerek		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/dolutegravir Etanol/lamivudin Etanol/abakavir (0,7 g/ttkg egyszeri dózis/600 mg egyszeri dózis)	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. (alkohol- dehidrogenázgátlás) Abakavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Szorbit</i>		
Szorbit-oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat egyszeri dózis Lamivudin: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C _{max} ↓ 28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Triumeq hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt (pl. xilit, mannit, laktit, maltit) tartalmazó gyógyszerekkel. Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1-vírusterhelés gyakoribb monitorozása.
<i>Káliumcsatorna-blokkolók</i>		
Fampridin (dalfampridin néven is ismert)/dolutegravir	Fampridin ↑	A dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás potenciálisan görcsrohamokat okozhat az OCT2- transzporter gátlása miatt megemelkedő fampridin- plazmakoncentráció következtében; az egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A fampridin Triumeq-vel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

<i>Savlekötők és étrendkiegészítők</i>		
Magnézium-/alumínium-tartalmú savlekötők/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A magnézium-/alumínium-tartalmú savlekötők a Triumeq-től időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával a Triumeq bevétele után vagy legalább 6 órával az előtt).
Kalciumpótló készítmények/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplekképzés a polivalens kationokkal)	- Étkezés közben bevehető egyidejűleg a Triumeq és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítő vagy multivitamin-készítmények. - Ha a Triumeq éhgyomorra kerül bevitelre, az ilyen készítményeket legalább 2 órával a Triumeq bevétele után vagy legalább 6 órával az előtt javasolt bevenni.
Vaspótló készítmények/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A hivatkozott dolutegravir-expozíciócsökkenéseket a dolutegravir és e készítmények éhgyomorra történő bevételekor figyelték meg. Teli gyomor esetén a kalcium vagy vaspótlókkal történt egyidejű bevétel esetén az expozíció változását a táplálékhatás módosította, ennek hatására az expozíció hasonló volt, mint a dolutegravir éhgyomorra történő bevételekor.
Multivitaminok (kalcium-, vas- és magnézium-tartalmúak) /dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Prednizon	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ha naponta egyszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Ha naponta kétszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin dózisének módosítása a dolutegravirral történő együttes alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin dózisének csökkentését a dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának a metformin-koncentráció emelkedése miatti fokozódása miatt (lásd 4.4 pont).

<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Közönséges orbáncfű/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1- és a CYP3A- enzimindukció miatt; a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott dózisa orbáncfűvel történő együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Triumeq fix dózisú tabletta, az orbáncfű egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Triumeq után (ehhez a dózismódosításhoz rendelkezésre áll különálló dolutegravir-készítmény, lásd 4.2 pont).
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és norgesztromin (NGMN)/ dolutegravir	A dolutegravir hatása: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% A dolutegravir hatása: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	A dolutegravir nem gyakorolt farmakodinámiai hatást a luteinizáló hormonra (LH), a folliculusstimuláló hormonra (FSH) és a progeszteronra. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózismódosítása Triumeq-kel való együttes alkalmazás esetén.
<i>Vérnyomáscsökkentők</i>		
Riociguat/abakavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> az abakavir gátolja a CYP1A1-et. A korábban egészséges vizsgálati alanyoknál észlelt riociguat-AUC _(0-∞) értékekhez képest a riociguat egyszeri dózisának (0,5 mg) Triumeq-et szedő HIV- betegeknek történő egyidejű beadása hozzávetőleg háromszor magasabb riociguat- AUC _(0-∞) -értéket eredményezett.	Szükség lehet a riociguat dózisének csökkentésére, figyelembe kell venni a riociguat alkalmazási előírásában szereplő dózisajánlásokat.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Triumeq alkalmazása előtt a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a velőcsőzáródási rendellenesség esetleges kockázatáról a dolutegravir (a Triumeq egyik összetevője, lásd lentebb) vonatkozásában, beleértve a hatékony fogamzásgátlás megfontolását.

Ha egy nő terhességet tervez, a Triumeq-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait meg kell beszélni a beteggel.

Terhesség

Egy Botswana-ban végzett, humán terhességi kimenetekre vonatkozó surveillance vizsgálatból származó adatok a velőcsőzáródási rendellenességek számának kis mértékű emelkedését mutatták: a fogamzáskor dolutegravirt tartalmazó protokoll szerinti kezelésben részesülő anyák esetében 3591 szülés közül 7 esetben (0,19%, 95%-os CI: 0,09–0,40%), míg a dolutegravirt nem tartalmazó protokoll szerinti kezelésben részesülő anyák esetében 19 361 szülés közül 21 esetben (0,11%, 95%-os CI: 0,07–0,17%).

A velőcsőzáródási rendellenesség az átlagpopulációban 1000 élveszületésből 0,5–1 esetben fordul elő (0,05–0,1%). A velőcsőzáródási rendellenesség a legtöbb esetben a fogantatást követő embrionális fejlődés első négy hetében fordul elő (az utolsó menstruáció után hozzávetőleg 6 héttel). Amennyiben a Triumeq-kezelés közben a terhesség megerősítésre kerül az első trimeszter folyamán, a Triumeq-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait, összevetve a más antiretrovirális protokollra való váltással, meg kell beszélni a beteggel, figyelembe véve a gesztációs kort és a velőcsőzáródási rendellenesség kifejlődése szempontjából kritikus időszakot.

Az antiretrovirális kezelés terhességi regiszteréből származó adatok elemzése alapján, annál a 600 nőnél, akik a terhességük alatt dolutegravirt szedtek, nem mutatták ki nagyfokú fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát, de ez az adatmennyiség a velőcsőzáródási rendellenesség kockázatának megállapításához jelenleg nem elegendő.

Az állatokon végzett, dolutegravirra vonatkozó reproduktív toxikológiai vizsgálatok során nem állapítottak meg káros fejlődési kimeneteket, ideértve a velőcsőzáródási rendellenességet is (lásd az 5.3. pont).

A terhesség második és harmadik trimesztere alatt történő dolutegravir-expozíciót követően több mint 1000 kimenetelt vizsgálva, magzati/újszülött korban kialakuló toxicitás megnövekedett kockázata nem igazolódott. A Triumeq-et a terhesség második és harmadik trimeszterében akkor lehet alkalmazni, ha a várható előny meghaladja a magzatot érő potenciális kockázatot.

A dolutegravir embernél átjut a placentán. HIV-fertőzött terhes nőknél a dolutegravir-koncentráció medián értéke kb. 1,3-szer magasabb volt a köldökzsinórban, mint az anyai a perifériás plazmában.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre gyakorolt hatásairól.

A lamivudint illetően a nagy mennyiségű adat (több mint 5200, első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel) nem utalt malformatív toxicitásra. Az abakavir esetében közepes mennyiségű adat (több mint 1200, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel) nem utalt malformatív okozó toxicitásra.

Az abakavir és a lamivudin gátolhatja a sejtek DNS-replikációját, és az abakavir állatkísérletekben karcinogén hatást mutatott (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Mitokondriális diszfunkció

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

Szoptatás

A dolutegravir kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe (az anyatejben és az anyai plazmában mért dolutegravir-koncentráció aránya (medián érték) 0,033). Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásáról.

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

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások közé, amelyeket kapcsolatba hoztak a dolutegravirral és az abakavirral/lamivudinnal, a hányinger (12%), az insomni (7%), a szédülés (6%) és a fejfájás (6%) tartozott.

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

Az egyes betegeknél megfigyelt, a dolutegravir- és abakavir/lamivudin-kezeléssel összefüggő legsúlyosabb mellékhatás a túlérzékenységi reakció volt, ami a bőrkiütést és súlyos, májat érintő mellékhatásokat foglalt magába (lásd 4.4 pont és az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása részt ebben a pontban).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

2. táblázat: A dolutegravir+abakavir/lamivudin-kombinációval kapcsolatos mellékhatások táblázatos

felsorolása II.b fázistól III.b fázisig terjedő klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok adatainak összesített analízise alapján, továbbá mellékhatások a dolutegravir, az abakavir és a lamivudin egyéb antiretrovirális szerekkel együtt végzett klinikai vizsgálatait és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján.

Gyakoriság	Mellékhatások
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	neutropenia ¹ , anaemia ¹ , thrombocytopenia ¹
Nagyon ritka:	tiszta vörösvértest-aplasia ¹
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	túlérzékenység (lásd 4.4 pont)
Nem gyakori:	immunreaktívációs szindróma (lásd 4.4 pont)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	anorexia ¹
Nem gyakori:	hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia
Nagyon ritka:	tejsavas acidosis ¹
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	
Nagyon gyakori:	insomnia
Gyakori:	szokatlan álmok, depresszió, szorongás ¹ , rémálmok, alvászavar
Nem gyakori	öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet (különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel), pánikroham
Ritka:	befejezett öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás
Gyakori:	szédülés, álmoság, levertség ¹
Nagyon ritka:	perifériás neuropathia ¹ , paraesthesia ¹
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	köhögés ¹ , orrtünetek ¹
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hányinger, hasmenés
Gyakori:	hányás, flatulencia, hasi fájdalom, fájdalom a has felső részében, hasi distensio, hasi diszkomfortérzés, gastro-oesophagealis reflux betegség, dyspepsia
Ritka:	pancreatitis ¹
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori	glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) és/vagy glutamát-oxalacetát-transzamináz- (GOT) szint emelkedése
Nem gyakori:	hepatitis
Ritka:	akut májelégtelenség ¹ , emelkedett bilirubinszint ²

<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	bőrkiütés, pruritus, alopecia ¹
Nagyon ritka:	erythema multiforme ¹ , Stevens–Johnson-szindróma ¹ , toxicus epidermalis necrolysis ¹
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	arthralgia ¹ , izomelváltozások ¹ (beleértve a myalgiát is ¹)
Ritka:	rhabdomyolysis ¹
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	fáradtság
Gyakori:	asthenia, láz ¹ , rossz közérzet ¹
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	
Gyakori:	a CPK-szint emelkedése, a GPT/GOT-szint emelkedése, testtömeg-növekedés
Ritka:	az amilázszint emelkedése ¹
¹ Ezt a mellékhatást a más antiretrovirális szerekkel együtt alkalmazott dolutegravirral, abakavirral vagy lamivudinnal végzett klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalukat követően szerzett tapasztalatok során észlelték, vagy a Triumeq forgalomba hozatala után szerzett tapasztalatok során. ² Emelkedett transzamináz-szintekkel társulva.	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenységi reakciók

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

Dolutegravirral szembeni túlérzékenység

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

Abakavirral szembeni túlérzékenység

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

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

<i>Bőr</i>	Bőrkiütés (általában maculopapulás vagy urticariás).
<i>Emésztőrendszer</i>	Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a szájnyálkahártya kifekélyesedése.
<i>Légzőrendszer</i>	Dyspnoe, köhögés, torokfájás, felnőttkori respirációs distresszindróma, légzési elégtelenség.
<i>Vegyes tünetek</i>	Láz, levertség, rossz közérzet, oedema, lymphadenopathia, hypotensio, conjunctivitis, anaphylaxia.
<i>Neurológiai/pszichiátriai</i>	Fejfájás, paraesthesia.
<i>Hematológiai</i>	Lymphopenia.
<i>Máj/hasnyálmirigy</i>	Májfunkciós értékek emelkedése, hepatitis, májelégtelenség.
<i>Váz- és izomrendszeri</i>	Myalgia, ritkán myolysis, arthralgia, kreatin-foszfokinázszint emelkedése.

Urológiai

Kreatininszint-emelkedés, veseelégtelenség.

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

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

Anyagcsere-paraméterek

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

Osteonecrosis

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

Immunreaktivációs szindróma

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

Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben

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

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

Hepatitis B- vagy C-társfertőzés

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

Gyermekek és serdülők

Nincsenek klinikai adatok a Triumeq gyermekekre gyakorolt hatásairól. Az egyes összetevőket csecsemőkön, gyermekeken és serdülőkön vizsgálták.

A csecsemők, gyermekek és serdülők kezelésére egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazott dolutegravirre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak további biztonságossági aggályokat azokon túl, amelyeket a felnőtt populációban észleltek.

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túladagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiai hatások

In vitro antivirális aktivitás

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin egyaránt gátolja a HIV laboratóriumi törzseinek és klinikai izolátumainak a replikációját számos sejt-típusban, így transzformált T sejtvonalakban, monocyta/macrophag vonalakban, valamint aktivált perifériás vér mononukleáris sejtek (PMBC) és monocyta/macrophagok primer kultúráiban. A vírusreplikáció 50%-os gátlásának eléréséhez (IC₅₀ – a maximális hatás felének eléréséhez szükséges koncentráció) szükséges hatóanyag-koncentráció a vírus illetve a gazdasejt típusa szerint változott.

A dolutegravir IC₅₀-értéke perifériás vér mononukleáris sejtek (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) felhasználásával 0,5 nM volt különböző laboratóriumi törzsekben, MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7–2 nM között mozgott. Hasonló IC₅₀ értékeket észleltek klinikai izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC₅₀ átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02-2,14) volt. Az IC₅₀ átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09–0,61) volt.

A laboratóriumi HIV-1_{IIIB} és HIV-1_{HXB2} törzsekkel szembeni átlagos IC₅₀-érték 1,4–5,8 µM volt az abakavir esetében. A laboratóriumi HIV-1 törzsekkel szembeni medián vagy átlagos IC₅₀-érték 0,007–2,3 µM volt a lamivudin esetében. A laboratóriumi HIV-2- (LAV2 és EHO) törzsekkel szembeni átlagos EC₅₀-érték 1,57–7,5 µM volt az abakavir, és 0,16–0,51 µM volt a lamivudin esetében.

Az abakavir esetében az IC₅₀-érték a HIV-1 csoport M altípusaival (A-G) szemben 0,002–1,179 µM, az O-csoporttal szemben 0,022–1,21 µM és a HIV-2-izolátumokkal szemben 0,024–0,49 µM volt. A lamivudin esetében az IC₅₀-érték a HIV-1-altípusokkal (A-G) szemben 0,001–0,170 µM, az O-csoporttal szemben 0,030–0,160 µM és a HIV-2-izolátumokkal szemben 0,002–0,120 µM volt a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben.

Harminchét afrikai és ázsiai kezeletlen betegből származó HIV-1-izolátumok (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; és C altípus vagy CRF_AC, n = 13) érzékenyek voltak az abakavirra (< 2,5-szeres IC₅₀ változás), és a lamivudinra (< 3,0-szoros IC₅₀ változás), kivéve két CRF02_AG izolátumot, ahol a változás 2,9-szeres és 3,4-szeres volt az abakavir esetében. Antivirális kezelésben még nem részesült betegekből származó O-csoport izolátumok a lamivudin aktivitási vizsgálatban nagyon érzékenyek bizonyultak.

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

Virusellenes aktivitás más vírusellenes szerekkel kombinációban

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

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

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

A humán szérum hatása

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

Rezisztencia

In vitro rezisztencia (dolutegravir)

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

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

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

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

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

In vivo rezisztencia (dolutegravir)

II.b és III. fázisú vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt + 2 NRTI-t kapó betegeknél nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz gyógyszercsoporttal vagy az NRTI gyógyszercsoporttal szemben (n=876, 48–96 hetes követési idő).

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoporttal nem kezelt betegeknél (SAILING vizsgálat) integrázgátló szubsztitúciókat figyeltek meg 354 dolutegravir és egy, a vizsgálatban résztvevő orvos által választott alapterápia kombinációjával kezelt betegből 4 esetben (48 hetes követési idő). E négy esetből két betegnél alakult ki egy különleges R263K integráz szubsztitúció 1,93-szoros maximális változás értékkel, egy betegnél figyeltek meg V151V/I integráz szubsztitúciót 0,92-szoros maximális változás értékkel, továbbá egy betegnek voltak korábról fennálló integráz mutációi, akiről azt feltételezték, hogy korábban már részesült integráz-kezelésben vagy transzmisszió útján integrázgátlóra rezisztens vírussal fertőződött meg. Az R263K mutáció *in vitro* is kisselektálódott (lásd fent).

In vitro és in vivo rezisztencia (abakavir és lamivudin)

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

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

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

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

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Triumeq hatásossága HIV-fertőzött, előzetes kezelésben nem részesült betegeknél több vizsgálat adatain alapul. Az elemzések magukban foglalták két randomizált, nemzetközi, kettős vak, aktív-kontrollos vizsgálat, a SINGLE (ING114467) és a SPRING-2 (ING113086), a nemzetközi, nyílt

elrendezésű, aktív-kontrollos FLAMINGO (ING114915) és a randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos, multicentrumos, non-inferioritási vizsgálat (ARIA (ING117172) adatait.

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

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

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

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

	48. hét	
	DTG 50 mg + ABC/3TC naponta egyszer N=414	EFV/TDF/FTC naponta egyszer N=419
HIV-1-RNS <50 kópia/ml	88%	81%
Kezelési különbség*	7,4% (95%-os CI: 2,5–12,3%)	
Virológiai válasz hiánya†	5%	6%
Nincs virológiai adat a 48. héten	7%	13%
Okok		
A vizsgálat abbahagyása/a vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása mellékhatás vagy elhalálozás miatt‡	2%	10%
A vizsgálat abbahagyása/a vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása más ok miatt§	5%	3%
Hiányzó adat ebben az időpontban, de a vizsgálatban továbbra is részt vesz	0	<1%
HIV-1-RNS <50 kópia/ml kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban		
Kiindulási plazma vírusterhelés (kópia/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Kiindulási CD4+ szám (sejt/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 – <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Nem		
Férfi	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Nő	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rassz		

Fehérbőrű	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrikai amerikai/ afrikai származású/ egyéb	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Életkor (év)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva. † Olyan betegeket foglal magában, akik a 48. hét előtt a hatás hiánya miatt abbahagyták a kezelést, továbbá, akiknél a vírusszám ≥50 kópia volt a 48. héten. ‡ Olyan betegeket foglal magában, akik mellékhatás, elhalálozás miatt hagyták abba a vizsgálatot bármely időpontban az 1. naptól a 48. heti analízisig, ha ez nem eredményezett virológiai adatot a kezelés során az analízis időtartama alatt. § Olyan okokat tartalmaz, mint pl. a hozzájárulás visszavonása, a kapcsolat megszakadása a követéses szakaszban, elköltözés, a protokoll megsértése. Megjegyzés: ABC/3TC = 600 mg abakavir, 300 mg lamivudin Kivexa/Epzicom fix kombináció (FDC) formájában. EFV/TDF/FTC = 600 mg efavirenz, 245 mg tenofovir-dizoproxil, 200 mg emtricitabin Atripla FDC formájában.</p>		

A 48. heti primer analízisben a virológiai szuppressziót mutató betegek aránya a dolutegravir + ABC/3TC-karban nagyobb volt, mint az EFV/TDF/FTC-karban ($p=0,003$). Ugyanilyen kezelési különbséget figyeltek meg a kiindulási HIV-RNS-szint ($<$ vagy $>$ 100 000 kópia/ml) szerint csoportosított betegeknél is. A vírusszuppresszió kialakulásáig eltelt időtartam medián értéke rövidebb volt az ABC/3TC+DTG-karban (28 vs 84 nap, $p<0,0001$). A CD4+ T-sejtszám változásának korrigált átlagértéke a kiindulási értéktől 267 sejt/mm³ versus 208 sejt/mm³ volt ($p<0,001$). Mind a vírusszuppresszióig eltelt időtartam és a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változások analízise prespecifikált és multiplicitásra korrigált volt. A 96. héten a válasz 80% vs. 72% volt. A végpontban megfigyelt különbség statisztikailag szignifikáns maradt ($p=0,006$). A DTG+ABC/3TC-re adott statisztikailag nagyobb válaszok az EFV/TDF/FTC-karban a kezeléseket a mellékhatások miatt abbahagyók magasabb aránya miatt alakultak ki, függetlenül a vírusterhelési szintektől. Általában véve a 96. héten észlelt kezelési különbségek relevánsak mind a nagy, mind az alacsony vírusterhelésű betegekre. A SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszának 144. hetében a vírusszuppresszió továbbra is fennállt, a dolutegravir+ABC/3TC kar eredménye (71%) jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC-karon megfigyelt (63%). A két kezelés eredményessége között 8,3% (2,0, 14,6) volt a különbség.

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

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

	DTG 50 mg naponta egyszer + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg naponta kétszer + 2 NRTI N=411
Demográfiai jellemzők		
Medián életkor (év)	37	35
Nő	15%	14%
Nem fehérbőrű	16%	14%
Hepatitis B és/vagy C	13%	11%
CDC C-osztály	2%	2%
ABC/3TC alapkezelés	41%	40%
48. heti hatásossági eredmények		
HIV-1-RNS <50 kópia/ml	88%	85%
Kezelési különbség*	2,5% (95%-os CI: -2,2%; 7,1%)	
Virológiai válasz hiánya†	5%	8%
Nincs virológiai adat a 48. héten	7%	7%
<u>Okok</u>		
A vizsgálat abbahagyása/a vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása mellékhatás vagy elhalálozás miatt‡	2%	1%
A vizsgálat abbahagyása/a vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása más ok miatt§	5%	6%
HIV-1-RNS <50 kópia/ml az ABC/3TC kezelést kapóknál	86%	87%
96. heti hatásossági eredmények		
HIV-1-RNS <50 kópia/ml	81%	76%
Kezelési különbség*	4,5% (95%-os CI: -1,1%; 10,0%)	
HIV-1-RNS <50 kópia/ml az ABC/3TC-kezelést kapóknál	74%	76%
* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva.		
† Olyan betegeket foglal magában, akik a 48. hét előtt a hatás hiánya miatt abbahagyták a kezelést, továbbá, akiknél a vírusszám ≥50 kópia volt a 48. héten.		
‡ Olyan betegeket foglal magában, akik mellékhatás, halálozás miatt hagyták abba a vizsgálatot bármely időpontban az 1. naptól a 48. heti analízisig, ha ez nem eredményezett virológiai adatot a kezelés során az analízis időtartama során.		
§ Olyan okokat tartalmaz, mint pl. a protokoll megsértése és a hozzájárulás visszavonása.		
Megjegyzés: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Egy jelenleg is folyamatban lévő, 48 hetes, multicentrumos, nyílt elrendezésű, I/II. fázisú vizsgálatban (IMPACT P1093/ING112578) a dolutegravir farmakokinetikai paramétereit, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték kombinációs kezeléseken olyan HIV-1-fertőzött, ≥ 4 hetes és < 18 éves csecsemők, gyermekek és serdülők bevonásával, akiknek a többsége korábban már kapott kezelést.

Az egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott dolutegravirt egy jelenleg is folyamatban lévő, nyílt elrendezésű, multicentrumos, dóziskereső klinikai vizsgálatban (IMPAACT P1093) értékelték kezelésben még nem részesült vagy már kezelt, integrázgátló kezelésben még nem részesült, ≥ 4 hetes és < 18 éves HIV-1-fertőzött alanyok bevonásával. Az alanyokat életkor szerint osztották csoportokba: a 12 – < 18 éves betegeket az I. kohorszba, míg a 6 – < 12 éves betegeket a IIA. kohorszba sorolták. A két kohorszban a testtömeg és az életkor alapján meghatározott ajánlott dózissal kezelt alanyok 67%-a (16/24) ért el 50 kópia/ml-nél alacsonyabb HIV-1-RNS-értéket a 48. hétre (Snapshot-algoritmus).

A naponta egyszer, egy harmadik antiretrovirális gyógyszerrel együtt alkalmazott abakavirt és lamivudint, egy randomizált, multicentrumos vizsgálatban (ARROW) előzetes kezelésben nem részesült HIV-1-fertőzött betegek bevonásával értékelték. A napi egyszeri adagolásra randomizált betegek ($n = 331$) és akiknek a testtömege legalább 25 kg volt, 600 mg abakavirt és 300 mg lamivudint kaptak, vagy monokomponensű gyógyszerekben vagy fix dózisu kombinációban. A 96. héten a naponta egyszer, egy harmadik antiretrovirális gyógyszerrel együtt alkalmazott abakavirt és lamivudint kapó betegek 69%-ánál volt a HIV-1-RNS-értéke 80 kópia/ml alatt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Triumeq filmtablettáról kimutatták, hogy bioekvivalens a külön alkalmazott dolutegravir monokomponensű filmtablettával és abakavir/lamivudin fix dózisu kombinált tablettával (ABC/3TC FDC). Ezt egy egyszeri dózisu, 2 karos keresztezett (éhom) bioekvivalencia vizsgálatban igazolták a Triumeq-vel és 1×50 mg dolutegravir tablettával, plusz 1×600 mg abakavir/300 mg lamivudin tablettával, egészséges önkénteseknél ($n=66$).

A diszpergálódó tablettában alkalmazott abakavir és lamivudin relatív biohasznosulása hasonló a filmtablettához. A diszpergálódó tablettában alkalmazott dolutegravir relatív biohasznosulása kb. 1,7-szer magasabb, mint a filmtablettában alkalmazotté. Ezért a Triumeq filmtabletta és a Triumeq diszpergálódó tabletták egymással közvetlenül nem felcserélhető (lásd 4.2 pont).

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

Felszívódás

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin gyorsan felszívódnak a *per os* bevétel követően. A dolutegravir abszolút biohasznosulását nem állapították meg. A *per os* abakavir és lamivudin abszolút biohasznosulása felnőtteknél 83%, illetve 80–85%. A maximális szérumszint kialakulásához átlagosan szükséges idő (t_{max}) a dolutegravir esetében kb. 2-3 óra (a bevétel követően, tabletták gyógyszerforma esetén), az abakavir esetében 1,5 óra, míg a lamivudin esetében 1,0 óra.

A dolutegravir expozíció általában hasonló volt az egészséges személyek és a HIV-1-fertőzött betegek esetében. HIV-1-fertőzött felnőtteknél naponta egyszer adott 50 mg dolutegravir filmtabletta bevitelét követően a dinamikus egyensúlyi állapotú (steady state) farmakokinetikai paraméterek (mértani átlag [%CV]) populáció farmakokinetikai analízisekben az alábbiak voltak:

$AUC_{(0-24)}=53,6$ (27) mikrogramm \times óra/ml, $C_{max}=3,67$ (20) mikrogramm/ml és $C_{min}=1,11$ (46) mikrogramm/ml. Abakavir egyszeri 600 mg-os adagjának bevitelét követően a C_{max} átlagértéke (CV) 4,26 mikrogramm/ml (28%), az AUC_{∞} átlagértéke (CV) 11,95 mikrogramm \times óra/ml (21%). A napi egyszeri 300 mg lamivudin 7 napon át tartó ismételt adagolását követően a C_{max} dinamikus egyensúlyi állapotú átlagértéke (CV) 2,04 mikrogramm/ml (26%), míg az AUC_{24} átlagértéke (CV) 8,87 mikrogramm \times óra/ml (21%) volt.

A magas zsírtartalmú étel Triumeq filmtablettára gyakorolt hatását az egyszeri dózisu, 2 karú keresztezett bioekvivalencia-vizsgálat alanyainak egyik alcsoportjában ($n=12$) értékelték. A dolutegravir plazma- C_{max} - és AUC-értéke a Triumeq filmtabletta magas zsírtartalmú étel fogyasztásával egyidejűleg történő bevétele esetén az éhom állapothoz képest 37%-kal, illetve 48%-kal volt magasabb. Abakavir esetén a C_{max} csökkenése 23%-os volt, míg az AUC változatlan

maradt. A lamivudin-expozíció hasonló volt étkezés esetén és éhgyomorral. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a Triumeq filmtabletta bevehető étkezéssel egyidejűleg vagy étkezések között is.

Eloszlás

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

In vitro adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (>99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A dolutegravir plazmafehérje-kötődése független a dolutegravir-koncentrációtól. A hatóanyagból származó teljes radioaktivitás vér-plazma koncentráció aránya 0,441–0,535, amely a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejtjes elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérum albuminszint (<35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél észlelték. A plazmafehérje-kötődésre irányuló *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az abakavir terápiás koncentrációkban csak kis vagy közepes mértékben (kb. 49%) kötődik az emberi plazmafehérjékhez. A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris, és *in vitro* a plazmafehérjékhez korlátozott mértékben kötődik (< 36%).

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

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

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

Biotranszformáció

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

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

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

Gyógyszerkölcsonhatások

In vitro a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P₄₅₀ enzimeken, az (UGT)1A1-en, illetve UGT2B7-en, illetve a Pgp-transzportereken, BCRP-en, BSEP-en, szerves anion-transzportáló polipeptid 1B1-en (OATP1B1), OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, multidrug-rezisztencia asszociált fehérje 2-n (MRP2) vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást (IC₅₀>50 mikromM) mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, illetve a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

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

In vitro az abakavir nem gátolta és nem indukálta a CYP-enzimeket (kivéve a CYP1A1-t és CYP3A4 [korlátozott képesség], lásd 4.5 pont) és nem, vagy csak gyengén gátolta az OATP1B1-et, OAT1B3-at, OCT1-et, OCT2-t, BCRP-t és Pgp-t, illetve a MATE2-K-t. Következésképpen nem várható, hogy az abakavir befolyásolja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek a szubsztrátjai.

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

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

A lamivudint a CYP-enzimek nem metabolizálják jelentős mértékben.

Elimináció

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

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

A lamivudin esetében 18–19 órás eliminációs felezési időt észleltek. A napi egyszer 300 mg lamivudint szedő betegeknél a lamivudin-TP intracelluláris terminális féléletideje 16–19 óra volt. Az átlagos szisztémás lamivudin clearance kb. 0,32 l/óra/ttkg, döntően renális clearance-szel (> 70%), a szerves kationtranszport rendszeren keresztül. Vesekárosodott betegeken végzett vizsgálatok szerint a veseműködés zavara befolyásolja a lamivudin eliminációját. Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin clearance < 30 ml/perc, csökkenteni kell az adagot (lásd 4.2 pont).

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egy randomizált, dóziskereső vizsgálatban (ING111521) dolutegravir-monoterápiával kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél gyors és dózisfüggő antivirális aktivitást igazoltak; a HIV-1-RNS átlagos

csökkenése $2,5 \log_{10}$ volt a 11. napon, 50 mg-os adagnál. Ez az antivirális terápiás válasz az 50 mg-os adagot szedő csoportban az utolsó adag bevétele után 3–4 napig fennmaradt.

Intracelluláris farmakokinetika

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

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

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

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

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

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

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

Vesekárosodás

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

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

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

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

A lamivudin adatai alapján a Triumeq alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance értéke kisebb, mint 30 ml/perc.

Idősek

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

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

Gyermekek és serdülők

A dolutegravir filmtabletta és a diszpergálódó tabletták farmakokinetikáját ≥ 4 hetes és < 18 éves életkor közötti HIV-1-fertőzött csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél, két folyamatban lévő klinikai vizsgálatban értékelték (IMPAACT P1093/ING112578 és ODYSSEY/201296). A dolutegravir átlagos AUC_{0-24} - és C_{24} -értéke HIV-1-fertőzött, legalább 14 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt ahhoz, amit a felnőtteknél napi egyszer 50 mg vagy napi kétszer 50 mg alkalmazása után mértek. Az átlagos C_{max} magasabb gyermeknél és serdülőknél, de ez a növekedés nem tekinthető klinikailag jelentősnek, mivel a biztonságossági profilok hasonlóak gyermekek és serdülők, valamint felnőtt betegek esetén.

Rendelkezésre állnak olyan farmakokinetikai adatok, amelyeket az abakavir és a lamivudin belsőleges oldat, illetve tabletták gyógyszerformájával, ajánlott adagolási rend szerint kezelt gyermekeknél és serdülőknél mértek. A farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőtteknél mértékhöz. A populációs farmakokinetikai model és szimuláció szerint a 14 – <25 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél az ajánlott dózisoknál az abakavir és a lamivudin becsült expozíciói (AUC_{0-24}) a Triumeq diszpergálódó tabletták esetén az egyes összetevők várt expozíciótartományaihoz vannak.

A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusa

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

Nem

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

Rassz

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

Hepatitis B- vagy C-társfertőzés

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Mutagenitás és karcinogenitás

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

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

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

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

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

Toxicitás ismételt adagolás esetén

A dolutegravir nagy adagjaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt adagolásos *per os* toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig terjedő időtartamban) és majmokon (38 hétig terjedő időtartamban) tanulmányozták. A dolutegravir primer hatása a gastrointestinalis intolerancia vagy irritáció volt patkányokban és majmokban olyan adagoknál, amelyek az AUC alapján számítva az 50 mg-os humán klinikai expozíció patkányokban kb. 38-szorosát, míg majmokban 1,5-szeresét tették ki. Mivel a gastrointestinalis (GI) intoleranciát a hatóanyag helyi alkalmazásának tulajdonítják, a mg/kg vagy a mg/m² mértékegység a megfelelő biztonságossági jellemző e toxicitás jellemzésére. A GI-intolerancia majmoknál a humán mg/ttkg ekvivalens adag 30-szorosánál (50 kg-os testtömegű emberhez viszonyítva) és az 50 mg-os klinikai napi összedagra számított humán mg/m² ekvivalens adag 11-szeresénél fordult elő.

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

Abakavirt két évig adva, egereken és patkányokon enyhe myocardialis degenerációt észleltek. A

szisztémás expozíció 7–21-szerese volt a várható humán szisztémás expozíciónak. E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Reprodukciós toxikológia

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

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

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

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

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

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

Tabletta bevonat:

polivinil-alkohol, részlegesen hidrolizált
títán-dioxid
makrogol
talkum
fekete vas-oxid
vörös vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztos csavaros kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófóliával lezárt, fehér HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály.

30 filmtabletta és nedvszívó tartályonként.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 1.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg diszpergálódó tabletták

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg dolutegravirt (nátrium-só formájában), 60 mg abakavirt (szulfát formájában) és 30 mg lamivudint tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletták.

Sárga, mindkét oldalán domború, kapszula alakú, kb. 14×7 mm-es, egyik oldalán mélynyomású „SV WTU” jelzéssel ellátott diszpergálódó tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Triumeq humán immunhiányvírussal (HIV) fertőzött, legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elrendelnie.

Adagolás

Gyermekek (legalább 14 kg-os és 25 kg-nál kisebb testtömeg)

A Triumeq diszpergálódó tabletták ajánlott dózisát a testtömeg alapján kell meghatározni (lásd 1. táblázat).

1. táblázat A diszpergálódó tabletták ajánlott dózisa legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek számára

Testtömeg (kg)	Napi adag	Tabletták száma
14 és <20 között	Naponta egyszer 25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC	Öt
20 és <25 között	Naponta egyszer 30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC	Hat

DTG= dolutegravir, ABC= abakavir, 3TC= lamivudin.

Gyermekek (legalább 14 kg-os testtömeg), akik egyidejűleg valamilyen erős enziminduktort is kapnak
A dolutegravir ajánlott dózisát módosítani kell, ha a Triumeq diszpergálódó tablettát a következők valamelyikével egyidejűleg alkalmazzák: etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül), efavirenz, nevirapin, rifampicin, tipranavir/ritonavir, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, illetve közösleges orbáncfű (lásd 2. táblázat).

2. táblázat A diszpergálódó tablettá ajánlott dózisa legalább 14 kg-os és 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek számára, akik valamilyen erős enziminduktort is kapnak egyidejűleg

Testtömeg (kg)	Napi adag	Tabletták száma
14 és <20 között	Naponta egyszer 25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC ÉS Plusz egy 25 mg-os dózisú dolutegravir diszpergálódó tablettá kb. 12 órával a Triumeq után.* VAGY Plusz egy 40 mg-os dózisú dolutegravir filmtablettá kb. 12 órával a Triumeq után.*	Öt ÉS Lásd a dolutegravir diszpergálódó tablettá kísérőiratát. VAGY Lásd a dolutegravir filmtablettá kísérőiratát.
20 és <25 között	Naponta egyszer 30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC ÉS Plusz egy 30 mg-os dózisú dolutegravir diszpergálódó tablettá kb. 12 órával a Triumeq után.* VAGY Plusz egy 50 mg-os dózisú dolutegravir filmtablettá kb. 12 órával a Triumeq után.*	Hat ÉS Lásd a dolutegravir diszpergálódó tablettá kísérőiratát. VAGY Lásd a dolutegravir filmtablettá kísérőiratát.

* Ezekben az esetekben az orvosnak át kell tanulmányoznia a dolutegravir saját alkalmazási előírását.

Arra az esetre, ha az egyik hatóanyag adagolásának leállítása vagy dózisának módosítása szükséges, a dolutegravirt, az abakavirt és a lamivudint külön-külön tartalmazó készítmények állnak rendelkezésre. Ezekben az esetekben az orvosnak át kell tanulmányoznia e gyógyszerek saját alkalmazási előírását.

Külön dolutegravir-dózis (filmtablettá vagy diszpergálódó tablettá) alkalmazandó azokban az esetekben, ha dózismódosításra van szükség gyógyszerkölsönhatás miatt (például rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, fenobarbitál, közösleges orbáncfű, etravirin [hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül], efavirenz, nevirapin vagy tipranavir/ritonavir [lásd 2. táblázat és 4.5 pont]).

Filmtabletta

A Triumeq filmtabletta gyógyszerformában is elérhető a legalább 25 kg-os testtömegű betegek számára. A dolutegravir biohasznosulása filmtablettából és diszpergálódó tablettából eltérő, ezért a két gyógyszerforma egymással közvetlenül nem helyettesíthető (lásd 5.2 pont).

Kihagyott dózisok

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin 65 éves és ennél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nincs bizonyíték arra, hogy az idős betegek más dózist igényelnének, mint a fiatalabb felnőttek (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem áll rendelkezésre adat a lamivudin vesekárosodásban szenvedő, 25 kg-os testtömegűnél kisebb gyermekeknél történő alkalmazására vonatkozóan. Ezért a Triumeq nem javasolt olyan serdülőknél és gyermekeknél, akik testtömege eléri a 14 kg-ot, de kisebb 25 kg-nál, és a kreatinin-clearance-értékük <50 ml/perc (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A Triumeq biztonságosságát és hatásosságát 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Triumeq étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A Triumeq diszpergálódó tablettát ivóvízben kell feloldani. Bevétel előtt a tablettá(ka)t teljesen fel kell oldani 20 ml ivóvízben. A tablettákat nem szabad szétrágni, szétvágni vagy porrá törni. A gyógyszert az elkészítéstől (feloldástól) számított 30 percen belül be kell venni. Ha több mint 30 perc telt el, az elkészített dózist ki kell önteni, és újat kell készíteni (lásd 6.6 pont, valamint „Útmutató lépésről lépésre”).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Olyan szűk terápiás tartományú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás, amelyek a szerves kation transzporter (OCT) 2 szubsztrátjai, beleértve többek között a fampridint (ami dalfampridin néven is ismert, lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók (lásd 4.8 pont)

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

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

Emiatt az alábbiakat mindig be kell tartani:

- A kezelés megkezdése előtt minden esetben meg kell határozni a HLA-B*5701-státuszt.

- Triumeq-kezelést sosem szabad kezdeni pozitív HLA-B*5701-státuszú betegnél, illetve olyan negatív HLA-B*5701-státuszú betegnél sem, akinél a korábbi abakavir tartalmú terápia során abakavirral szembeni túlérzékenységi reakció gyanúja állt fenn.

- Amennyiben túlérzékenységi reakció gyanúja áll fenn, még a HLA-B*5701 allél hiánya esetén is **haladéktalanul abba kell hagyni a Triumeq alkalmazását**. Túlérzékenységi reakció kialakulását követően a Triumeq szedésének abbahagyását illető késlekedés életveszélyes reakcióhoz vezethet. A klinikai állapotot – beleértve a máj-aminotranszferázokat és a bilirubin-szintet is – monitorozni kell.

- A Triumeq-kezelés túlérzékenységi reakció gyanúja miatti leállítás után **a Triumeq-et vagy más abakavir- vagy dolutegravir-tartalmú gyógyszert soha nem szabad újraadni**.

- Abakavir-tartalmú készítmény abakavir túlérzékenységi reakció gyanúját követő újbóli adása a tünetek azonnali, órákon belüli visszatérésével járhat. A visszatérő tünetek általában sokkal súlyosabbak, mint az első alkalommal jelentkezők, és akár életveszélyes hypotensio és halál is előfordulhat.

- Az abakavir- és dolutegravir-kezelés újratevésének elkerülése érdekében fel kell szólítani azokat a betegeket, akiknél túlérzékenységi reakció lépett fel, hogy a megmaradt Triumeq tablettákat semmisítsék meg.

A túlérzékenységi reakciók klinikai leírása

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

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

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

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

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipidek és a testtömeg esetén egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Májbetegség

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

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

Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek

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

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

Ha a Triumeq-kezelést hepatitis B-vel is fertőzött betegeknél leállítják, ajánlatos mind a májfunkciós értékek, mind a HBV-replikáció markereinek időszakonkénti ellenőrzése, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja.

Immunreaktivációs szindróma

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

Az immunreaktivációs szindrómával összhangban a májfunkciós értékek emelkedését figyelték meg

egyres hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknel a dolutegravir-kezelés kezdetén. Hepatitis B- és/vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknel ajánlott a májfunkciós értékek rendszeres ellenőrzése (lásd e pontban fentebb a „Kronikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek” részt és a 4.8 pontot).

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

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

Cardiovascularis események

Habár az abakavirral végzett klinikai és megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok ellentmondásos eredményeket mutatnak, több vizsgálat is arra utal, hogy az abakavirral kezelt betegeknel megnő a cardiovascularis események (különösen a myocardialis infarctus) kockázata. Ezért Triumeq rendelése esetén törekedni szükséges minden befolyásolható kockázati tényező (pl. dohányzás, magas vérnyomás, hyperlipidaemia) minimalizálására. Ezen túlmenően, a magas cardiovascularis kockázatú betegek kezelésekor az abakavir-tartalmú kezelést kiváltó alternatív kezelési lehetőségeket is mérlegelni kell.

Osteonecrosis

Bár etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok, biszfoszfonátok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket jelentettek különösen előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesülő betegek esetében. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Opportunista fertőzések

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

Gyógyszerrezisztencia

A Triumeq alkalmazása nem ajánlott integrázgátlókkal szemben rezisztens betegeknel, mert nem áll rendelkezésre elegendő adat a dolutegravir adagolására vonatkozó ajánláshoz integrázgátlókkal szemben rezisztens serdülők, gyermekek és csecsemők esetén.

Gyógyszerkölcsönhatások

A dolutegravir ajánlott dózisát rifampicinnel, karbamazepinnel, oxkarbazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal, közönséges orbáncfűvel, etravirinnel (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlókkal)

nélkül), efavirenzzel, nevirapinnal vagy tipranavir/ritonavir-kombinációval történő együttes alkalmazás esetén módosítani kell (lásd 4.5 pont).

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

Étkezés közben a Triumeq és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítő vagy multivitamin-készítmények egyidejűleg bevehetők. Ha a Triumeq éhgyomorra kerül bevitelre, a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítő vagy multivitamin-készítményeket 2 órával a Triumeq bevétele után vagy 6 órával előtte javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

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

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

A Triumeq nem szedhető dolutegravirt, abakavirt, lamivudint vagy emtricitabint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel, kivéve ha gyógyszerkölsönhatás miatt a dolutegravir dózisének módosítására van szükség (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A Triumeq kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

A dolutegravir főként az uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 által katalizált metabolizmus útján ürül. A dolutegravir egyúttal az UGT1A3, az UGT1A9, a CYP3A4, a Pgp és az emlőrák-rezisztenciafehérje (breast cancer resistance protein – BCRP) szubsztrátja is. Emiatt a Triumeq egyidejű adása más, UGT1A1-, UGT1A3-, UGT1A9-, CYP3A4- és/vagy Pgp-gátló gyógyszerekkel növelheti a dolutegravir plazmakoncentrációját. Az ezeket az enzimeket vagy transzportereket indukáló gyógyszerek csökkenthetik a dolutegravir plazmakoncentrációját és terápiás hatását (lásd 3. táblázat).

A dolutegravir abszorpcióját egyes antacidok/savlekötő gyógyszerek csökkentik (lásd 3. táblázat).

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

A lamivudin a vesén keresztül ürül. A lamivudin vizeletbe történő aktív renális szekréciója az OCT2-n, valamint a multidrug és toxin extrúziós transzporteren (MATE1 és MATE2-K) keresztül zajlik. Kimutatták, hogy a trimetoprim (ezeknek a gyógyszertranszportereknek a gátlója) növeli a lamivudin plazmakoncentrációját, azonban ez a növekedés nem volt klinikailag jelentős (lásd

3. táblázat). A dolutegravir egy OCT2- és MATE1-inhibitor; azonban a keresztvizsgálat alapján a lamivudin-koncentrációk hasonlóak voltak, akár alkalmaztak egyidejűleg dolutegravirt, akár nem, ami azt jelzi, hogy a dolutegravirnak nincs *in vivo* hatása a lamivudin-expozícióra. A lamivudin az OCT1 hepaticus uptake transzporternek is szubsztrátja. Mivel a máj útján történő elimináció csekély szerepet játszik a lamivudin clearance-ében, nem valószínű, hogy az OCT1-gátlás útján történő gyógyszerkölsönhatások klinikailag jelentősek lennének.

Bár az abakavir és a lamivudin *in vitro* egyaránt a BCRP és a Pgp szubsztrátja, az abakavir és a lamivudin magas abszolút biohasznosulása miatt (lásd 5.2 pont) ezen efflux transzporterek gátlása nem valószínű, hogy klinikailag jelentős hatást gyakorol az abakavir, illetve a lamivudin koncentrációira.

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

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

In vitro a dolutegravir gátolja az OCT2 és MATE1 renális transzportereket. *In vivo* a kreatinin-clearance 10–14%-os (a szekréciós frakció OCT2- és MATE1-transzport függő) csökkenését figyelték meg betegeknél. *In vivo* a dolutegravir fokozhatja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től és/vagy a MATE1-től (pl. fampridin [dalfampridin néven is ismert], metformin) (lásd 3. táblázat).

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

In vitro az abakavir a CYP1A1-re kifejtett gátló képességet mutat, illetve korlátozott mértékben gátolja a CYP3A4 által közvetített metabolizmust. Az abakavir gátolta a MATE1-et, aminek klinikai jelentősége nem ismert.

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

Egyes kiválasztott antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel fennálló igazolt és elméletileg várható kölcsönhatások a 3. táblázatban kerülnek felsorolásra.

Kölcsönhatás-táblázat

A dolutegravir, abakavir, lamivudin és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai a 3. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenés „↓”, a változatlanságé „↔”, a koncentráció vs. idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C_{max}”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „C_τ”). A táblázat nem tekinthető teljesnek, de a vizsgált gyógyszer-csoportokra reprezentatív.

3. táblázat: Gyógyszerkölsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölsönhatás A változás mértani középértéke (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Antiretrovirális gyógyszerek		
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptázgátlók</i>		
Etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül) / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin csökkentette a dolutegravir plazmakoncentrációját. A dolutegravir ajánlott dózisát módosítani kell a hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazása esetén. Legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek A dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).
Lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott dózisát módosítani kell efavirenzzel történő együttadás esetén. Legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek A dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).

Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; az indukció következtében hasonló expozíció-csökkenés várható, mint amit az efavirenzzel figyeltek meg.)	A nevirapin együttes alkalmazása enzimindukció révén csökkentheti a dolutegravir plazmakoncentrációját, de ezt nem tanulmányozták. A nevirapin hatása a dolutegravir-expozícióra valószínűleg hasonló vagy kisebb, mint az efavirenzé. A dolutegravir ajánlott dózisát módosítani kell nevirapinnal való együttadás esetén. Legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek A dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Nukleozid típusú reverz transzkriptázgátlók</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Dózismódosítás nem szükséges, ha a Triumeq-et nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal együtt adják.
Emtricitabin, didanozin, sztavudin, zidovudin	A kölcsönhatást nem vizsgálták	A Triumeq kombinációban történő alkalmazása emtricitabint tartalmazó gyógyszerekkel nem ajánlott, mivel mind a lamivudin (a Triumeq-ben), mind pedig az emtricitabin citidin-analógok (azaz intracelluláris interakciók kockázata áll fenn [lásd 4.4 pont]).
<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott dózisát módosítani kell tipranavir/ritonavir- kombinációval való együttes alkalmazás esetén. Legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek A dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).
Fozamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fozamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A fozamprenavir/ritonavir-kombináció csökkenti a dolutegravir koncentrációját; kevés adat áll rendelkezésre, de a III. fázisú vizsgálatok nem mutattak csökkent hatásosságot. Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir+ritonavir/ abakavir	Abakavir AUC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb antivirális gyógyszerek		
Daklatazvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatazvir ↔	A daklatazvir nem változtatta meg a dolutegravir plazmakoncentrációját klinikailag jelentős mértékben. A dolutegravir nem változtatta meg a daklatazvir plazmakoncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges.

Fertőzés elleni gyógyszerek		
Trimetoprim/ szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/ abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Nem szükséges a Triumeq dózismódosítása, kivéve, ha a betegnek vesekárosodása van (lásd 4.2 pont).
Trimetoprim/ szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/ lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/ 300 mg egyszeri dózis)	Lamivudin: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: AUC ↔ Szulfametoxazol: AUC ↔ (szerves kationtranszporter-gátlás)	
Antimycobacterialis gyógyszerek		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir dóziséét módosítani kell rifampicinnel való együttes alkalmazás esetén. Legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek A dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Antikonvulzív szerek		
Karbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	A dolutegravir ajánlott dóziséét módosítani kell karbamazepinnel történő együttes alkalmazás esetén. Legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek A dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).
Fenobarbitál/dolutegravir Fenitoin/dolutegravir Oxkarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1- és a CYP3A-enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott dóziséét módosítani kell ezekkel a metabolikus induktorokkal történő együttes alkalmazás esetén. Legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek A dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).

Antihisztaminok (hisztamin H2-receptorantagonisták)		
Ranitidin	<p>Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.</p> <p>Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
Cimetidin	<p>Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.</p> <p>Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
Citotoxikumok		
Kladribin/lamivudin	<p>Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.</p> <p>A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, ami klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását.</p>	A Triumeq és a kladribin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Opioidok		
Metadon/abakavir (40–90 mg naponta egyszer 14 napig/ 600 mg egyszeri dózis, majd 600 mg naponta kétszer 14 napig)	Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35% Metadon: CL/F ↑ 22%	A betegek többségénél nem valószínű, hogy a metadon dózisát módosítani kell. Esetenként szükség lehet a metadon dózisének ismételt beállítására.
Retinoidok		
Retinoid-vegyületek (pl. izotretinoin)	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Interakció lehetséges, mert van közös eliminációs út az alkohol-dehidrogenáz révén (abakavir- összetevő).	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Egyéb gyógyszerek		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/dolutegravir Etanol/lamivudin Etanol/abakavir (0,7 g/ttkg egyszeri dózis/600 mg egyszeri dózis)	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. (alkohol-dehidrogenáz- gátlás) Abakavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Szorbit</i>		
Szorbit-oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat egyszeri dózis Lamivudin: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C _{max} ↓ 28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Triumeq hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt (pl. xilit, mannit, laktit, maltit) tartalmazó gyógyszerekkel. Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1-vírusterhelés gyakoribb monitorozása.
<i>Káliumcsatorna-blokkolók</i>		
Fampridin (dalfampridin néven is ismert)/dolutegravir	Fampridin ↑	A dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás potenciálisan görcsrohamokat okozhat az OCT2- transzporter gátlása miatt megemelkedő fampridin- plazmakoncentráció következtében; az egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A fampridin Triumeq-vel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

<i>Savlekötők és étrendkiegésztők</i>		
Magnézium-/alumínium-tartalmú savlekötők/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A magnézium-/alumínium-tartalmú savlekötők a Triumeq-től időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával a Triumeq bevétele után vagy legalább 6 órával az előtt).
Kalciumpótló készítmények/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplekképzés a polivalens kationokkal)	- Étkezés közben bevehető egyidejűleg a Triumeq és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítő vagy multivitamin-készítmények. - Ha a Triumeq éhgyomorra kerül bevitelre, az ilyen készítményeket legalább 2 órával a Triumeq bevétele után vagy legalább 6 órával az előtt javasolt bevenni.
Vaspótló készítmények/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A hivatkozott dolutegravir-expozíciócsökkenéseket a dolutegravir és e készítmények éhgyomorra történő bevételekor figyelték meg. Teli gyomor esetén a kalcium- vagy vaspótlókkal történt egyidejű bevétel esetén az expozíció változását a táplálékhatás módosította, ennek hatására az expozíció hasonló volt, mint a dolutegravir éhgyomorra történő bevételekor.
Multivitaminok (kalcium-, vas- és magnézium-tartalmúak) /dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Prednizon	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ha naponta egyszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Ha naponta kétszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin dózisének módosítása a dolutegravirral történő együttes alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin dózisének csökkentését a dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának a metformin-koncentráció emelkedése miatti fokozódása miatt (lásd 4.4 pont).

<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Közönséges orbáncfű/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1- és a CYP3A- enzimindukció miatt; a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott dóziséát módosítani kell orbáncfűvel történő együttes alkalmazás esetén. Legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek A dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és norgesztromin (NGMN)/ dolutegravir	A dolutegravir hatása: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% A dolutegravir hatása: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	A dolutegravir nem gyakorolt farmakodinámiai hatást a luteinizáló hormonra (LH), a folliculusstimuláló hormonra (FSH) és a progeszteronra. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózismódosítása Triumeq-vel való együttes alkalmazás esetén.
<i>Vérnyomáscsökkentők</i>		
Riociguat/abakavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> az abakavir gátolja a CYP1A1-et. A korábban egészséges vizsgálati alanyoknál észlelt riociguat-AUC _(0-∞) - értékekhez képest a riociguat egyszeri dózisának (0,5 mg) Triumeq-et szedő HIV- betegeknek történő egyidejű beadása hozzávetőleg háromszor magasabb riociguat- AUC _(0-∞) -értéket eredményezett.	Szükség lehet a riociguat dóziséának csökkentésére, figyelembe kell venni a riociguat alkalmazási előírásában szereplő dózisaajánlásokat.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Triumeq alkalmazása előtt a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a velőcsőzáródási rendellenesség esetleges kockázatáról a dolutegravir (a Triumeq egyik összetevője, lásd lentebb) vonatkozásában, beleértve a hatékony fogamzásgátlás megfontolását.

Ha egy nő terhességet tervez, a Triumeq-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait meg kell beszélni a beteggel.

Terhesség

Egy Botswana-ban végzett, humán terhességi kimenetekre vonatkozó surveillance vizsgálatból származó adatok a velőcsőzáródási rendellenességek számának kis mértékű emelkedését mutatták: a fogamzáskor dolutegravirt tartalmazó protokoll szerinti kezelésben részesülő anyák esetében 3591 szülés közül 7 esetben (0,19%, 95%-os CI: 0,09–0,40%), míg a dolutegravirt nem tartalmazó protokoll szerinti kezelésben részesülő anyák esetében 19 361 szülés közül 21 esetben (0,11%, 95%-os CI: 0,07–0,17%).

A velőcsőzáródási rendellenesség az átlagpopulációban 1000 élveszületésből 0,5–1 esetben fordul elő (0,05–0,1%). A velőcsőzáródási rendellenesség a legtöbb esetben a fogantatást követő embrionális fejlődés első négy hetében fordul elő (az utolsó menstruáció után hozzávetőleg 6 héttel). Amennyiben a Triumeq-kezelés közben a terhesség megerősítésre kerül az első trimeszter folyamán, a Triumeq-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait, összevetve a más antiretrovirális protokollra való váltással, meg kell beszélni a beteggel, figyelembe véve a gesztációs kort és a velőcsőzáródási rendellenesség kifejlődése szempontjából kritikus időszakot.

Az antiretrovirális kezelés terhességi regiszteréből származó adatok elemzése alapján, annál a 600 nőnél, akik a terhességük alatt dolutegravirt szedtek, nem mutatták ki nagyfokú fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát, de ez az adatmennyiség a velőcsőzáródási rendellenesség kockázatának megállapításához jelenleg nem elegendő.

Az állatokon végzett, dolutegravirra vonatkozó reproduktív toxikológiai vizsgálatok során nem állapítottak meg káros fejlődési kimeneteket, ideértve a velőcsőzáródási rendellenességet is (lásd 5.3. pont).

A terhesség második és harmadik trimesztere alatt történő dolutegravir-expozíciót követően több mint 1000 kimenetelt vizsgálva, magzati/újszülött korban kialakuló toxicitás megnövekedett kockázata nem igazolódott. A Triumeq-et a terhesség második és harmadik trimeszterében akkor lehet alkalmazni, ha a várható előny meghaladja a magzatot érő potenciális kockázatot.

A dolutegravir embernél átjut a placentán. HIV-fertőzött terhes nőknél a dolutegravir-koncentráció medián értéke kb. 1,3-szer magasabb volt a köldökzsinórban, mint az anyai a perifériás plazmában.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre gyakorolt hatásairól.

A lamivudint illetően a nagy mennyiségű adat (több mint 5200, első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel) nem utalt malformatív toxicitásra. Az abakavir esetében közepes mennyiségű adat (több mint 1200, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel) nem utalt malformatív okozó toxicitásra.

Az abakavir és a lamivudin gátolhatja a sejtek DNS-replikációját, és az abakavir állatkísérletekben karcinogén hatást mutatott (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Mitokondriális diszfunkció

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

Szoptatás

A dolutegravir kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe (az anyatejben és az anyai plazmában mért dolutegravir-koncentráció aránya (medián érték) 0,033). Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásáról.

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

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

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

Termékenység

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

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

A Triumeq nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy szédülést jelentettek a dolutegravir alkalmazása során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások közé, amelyeket kapcsolatba hoztak a dolutegravirral és az abakavirral/lamivudinnal, a hányinger (12%), az insomniá (7%), a szédülés (6%) és a fejfájás (6%) tartozott.

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

Az egyes betegeknél megfigyelt, a dolutegravir- és abakavir/lamivudin-kezeléssel összefüggő legsúlyosabb mellékhatás a túlérzékenységi reakció volt, ami bőrkivétést és súlyos, májat érintő mellékhatásokat foglalt magába (lásd 4.4 pont és az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása részt ebben a pontban).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azok a klinikai vizsgálatokból és forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatokból származó mellékhatások, melyek kapcsolatban vannak a Triumeq összetevőivel, a 4. táblázatban kerülnek felsorolásra, szervrendszerek, szervek és abszolút gyakoriság szerint. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

4. táblázat: A dolutegravir+abakavir/lamivudin-kombinációval kapcsolatos mellékhatások táblázatos felsorolása II.b fázistól III.b fázisig terjedő klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatal követő tapasztalatok adatainak összesített analízise alapján, továbbá mellékhatások a dolutegravir, az abakavir

és a lamivudin egyéb antiretrovirális szerekkel együtt végzett klinikai vizsgálatai és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján.

Gyakoriság	Mellékhatások
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	neutropenia ¹ , anaemia ¹ , thrombocytopenia ¹
Nagyon ritka:	tiszta vörösvértest-aplasia ¹
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	túlérzékenység (lásd 4.4 pont)
Nem gyakori:	immunreaktívációs szindróma (lásd 4.4 pont)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	anorexia ¹
Nem gyakori:	hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia
Nagyon ritka:	tejsavas acidosis ¹
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	
Nagyon gyakori:	insomnia
Gyakori:	szokatlan álmok, depresszió, szorongás ¹ , rémálmok, alvászavar
Nem gyakori	öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet (különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel), pánikroham
Ritka:	befejezett öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás
Gyakori:	szédülés, álmoság, levertség ¹
Nagyon ritka:	perifériás neuropathia ¹ , paraesthesia ¹
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	köhögés ¹ , orrtünetek ¹
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hányinger, hasmenés
Gyakori:	hányás, flatulencia, hasi fájdalom, fájdalom a has felső részében, hasi distensio, hasi diszkomfortérzés, gastro-oesophagealis reflux betegség, dyspepsia
Ritka:	pancreatitis ¹
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori	glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) és/vagy glutamát-oxalacetát-transzamináz- (GOT) szint emelkedése
Nem gyakori:	hepatitis
Ritka:	akut májelégtelenség ¹ , emelkedett bilirubinszint ²

<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	bőrkiütés, pruritus, alopecia ¹
Nagyon ritka:	erythema multiforme ¹ , Stevens–Johnson-szindróma ¹ , toxicus epidermalis necrolysis ¹
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	arthralgia ¹ , izomelváltozások ¹ (beleértve a myalgiát is ¹)
Ritka:	rhabdomyolysis ¹
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	fáradtság
Gyakori:	asthenia, láz ¹ , rossz közérzet ¹
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	
Gyakori:	a CPK-szint emelkedése, a GPT/GOT-szint emelkedése, testtömeg-növekedés
Ritka:	az amilázszint emelkedése ¹
¹ Ezt a mellékhatást a más antiretrovirális szerekkel együtt alkalmazott dolutegravirral, abakavirral vagy lamivudinnal végzett klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalukat követően szerzett tapasztalatok során észlelték, vagy a Triumeq forgalomba hozatala után szerzett tapasztalatok során. ² Emelkedett transzamináz-szintekkel társulva.	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenységi reakciók

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

Dolutegravirral szembeni túlérzékenység

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

Abakavirral szembeni túlérzékenység

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

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

<i>Bőr</i>	Bőrkiütés (általában maculopapulás vagy urticariás).
<i>Emésztőrendszer</i>	Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a szájnyálkahártya kifekélyesedése.
<i>Légzőrendszer</i>	Dyspnoe, köhögés, torokfájás, felnőttkori respirációs distresszindróma, légzési elégtelenség.
<i>Vegyes tünetek</i>	Láz, levertség, rossz közérzet, oedema, lymphadenopathia, hypotensio, conjunctivitis, anaphylaxia.
<i>Neurológiai/pszichiátriai</i>	Fejfájás, paraesthesia.
<i>Hematológiai</i>	Lymphopenia.
<i>Máj/hasnyálmirigy</i>	Májfunkciós értékek emelkedése, hepatitis, májelégtelenség.
<i>Váz- és izomrendszerei</i>	Myalgia, ritkán myolysis, arthralgia, kreatin-foszfokinázszint emelkedése.

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

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

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

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

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

Változások a laboratóriumi biokémiai paraméterekben

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

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

Hepatitis B- vagy C-társfertőzés

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

Gyermekek és serdülők

Nincsenek klinikai adatok a Triumeq gyermekekre gyakorolt hatásairól. Az egyes összetevőket csecsemőkön, gyermekeken és serdülőkön vizsgálták.

A csecsemők, gyermekek és serdülők kezelésére egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazott dolutegravirre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak további biztonságossági aggályokat azokon túl, amelyeket a felnőtt populációban észleltek.

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túladagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiai hatások

In vitro antivirális aktivitás

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin egyaránt gátolja a HIV laboratóriumi törzseinek és klinikai izolátumainak a replikációját számos sejt-típusban, így transzformált T sejtvonalakban, monocyta/macrophag vonalakban, valamint aktivált perifériás vér mononukleáris sejtek (PMBC) és monocyta/macrophagok primer kultúráiban. A vírusreplikáció 50%-os gátlásának eléréséhez (IC₅₀ – a maximális hatás felének eléréséhez szükséges koncentráció) szükséges hatóanyag-koncentráció a vírus illetve a gazdasejt típusa szerint változott.

A dolutegravir IC₅₀-értéke perifériás vér mononukleáris sejtek (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) felhasználásával 0,5 nM volt különböző laboratóriumi törzsekben, MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7–2 nM között mozgott. Hasonló IC₅₀ értékeket észleltek klinikai izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC₅₀ átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02-2,14) volt. Az IC₅₀ átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09–0,61) volt.

A laboratóriumi HIV-1IIIIB és HIV-1HXB2 törzsekkel szembeni átlagos IC₅₀-érték 1,4–5,8 µM volt az abakavir esetében. A laboratóriumi HIV-1 törzsekkel szembeni medián vagy átlagos IC₅₀-érték 0,007–2,3 µM volt a lamivudin esetében. A laboratóriumi HIV-2- (LAV2 és EHO) törzsekkel szembeni átlagos EC₅₀-érték 1,57–7,5 µM volt az abakavir, és 0,16–0,51 µM volt a lamivudin esetében.

Az abakavir esetében az IC₅₀-érték a HIV-1 csoport M altípusaival (A-G) szemben 0,002–1,179 µM, az O-csoporttal szemben 0,022–1,21 µM és a HIV-2-izolátumokkal szemben 0,024–0,49 µM volt. A lamivudin esetében az IC₅₀-érték a HIV-1-altípusokkal (A-G) szemben 0,001–0,170 µM, az O-csoporttal szemben 0,030–0,160 µM és a HIV-2-izolátumokkal szemben 0,002–0,120 µM volt a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben.

Harminchét afrikai és ázsiai kezeletlen betegből származó HIV-1-izolátumok (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; és C altípus vagy CRF_AC, n = 13) érzékenyek voltak az abakavirra (< 2,5-szeres IC₅₀ változás), és a lamivudinra (< 3,0-szoros IC₅₀ változás), kivéve két CRF02_AG izolátumot, ahol a változás 2,9-szeres és 3,4-szeres volt az abakavir esetében. Antivirális kezelésben még nem részesült betegekből származó O-csoport izolátumok a lamivudin aktivitási vizsgálatban nagyon érzékenyek bizonyultak.

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

Virusellenes aktivitás más vírusellenes szerekkel kombinációban

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

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

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

A humán szérum hatása

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

Rezisztencia

In vitro rezisztencia (dolutegravir)

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

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

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

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

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

In vivo rezisztencia (dolutegravir)

II.b és III. fázisú vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt + 2 NRTI-t kapó betegeknél nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz gyógyszercsoporttal vagy az NRTI gyógyszercsoporttal szemben (n=876, 48–96 hetes követési idő).

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoporttal nem kezelt betegeknél (SAILING vizsgálat) integrázgátló szubsztitúciókat figyeltek meg 354 dolutegravir és egy, a vizsgálatban résztvevő orvos által választott alapterápia kombinációjával kezelt betegből 4 esetben (48 hetes követési idő). E négy esetből két betegnél alakult ki egy különleges R263K integráz szubsztitúció 1,93-szoros maximális változás értékkel, egy betegnél figyeltek meg V151V/I integráz szubsztitúciót 0,92-szoros maximális változás értékkel, továbbá egy betegnek voltak korábról fennálló integráz mutációi, akiről azt feltételezték, hogy korábban már részesült integráz-kezelésben vagy transzmisszió útján integrázgátlóra rezisztens vírussal fertőződött meg. Az R263K mutáció *in vitro* is kiszelektálódott (lásd fent).

In vitro és in vivo rezisztencia (abakavir és lamivudin)

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

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

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

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

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Triumeq hatásossága HIV-fertőzött, előzetes kezelésben nem részesült betegeknél több vizsgálat adatain alapul. Az elemzések magukban foglalták két randomizált, nemzetközi, kettős vak, aktív-kontrollos vizsgálat, a SINGLE (ING114467) és a SPRING-2 (ING113086), a nemzetközi, nyílt

elrendezésű, aktív-kontrollos FLAMINGO (ING114915) és a randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos, multicentrumos, non-inferioritási vizsgálat (ARIA (ING117172) adatait.

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

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

A 48 hetes eredményeket (köztük a kiindulási legfontosabb kovariánsokra lebontott adatokkal) az 5. táblázat mutatja.

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

	48. hét	
	DTG 50 mg + ABC/3TC naponta egyszer N=414	EFV/TDF/FTC naponta egyszer N=419
HIV-1-RNS <50 kópia/ml	88%	81%
Kezelési különbség*	7,4% (95%-os CI: 2,5–12,3%)	
Virológiai válasz hiánya†	5%	6%
Nincs virológiai adat a 48. héten	7%	13%
Okok		
A vizsgálat abbahagyása/a vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása mellékhatás vagy elhalálozás miatt‡	2%	10%
A vizsgálat abbahagyása/a vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása más ok miatt§	5%	3%
Hiányzó adat ebben az időpontban, de a vizsgálatban továbbra is részt vesz	0	<1%
HIV-1-RNS <50 kópia/ml kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban		
Kiindulási plazma vírusterhelés (kópia/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Kiindulási CD4+ szám (sejt/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 – <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Nem		
Férfi	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Nő	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rassz		

Fehérbőrű	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrikai amerikai/ afrikai származású/ egyéb	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Életkor (év)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva. † Olyan betegeket foglal magában, akik a 48. hét előtt a hatás hiánya miatt abbahagyták a kezelést, továbbá, akiknél a vírusszám ≥50 kópia volt a 48. héten. ‡ Olyan betegeket foglal magában, akik mellékhatás, elhalálozás miatt hagyták abba a vizsgálatot bármely időpontban az 1. naptól a 48. heti analízisig, ha ez nem eredményezett virológiai adatot a kezelés során az analízis időtartama alatt. § Olyan okokat tartalmaz, mint pl. a hozzájárulás visszavonása, a kapcsolat megszakadása a követéses szakaszban, elköltözés, a protokoll megsértése. Megjegyzés: ABC/3TC = 600 mg abakavir, 300 mg lamivudin Kivexa/Epzicom fix kombináció (FDC) formájában. EFV/TDF/FTC = 600 mg efavirenz, 245 mg tenofovir-dizoproxil, 200 mg emtricitabin Atripla FDC formájában.</p>		

A 48. heti primer analízisben a virológiai szuppressziót mutató betegek aránya a dolutegravir + ABC/3TC-karban nagyobb volt, mint az EFV/TDF/FTC-karban ($p=0,003$). Ugyanilyen kezelési különbséget figyeltek meg a kiindulási HIV-RNS-szint ($<$ vagy $>$ 100 000 kópia/ml) szerint csoportosított betegeknél is. A vírusszuppresszió kialakulásáig eltelt időtartam medián értéke rövidebb volt az ABC/3TC+DTG-karban (28 vs 84 nap, $p<0,0001$). A CD4+ T-sejtszám változásának korrigált átlagértéke a kiindulási értéktől 267 sejt/mm³ versus 208 sejt/mm³ volt ($p<0,001$). Mind a vírusszuppresszióig eltelt időtartam és a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változások analízise prespecifikált és multiplicitásra korrigált volt. A 96. héten a válasz 80% vs. 72% volt. A végpontban megfigyelt különbség statisztikailag szignifikáns maradt ($p=0,006$). A DTG+ABC/3TC-re adott statisztikailag nagyobb válaszok az EFV/TDF/FTC-karban a kezeléseket a mellékhatások miatt abbahagyók magasabb aránya miatt alakultak ki, függetlenül a vírusterhelési szintektől. Általában véve a 96. héten észlelt kezelési különbségek relevánsak mind a nagy, mind az alacsony vírusterhelésű betegekre. A SINGLE vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszának 144. hetében a vírusszuppresszió továbbra is fennállt, a dolutegravir+ABC/3TC kar eredménye (71%) jobb volt, mint az EFV/TDF/FTC-karon megfigyelt (63%). A két kezelés eredményessége között 8,3% (2,0, 14,6) volt a különbség.

A SPRING-2 vizsgálatban 822 beteget kezeltek vagy naponta egyszer adott 50 mg-os dolutegravir filmtablettával, vagy naponta kétszer adott 400 mg raltegravirral (vak elrendezésben), mindkettőt fix dózisú ABC/3TC (kb. 40%), illetve TDF/FTC (kb. 60%) rezsimmel, nyílt elrendezésben alkalmazva. A kiindulási demográfiai értékeket és a kimeneteleket az alábbi 6. táblázat ismerteti. A dolutegravir nem volt rosszabb, mint a raltegravir, beleértve azokat a betegeket is, akik alapkezelésként abakavir/lamivudin kombinációt szedtek.

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

	DTG 50 mg naponta egyszer + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg naponta kétszer + 2 NRTI N=411
Demográfiai jellemzők		
Medián életkor (év)	37	35
Nő	15%	14%
Nem fehérbőrű	16%	14%
Hepatitis B és/vagy C	13%	11%
CDC C-osztály	2%	2%
ABC/3TC alapkezelés	41%	40%
48. heti hatásossági eredmények		
HIV-1-RNS <50 kópia/ml	88%	85%
Kezelési különbség*	2,5% (95%-os CI: -2,2%; 7,1%)	
Virológiai válasz hiánya†	5%	8%
Nincs virológiai adat a 48. héten	7%	7%
<u>Okok</u>		
A vizsgálat abbahagyása/vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása mellékhatás vagy elhalálozás miatt‡	2%	1%
A vizsgálat abbahagyása/vizsgálati gyógyszer szedésének abbahagyása más ok miatt§	5%	6%
HIV-1-RNS <50 kópia/ml az ABC/3TC kezelést kapóknál	86%	87%
96. heti hatásossági eredmények		
HIV-1-RNS <50 kópia/ml	81%	76%
Kezelési különbség*	4,5% (95%-os CI: -1,1%; 10,0%)	
HIV-1-RNS <50 kópia/ml az ABC/3TC-kezelést kapóknál	74%	76%
* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva.		
† Olyan betegeket foglal magában, akik a 48. hét előtt a hatás hiánya miatt abbahagyták a kezelést, továbbá, akiknél a vírusszám ≥ 50 kópia volt a 48. héten.		
‡ Olyan betegeket foglal magában, akik mellékhatás, halálozás miatt hagyták abba a vizsgálatot bármely időpontban az 1. naptól a 48. heti analízisig, ha ez nem eredményezett virológiai adatot a kezelés során az analízis időtartama során.		
§ Olyan okokat tartalmaz, mint pl. a protokoll megsértése és a hozzájárulás visszavonása.		
Megjegyzés: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

A FLAMINGO vizsgálatban 485 beteget kezeltek vagy naponta egyszer 50 mg-os dolutegravir filmtablettával vagy naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir- (DRV/r) kombinációval, mindkettőt ABC/3TC-val (kb. 33%) vagy TDF/FTC-vel (kb. 67%). Az összes kezelést nyílt elrendezés szerint végezték. A fő demográfiai jellemzőket és kimeneteket lejjebb a 7. táblázat összegzi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Egy jelenleg is folyamatban lévő, 48 hetes, multicentrumos, nyílt elrendezésű, I/II. fázisú vizsgálatban (IMPACT P1093/ING112578) a dolutegravir farmakokinetikai paramétereit, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték kombinációs kezeléseken olyan HIV-1-fertőzött, ≥ 4 hetes és < 18 éves csecsemők, gyermekek és serdülők bevonásával, akiknek a többsége korábban már kapott kezelést.

Az egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott dolutegravirt egy jelenleg is folyamatban lévő, nyílt elrendezésű, multicentrumos, dóziskereső klinikai vizsgálatban (IMPAACT P1093) értékelték kezelésben még nem részesült vagy már kezelt, integrázgátló kezelésben még nem részesült, ≥ 4 hetes és < 18 éves HIV-1-fertőzött alanyok bevonásával. Az alanyokat életkor szerint osztották csoportokba: a 12 – < 18 éves betegeket az I. kohorszba, míg a 6 – < 12 éves betegeket a IIA. kohorszba sorolták. A két kohorszban a testtömeg és az életkor alapján meghatározott ajánlott dózissal kezelt alanyok 67%-a (16/24) ért el 50 kópia/ml-nél alacsonyabb HIV-1-RNS-értéket a 48. hétre (Snapshot-algoritmus).

A naponta egyszer, egy harmadik antiretrovirális gyógyszerrel együtt alkalmazott abakavirt és lamivudint, egy randomizált, multicentrumos vizsgálatban (ARROW) előzetes kezelésben nem részesült HIV-1-fertőzött betegek bevonásával értékelték. A napi egyszeri adagolásra randomizált betegek ($n = 331$) és akiknek a testtömege legalább 25 kg volt, 600 mg abakavirt és 300 mg lamivudint kaptak, vagy monokomponensű gyógyszerekben vagy fix dózisu kombinációban. A 96. héten a naponta egyszer, egy harmadik antiretrovirális gyógyszerrel együtt alkalmazott abakavirt és lamivudint kapó betegek 69%-ánál volt a HIV-1-RNS-értéke 80 kópia/ml alatt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Triumeq filmtablettáról kimutatták, hogy bioekvivalens a külön alkalmazott dolutegravir monokomponensű filmtablettával és abakavir/lamivudin fix dózisu kombinált tablettával (ABC/3TC FDC). Ezt egy egyszeri dózisu, 2 karos keresztezett (éhom) bioekvivalencia vizsgálatban igazolták a Triumeq-vel és 1×50 mg dolutegravir tablettával, plusz 1×600 mg abakavir/300 mg lamivudin tablettával, egészséges önkénteseknél ($n=66$).

A diszpergálódó tablettában alkalmazott abakavir és lamivudin relatív biohasznosulása hasonló a filmtablettához. A diszpergálódó tablettában alkalmazott dolutegravir relatív biohasznosulása kb. 1,7-szer magasabb, mint a filmtablettában alkalmazotté. Ezért a Triumeq filmtabletta és a Triumeq diszpergálódó tabletták egymással közvetlenül nem felcserélhető (lásd 4.2 pont).

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

Felszívódás

A dolutegravir, az abakavir és a lamivudin gyorsan felszívódnak a *per os* bevétel követően. A dolutegravir abszolút biohasznosulását nem állapították meg. A *per os* abakavir és lamivudin abszolút biohasznosulása felnőtteknél 83%, illetve 80–85%. A maximális szérumszint kialakulásához átlagosan szükséges idő (t_{max}) a dolutegravir esetében kb. 2-3 óra (a bevétel követően, tabletták gyógyszerforma esetén), az abakavir esetében 1,5 óra, míg a lamivudin esetében 1,0 óra.

A dolutegravir expozíció általában hasonló volt az egészséges személyek és a HIV-1-fertőzöttek esetében. HIV-1-fertőzött felnőtteknél naponta egyszer adott 50 mg dolutegravir filmtabletta bevitelét követően a dinamikus egyensúlyi állapotú (steady state) farmakokinetikai paraméterek (mértani átlag [%CV]) populáció farmakokinetikai analízisekben az alábbiak voltak:

$AUC_{(0-24)}=53,6$ (27) mikrogramm \times óra/ml, $C_{max}=3,67$ (20) mikrogramm/ml és $C_{min}=1,11$ (46) mikrogramm/ml. Abakavir egyszeri 600 mg-os adagjának bevitelét követően a C_{max} átlagértéke (CV) 4,26 mikrogramm/ml (28%), az AUC_{∞} átlagértéke (CV) 11,95 mikrogramm \times óra/ml (21%). A napi egyszeri 300 mg lamivudin 7 napon át tartó ismételt adagolását követően a C_{max} dinamikus egyensúlyi állapotú átlagértéke (CV) 2,04 mikrogramm/ml (26%), míg az AUC_{24} átlagértéke (CV) 8,87 mikrogramm \times óra/ml (21%) volt.

A magas zsírtartalmú étel Triumeq diszpergálódó tablettára gyakorolt hatását egy egyszeri dózisu, 2 karú keresztezett bioekvivalencia-vizsgálatban értékelték. A Triumeq diszpergálódó tabletták magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevitel esetén a dolutegravir plazma- C_{max} -értéke 29%-kal, az abakaviré 55%-kal és a lamivudiné 36%-kal csökkent. Az AUC-t egyik összetevőnél sem befolyásolta az étel. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a Triumeq diszpergálódó tabletták bevehető étkezéssel egyidejűleg vagy étkezések között is.

Eloszlás

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

In vitro adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (>99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A dolutegravir plazmafehérje-kötődése független a dolutegravir-koncentrációtól. A hatóanyagból származó teljes radioaktivitás vér-plazma koncentráció aránya 0,441–0,535, amely a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejtjes elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérum albuminszint (<35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél észlelték. A plazmafehérje-kötődésre irányuló *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az abakavir terápiás koncentrációkban csak kis vagy közepes mértékben (kb. 49%) kötődik az emberi plazmafehérjékhez. A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris, és *in vitro* a plazmafehérjékhez korlátozott mértékben kötődik (< 36%).

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

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

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

Biotranszformáció

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

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

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

Gyógyszerkölcsonhatások

In vitro a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P₄₅₀ enzimeken, az (UGT)1A1-en, illetve UGT2B7-en, illetve a Pgp-transzportereken, BCRP-en, BSEP-en, szerves anion-transzportáló polipeptid 1B1-en (OATP1B1), OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, multidrug-rezisztencia asszociált fehérje 2-n (MRP2) vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást (IC₅₀>50 mikroM) mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, illetve a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

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

In vitro az abakavir nem gátolta és nem indukálta a CYP-enzimeket (kivéve a CYP1A1-t és CYP3A4 [korlátozott képesség], lásd 4.5 pont) és nem, vagy csak gyengén gátolta az OATP1B1-et, OAT1B3-at, OCT1-et, OCT2-t, BCRP-t és Pgp-t, illetve a MATE2-K-t. Következésképpen nem várható, hogy az abakavir befolyásolja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek a szubsztrátjai.

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

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

A lamivudint a CYP-enzimek nem metabolizálják jelentős mértékben.

Elimináció

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

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

A lamivudin esetében 18–19 órás eliminációs felezési időt észleltek. A napi egyszer 300 mg lamivudint szedő betegeknél a lamivudin-TP intracelluláris terminális féléletideje 16–19 óra volt. Az átlagos szisztémás lamivudin clearance kb. 0,32 l/óra/ttkg, döntően renális clearance-szel (> 70%), a szerves kationtranszport rendszeren keresztül. Vesekárosodott betegeken végzett vizsgálatok szerint a veseműködés zavara befolyásolja a lamivudin eliminációját. Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin clearance < 30 ml/perc, csökkenteni kell az adagot (lásd 4.2 pont).

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egy randomizált, dóziskereső vizsgálatban (ING111521) dolutegravir-monoterápiával kezelt HIV-1-fertőzött betegeknél gyors és dóziszfüggő antivirális aktivitást igazoltak; a HIV-1-RNS átlagos

csökkenése $2,5 \log_{10}$ volt a 11. napon, 50 mg-os adagnál. Ez az antivirális terápiás válasz az 50 mg-os adagot szedő csoportban az utolsó adag bevétele után 3–4 napig fennmaradt.

Intracelluláris farmakokinetika

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

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

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

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

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

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

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

Vesekárosodás

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

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

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

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

A lamivudin adatai alapján a Triumeq diszpergálódó tabletták alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknek, akiknél a kreatinin clearance értéke kisebb, mint 50 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Idősek

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

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

Gyermekek és serdülők

A dolutegravir filmtabletták és a diszpergálódó tabletták HIV-1-fertőzött csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél (≥ 4 hetes és <18 éves életkor között) tapasztalt farmakokinetikáját két jelenleg zajló klinikai vizsgálatban értékelték (IMPAACT P1093/ING112578 és ODYSSEY/201296).

HIV-1-fertőzött, legalább 14 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegeknek a dolutegravir átlagos AUC_{0-24} - és C_{24} -értéke hasonló volt ahhoz, amit felnőtteknél mértek napi egyszer 50 mg vagy napi kétszer 50 mg alkalmazása után. Az átlagos C_{max} magasabb gyermeknél és serdülőknél, de ez a növekedés nem tekinthető klinikailag jelentősnek, mivel a biztonságossági profilok hasonlóak gyermekek és serdülők, valamint felnőtt betegek esetén.

Rendelkezésre állnak olyan farmakokinetikai adatok, amelyeket az abakavir és a lamivudin belsőleges oldat, illetve tabletták gyógyszerformájával, ajánlott adagolási rend szerint kezelt gyermekeknek és serdülőknél mértek. A farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőtteknél mértékhöz. A populációs farmakokinetikai model és szimuláció szerint a 14 – <25 kg testtömegű gyermekeknek és serdülőknél az ajánlott dózisoknál az abakavir és a lamivudin becsült expozíciói (AUC_{0-24}) a Triumeq diszpergálódó tabletták esetén az egyes összetevők várt expozíciótartományaihoz vannak.

A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusa

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

Nem

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

Rassz

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

Hepatitis B- vagy C-társfertőzés

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Mutagenitás és karcinogenitás

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

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

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

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

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

Toxicitás ismételt adagolás esetén

A dolutegravir nagy adagjaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt adagolásos *per os* toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig terjedő időtartamban) és majmokon (38 hétig terjedő időtartamban) tanulmányozták. A dolutegravir primer hatása a gastrointestinalis intolerancia vagy irritáció volt patkányokban és majmokban olyan adagoknál, amelyek az AUC alapján számítva az 50 mg-os humán klinikai expozíció patkányokban kb. 38-szorosát, míg majmokban 1,5-szeresét tették ki. Mivel a gastrointestinalis (GI) intoleranciát a hatóanyag helyi alkalmazásának tulajdonítják, a mg/kg vagy a mg/m² mértékegység a megfelelő biztonságossági jellemző e toxicitás jellemzésére. A GI-intolerancia majmoknál a humán mg/ttkg ekvivalens adag 30-szorosánál (50 kg-os testtömegű emberhez viszonyítva) és az 50 mg-os klinikai napi összadagra számított humán mg/m² ekvivalens adag 11-szeresénél fordult elő.

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

Abakavirt két évig adva, egereken és patkányokon enyhe myocardialis degenerációt észleltek. A

szisztémás expozíció 7–21-szerese volt a várható humán szisztémás expozíciónak. E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Reprodukciós toxikológia

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

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

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

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

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

aceszulfám-kálium
krosszpovidon
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz
povidon
szilicifikált mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid)
nátrium-keményítő-glikolát
nátrium-sztearil-fumarát
eperaroma
szukralóz

Tabletta bevonat:

sárga vas-oxid (E172)
makrogol
polivinil-alkohol, részlegesen hidrolizált
talkum
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

90 diszpergálódó tablettá és egy nedvszívó tartályonként.

A csomagolás tartalmaz egy a 15 ml és 40 ml közötti tartományban 5 ml-enkénti jelöléssel ellátott műanyag mérőpoharat is.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A diszpergálódó tablettát ivóvízben kell diszpergálni. Bevétel előtt a tablettá(ka)t teljesen el kell oszlatni 20 ml ivóvízben, és az elkészítés után 30 percen belül be kell venni (lásd 4.2 pont, valamint „Útmutató lépésről lépésre”).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/14/940/003

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 1.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Filmtabletta:

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

vagy

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

Diszpergálódó tabletta:

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

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYDOBOZ (AZ ÖNÁLLÓ CSOMAGOLÁSOK ESETÉN)

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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

FIGYELEM!

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

Itt nyomja be (a Készenléti Kártya mellékelve)

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/940/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYDOBOZ (TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS ESETÉN – BLUE BOX-SZAL),

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/940/00

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL– A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS RÉSZE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta. A többszörös csomagolás része, nem forgalmazható önmagában.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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

FIGYELEM!

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

Itt nyomja be (a Készenléti Kártya mellékelve)

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/940/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

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

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ 5 mg/60 mg/30 mg diszpergálódó tabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg diszpergálódó tabletta
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dolutegravir (nátrium só formájában), 60 mg abakavir (szulfát formájában), 30 mg lamivudin diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tabletta
90 db diszpergálódó tabletta.

A csomagolás mérőpoharat is tartalmaz.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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

FIGYELEM!

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

Itt nyomja be (a Készenléti Kártya mellékelve)

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/940/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE 5 mg/60 mg/30 mg diszpergálódó tabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg diszpergálódó tabletta
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tabletta
90 db diszpergálódó tabletta.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ViiV Healthcare BV

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/940/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

TRIUMEQ FILMTABLETTA ÉS DISZPERGÁLÓDÓ TABLETTA KÉSZENLÉTI BETEGKÁRTYA

1. OLDAL

FONTOS – BETEG KÉSZENLÉTI KÁRTYA
Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin) filmtabletta és
diszpergálódó tablettá
Ezt a kártyát mindig tartsa magánál!

Mivel a Triumeq abakavirt tartalmaz, egyes Triumeq-et szedő betegeknél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki. Ez a reakció **életveszélyes lehet**, ha folytatják a Triumeq szedését.

AZONNAL LÉPJEN KAPCSOLATBA KEZELŐORVOSÁVAL, aki eldönti, hogy abba kell-e hagynia a Triumeq szedését, ha:

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

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

(lásd a kártya hátoldalát!)

2. OLDAL

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

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

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

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A Triumeq-et a **HIV (humán immunhiány vírus) okozta fertőzés** kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, serdülőknél és 25 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél.

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

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

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

2. Tudnivalók a Triumeq szedése előtt

Ne szedje a Triumeq-et

- ha **allergiás** (*túlérzékeny*) dolutegravirra, abakavirra (vagy bármely más gyógyszerre, amelyik abakavirt tartalmaz), lamivudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a 4. pontban.
- ha egy **fampridin** nevű (dalfampridin néven is ismert, a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott) gyógyszert szed.

→ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

FONTOS — Túlérzékenységi reakciók

A Triumeq abakavirt és dolutegravirt tartalmaz. Mindkét hatóanyag túlérzékenységi reakcióként ismert súlyos allergiás reakciót okozhat. Ha Önél jelentkezett ilyen túlérzékenységi reakció, soha többé nem szedhet abakavirt vagy abakavir-tartalmú gyógyszert, mert az életveszélyes lehet.

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

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

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

Legyen különösen körültekintő a Triumeq alkalmazásakor

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

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

Abakavir túlérzékenységi reakciók

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

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

Szív- és érrendszeri események kockázata

Nem zárható ki, hogy az abakavir fokozhatja a szív- és érrendszeri események kialakulásának a kockázatát.

→ **Mondja el kezelőorvosának**, ha Önnek szív- és érrendszeri problémái vannak, dohányzik, vagy egyéb olyan betegségben szenved, amely fokozza a szív- és érrendszeri betegségek, például a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség kialakulásának a kockázatát. Ne hagyja abba a Triumeq szedését, hacsak kezelőorvosa ezt nem javasolja Önnek.

Figyeljen a fontos tünetekre

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

- fertőzések és gyulladások tünetei,

- ízületi fájdalom, ízületi merevség és csontrendszeri problémák.
- Ismernie kell a fontos jeleket és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt a Triumeq-et szedi.
- **Olvassa el „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” részt a betegtájékoztató 4. pontjában.**

Gyermekek

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, mert a gyógyszer összetevőinek adagolása nem igazítható a testtömegükhöz.

Egyéb gyógyszerek és a Triumeq

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje együtt a Triumeq-et az alábbi gyógyszerrel:

- fampridin (dalfampridin néven is ismeretes), a **szklerózis multiplex** kezelésére alkalmazzák.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Triumeq hatását vagy fokozhatják annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki. A Triumeq úgyszintén befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. **Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön az alábbi felsorolásban szereplő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- metformin, amelyet **cukorbetegség** kezelésére alkalmaznak;
- **savlekötők** (antacidok), amiket **emésztési zavar** és **gyomorégés** kezelésére alkalmaznak. **Ne szedjen savlekötőt** a Triumeq bevétele előtti 6 órában, és legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette (lásd a 3. pontot is).
- kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítők vagy multivitamin-készítmények. **Ha étkezés közben veszi be a Triumeq-et**, beveheti a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítőt vagy multivitamin-készítményeket a Triumeq-kel egyidőben. **Ha nem étkezés közben veszi be a Triumeq-et, ne szedjen kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítőt vagy multivitamin-készítményt** a Triumeq bevétele előtti 6 órában, és legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette (lásd a 3. pontot is).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin vagy tipranavir/ritonavir, amelyek **HIV-fertőzés** kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- rendszeresen szedett, szorbitot és egyéb cukoralkoholt (például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony) gyógyszerek;
- más lamivudin-tartalmú gyógyszerek, amiket **HIV-fertőzés** vagy **hepatitisz B-fertőzés** kezelésére használnak;
- kladribin, amit **hajjas sejtes leukémia** kezelésére használnak;
- rifampicin, amit a tuberkulózis (tbc) és egyéb **bakteriális fertőzések** ellen alkalmaznak;
- trimetoprim/szulfametoxazol, egy antibiotikum, amelyet **bakteriális fertőzések** kezelésére alkalmaznak.
- fenitoin és fenobarbitál, amit az **epilepszia** kezelésére alkalmaznak;
- oxkarbamazepin és karbamazepin, amit az **epilepszia** vagy a **bipoláris zavar** kezelésére alkalmaznak;
- **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), ami egy **depresszió** ellen alkalmazott növényi gyógyszer;
- **metadon**, amit a **heroin helyettesítésére** alkalmaznak. Az abakavir gyorsítja a metadon kiürülését a szervezetből. Ha metadont szed, figyelni fogják, vannak-e megvonási tünetei. Szükség lehet a metadon adagjának módosítására;
- riociguat, amelyet a szívből a tüdőbe vért szállító **vérerekben** (tüdő verőereiben) **kialakuló magas vérnyomás** kezelésére alkalmaznak. A kezelőorvosa csökkentheti a riociguat adagját, mivel az abakavir megemelheti a riociguat mennyiségét a vérben.

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

Terhesség

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

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

A Triumeq teherbe esés idején vagy a várandósság első hat hetében történő szedése növelheti egy bizonyos típusú veleszületett rendellenesség, a velőcsőzáródási rendellenesség, mint például a nyitott gerinc (deformált gerincoszlop) kockázatát.

Ha fennáll Önnél a teherbe esés lehetősége a Triumeq szedése alatt:

→ **Forduljon kezelőorvosához** és beszélje meg velem, hogy szükség van-e fogamzásgátlásra, például óvszer vagy tabletták alkalmazására.

Azonnal közölje a kezelőorvossal, ha teherbe esett vagy gyermeket szeretne. Ebben az esetben kezelőorvosa felülvizsgálja a kezelését. Ne hagyja abba a Triumeq szedését a kezelőorvossal folytatott konzultáció nélkül, mivel ez kárt tehet Önben és születendő gyermekében.

Szoptatás

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatején keresztül átterjedhet a csecsemőre.

A Triumeq hatóanyagai kis mennyiségben átjuthatnak az anyatejbe.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

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

A Triumeq nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Triumeq-et?

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

• A szokásos adag naponta egyszer egy tablettá.

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

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A legalább 25 kg testtömegű gyermekek és serdülők szedhetik a felnőtt adagot, ami naponta egyszer egy tablettá.

Ha Ön 25 kg-nál kisebb testtömegű, nem szedheti a Triumeq filmtablettát, mert a gyógyszer összetevőinek adagja nem igazítható az Ön testsúlyához. Kezelőorvosa a Triumeq diszpergálódó tablettát vagy az egyes hatóanyagokat külön-külön tartalmazó készítményeket írhat fel Önnek.

A Triumeq filmtablettá és diszpergálódó tablettá formájában kapható. A filmtablettá és a diszpergálódó tablettá nem azonos egymással. Ezért a filmtablettáról kizárólag akkor térhet át diszpergálódó tablettára vagy fordítva, ha ezt előzetesen megbeszélte kezelőorvosával.

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

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

Ha étkezés közben veszi be a Triumeq-et, beveheti a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Triumeq-vel egyidőben. **Ha nem étkezés közben veszi be a Triumeq-et**, ne vegyen be kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Triumeq bevétele előtti 6 órában és legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények és a Triumeq szedésével kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Triumeq-et vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Triumeq-et

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

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

Ha idő előtt abbahagyta a Triumeq szedését

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

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Az abakavir túlérzékenységi reakciót (súlyos allergiás reakciót) válthat ki, különösen azoknál a személyeknél, akik hordozzák az úgynevezett HLA-B*5701 típusú gént. Azoknál a betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció**, akik nem hordozzák a HLA-B*5701 gént. A **túlérzékenységi reakció** leírása ennek a beteg tájékoztatónak a „Túlérzékenységi reakciók” című részében található. **Nagyon fontos, hogy elolvassa és megértse az erről a súlyos reakcióról közölt információkat.**

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

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

Túlérzékenységi reakciók

A Triumeq abakavirt és dolutegravirt tartalmaz. Mindkét hatóanyag előidézhet túlérzékenységi reakcióként ismert súlyos allergiás reakciót.

Túlérzékenységi reakciót gyakrabban észlelték olyanoknál, akik abakavirt tartalmazó gyógyszereket szednek.

Kinél alakulnak ki ezek a reakciók?

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

Nagyobb valószínűséggel alakul ki ez a reakció Önnél, ha az úgynevezett HLA-B*5701 típusú gént hordozza (de a reakció akkor is felléphet, ha nincs meg Önben ez a gén). Mielőtt felírnák a Triumeq-et, meg kell vizsgálni Önt, hogy hordozza-e ezt a gént. Ha tudomása van arról, hogy Ön hordozza ezt a gént, mondja el kezelőorvosának.

Mik a tünetek?

A leggyakoribb tünetek az alábbiak:

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

Egyéb gyakori tünetek:

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

A további tünetek közé tartozik:

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

Mikor jelentkeznek ezek a reakciók?

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

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával:

- 1. ha bőrkiütése jelentkezik, VAGY**
- 2. ha tüneteket észlel az alábbi tünetcsoportok közül legalább kettőből:**
 - **láz,**
 - **légszomj, torokfájás vagy köhögés,**
 - **hányinger vagy hányás, hasmenés vagy hasi fájdalom,**
 - **nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet, vagy általános rossz közérzet.**

Kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy hagyja abba a Triumeq szedését.

Ha abbahagyta a Triumeq szedését

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

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

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

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

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

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

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

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

Nagyon gyakori mellékhatás: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet:

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

Gyakori mellékhatás: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

- ízületi fájdalom,
- gyengeségérzet,
- általános rossz közérzet.

Gyakori mellékhatás, ami vérvizsgálattal kimutatható:

- a májenzimek szintjének emelkedése.

Nem gyakori mellékhatás: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

Nem gyakori mellékhatás, ami vérvizsgálattal kimutatható lehet:

- a vérárvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése (*trombocitopénia*),
- alacsony vörösvértestszám (*vérszegénység*) vagy alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia*),
- a vércukor- (glükóz-) szint emelkedése,
- a trigliceridek (a vérsírok egy fajtája) vérszintjének emelkedése.

Ritka mellékhatás: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz),
- az izomszövet lebomlása,
- májelégtelenség (tünetei lehetnek a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése vagy a szokatlanul sötét színű vizelet),
- öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma fordult elő).

→ **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha bármilyen mentális problémát tapasztal (lásd fentebb az egyéb mentális problémákat is).

Ritka mellékhatás, ami vérvizsgálattal kimutatható lehet:

- a bilirubin (egy, a májfunkciót jelző anyag) szintjének emelkedése,
- az *amiláz* nevű enzim szintjének emelkedése.

Nagyon ritka mellékhatás: 10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

Nagyon ritka mellékhatás, ami vérvizsgálattal kimutatható lehet:

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

Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél

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

A HIV-ellenes kombinált kezelés további, lehetséges mellékhatásai

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

Fertőzések és gyulladási tünetek

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

- fejfájás,
- hasi fájdalom,
- nehézlégzés.

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

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

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

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

Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák

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

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

Az oszteonekrózis jelei közé tartoznak:

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

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

→ **Mondja el kezelőorvosának.**

A testtömegre, vérzsírokra és vércukorra gyakorolt hatások

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

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Triumeq-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Triumeq?

- A készítmény hatóanyaga a dolutegravir, az abakavir és a lamivudin. 50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot, 600 mg abakavirt (szulfát formájában) és 300 mg lamivudint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, povidon (K29/32), karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát, részlegesen hidrolizált polivinil-alkohol, titán-dioxid, makrogol/PEG, talkum, fekete vas-oxid és vörös vas-oxid.
- A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Milyen a Triumeq külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

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

A filmtabletták 30 tablettát tartalmazó tartályban vannak.

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Κόσμος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

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

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg diszpergálódó tabletta dolutegravir/abakavir/lamivudin

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A Triumeq-et a **HIV (humán immunhiány vírus) okozta fertőzés** kezelésére alkalmazzák legalább 14 kg-os, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek.

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

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

A Triumeq-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. A kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni a gyermek kezelésének eredményességét.

2. Tudnivalók a Triumeq alkalmazása előtt

Nem szabad alkalmazni a Triumeq-et

- ha az Ön által gondozott gyermek **allergiás (túlérzékeny)** a dolutegravirra, az abakavirra (vagy bármely más gyógyszerre, amelyik abakavirt tartalmaz), a lamivudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a 4. pontban.

- ha a gyermek egy **fampridin** nevű (dalfampridin néven is ismert, a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott) gyógyszert szed.

→ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike érvényes a gyermekre, forduljon a kezelőorvoshoz.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

FONTOS — Túlérzékenységi reakciók

A Triumeq abakavirt és dolutegravirt tartalmaz. Mindkét hatóanyag túlérzékenységi reakcióként ismert súlyos allergiás reakciót okozhat. Ha a gyermeknél jelentkezett ilyen túlérzékenységi reakció, soha többé nem szedhet abakavirt vagy abakavir-tartalmú gyógyszert, mert az életveszélyes lehet.

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

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

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

Legyen különösen körültekintő a Triumeq alkalmazásakor

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

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

Abakavir túlérzékenységi reakciók

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

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

Szív- és érrendszeri események kockázata

Nem zárható ki, hogy az abakavir fokozhatja a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának a kockázatát.

→ **Mondja el a kezelőorvosnak**, ha a gyermeknek szív- és érrendszeri problémái vannak, dohányzik vagy egyéb olyan betegségben szenved, amely fokozza a szív- és érrendszeri betegségek, például a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség kialakulásának a kockázatát. Ne hagyja abba a Triumeq adását, hacsak a kezelőorvos ezt nem javasolja Önnek.

Figyeljen a fontos tünetekre

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

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

Ismernie kell a fontos jeleket és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt a gyermeknek Triumeq-et ad.

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

Gyermekek

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, mert a gyógyszer összetevőinek adagolása nem igazítható a testtömegükhöz.

A gyermeknek mindig **meg kell jelennie a kezelőorvos által előírt időpontban** (*erről a további információkat lásd a 3. pontban, „Hogyan kell szedni a Triumeq-et?”*)

Egyéb gyógyszerek és a Triumeq

Tájékoztassa kezelőorvosát a gyermek által jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

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

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

- metformin, amit **cukorbetegség** kezelésére alkalmaznak;
- **savlekötők** (antacidok), amiket **emésztési zavar** és **gyomorégés** kezelésére alkalmaznak. **Ne adjon a gyermeknek savlekötőt** a Triumeq bevétele előtti 6 órában, és legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette (*lásd a 3. pontot is*).
- kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítők vagy multivitamin-készítmények. **Ha a gyermek étkezés közben veszi be a Triumeq-et**, beveheti a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítő vagy multivitamin-készítményeket a Triumeq-kel egyidőben. **Ha a gyermek nem étkezés közben veszi be a Triumeq-et, ne adjon neki kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítőt vagy multivitamin-készítményt** a Triumeq bevétele előtti 6 órában, és legalább 2 órán át azt követően, hogy bevette (*lásd a 3. pontot is*).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin vagy tipranavir/ritonavir, amelyek **HIV-fertőzés** kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- rendszeresen szedett, szorbitot és egyéb cukoralkoholt (például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony) gyógyszerek;
- más lamivudin-tartalmú gyógyszerek, amiket **HIV-fertőzés** vagy **hepatitisz B-fertőzés** kezelésére használnak;
- kladribin, amit **hajjas sejtes leukémia** kezelésére használnak;
- rifampicin, amit tuberkulózis (tbc) és egyéb **bakteriális fertőzések** ellen alkalmaznak;
- trimetoprim/szulfametoxazol, egy antibiotikum, amit **bakteriális fertőzések** kezelésére alkalmaznak.
- fenitoin és fenobarbitál, amit **epilepszia** kezelésére alkalmaznak;
- oxkarbamazepin és karbamazepin, amit **epilepszia** vagy **bipoláris zavar** kezelésére alkalmaznak;
- **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), ami egy **depresszió** ellen alkalmazott növényi gyógyszer;
- **metadon**, amit a **heroin helyettesítésére** alkalmaznak. Az abakavir gyorsítja a metadon kiürülését a szervezetből. Ha a gyermek metadont szed, figyelni fogják, vannak-e megvonási tünetei. Szükség lehet a metadon adagjának módosítására;

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha a gyermek a fentiek bármelyikét szedi. A kezelőorvos dönthet a gyermek által szedett adag módosítása mellett, vagy úgy is dönthet, hogy a gyermeknek gyakoribb ellenőrző vizsgálatokra van szüksége.

Terhesség

Ha a beteg terhes, illetve ha fennáll a betegnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne:

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

A Triumeq teherbe esés idején vagy a várandósság első hat hetében történő szedése növelheti egy bizonyos típusú veleszületett rendellenesség, a velőcsőzáródási rendellenesség, mint például a nyitott gerinc (deformált gerincoszlop) kockázatát.

Ha fennáll a betegnél a teherbe esés lehetősége a Triumeq szedése alatt:

→ **Forduljon a kezelőorvoshoz**, és beszélje meg vele, hogy szükség van-e fogamzásgátlásra, például óvszer vagy tabletták alkalmazására.

Azonnal közölje a kezelőorvossal, ha a beteg teherbe esett vagy gyermeket szeretne. Ebben az esetben a kezelőorvos felülvizsgálja a kezelést. Nem szabad abbahagyni a Triumeq szedését a kezelőorvossal folytatott konzultáció nélkül, mivel ez kárt tehet az anyában és születendő gyermekében.

Szoptatás

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatején keresztül átterjedhet a csecsemőre.

A Triumeq hatóanyagai kis mennyiségben átjuthatnak az anyatejbe.

Ha a beteg szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Triumeq szédülést okozhat, és lehetnek egyéb mellékhatásai is, amelyek csökkentik az éberséget.

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

A Triumeq nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz diszpergálódó tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Triumeq-et?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően adja be a gyermeknek. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a kezelőorvost vagy gyógyszerészét.

A kezelőorvos a gyermek testtömege alapján fogja meghatározni a számára megfelelő Triumeq-adagot.

Ha a gyermek testtömege 14 kg-nál kisebb, a Triumeq nem alkalmazható, mivel nem ismert, hogy a Triumeq biztonságos és hatásos-e. A kezelőorvos ilyenkor az egyes hatóanyagokat külön-külön készítményben fogja felírni a gyermek számára.

A Triumeq egyaránt bevehető **étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül**.

A diszpergálódó tablettákat ivóvízben kell diszpergálni. Bevétel előtt a tablettákat teljesen el kell oszlatni a vízben. A tablettákat nem szabad szétrágni, szétvágni vagy porrá törni.

A **gyermek számára felírt Triumeq-adagot** növelni kell, ahogy növekszik a gyermek testtömege.

→ Ezért is fontos, hogy a **gyermek mindig megjelenjen a kezelőorvos által előírt időpontban**.

A Triumeq filmtabletta és diszpergálódó tabletták formájában kapható. A filmtabletta és a diszpergáló tabletták nem azonos egymással. Ezért a filmtablettáról kizárólag akkor térhet át diszpergáló tablettára

vagy fordítva, ha ezt előzetesen megbeszélte kezelőorvosával.

Ne adjon a gyermeknek savlekötőt a Triumeq beadása előtti 6 órában, és legalább 2 órán át azt követően, hogy beadta. Egyéb savcsökkentő gyógyszereket, mint pl. a ranitidint és az omeprazolt be lehet adni a Triumeq-kel egyidejűleg.

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

Ha étkezés közben adja be a Triumeq-et, beadhat kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Triumeq-kel egyidőben. **Ha nem étkezés közben adja be a Triumeq-et**, ne adjon kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Triumeq beadása előtti 6 órában és legalább 2 órán át azt követően, hogy beadta.

→ Forduljon a kezelőorvoshoz további tanácsért a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítők vagy multivitamin-készítmények és a Triumeq szedésével kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Triumeq-et adott be

Ha túl sok Triumeq diszpergálódó tablettát adott be a gyermeknek, **forduljon tanácsért a kezelőorvoshoz vagy gyógyszerészéhez**. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Triumeq dobozát.

Ha elfelejtette beadni a Triumeq-et

Ha kihagyott egy adagot, adja be, amint eszébe jut. Ha azonban a következő adag beadása 4 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és adja be a soron következőt a szokásos időpontban. Ezután folytassa a gyermek kezelését az addigiak szerint.

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

Ha idő előtt abbahagyta a Triumeq adását

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

Beszéljen a kezelőorvossal, mielőtt újrakezdené a gyógyszer adását. A kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy a gyermek tünetei túlérzékenységi reakcióval voltak-e kapcsolatban. Amennyiben a kezelőorvos úgy gondolja, hogy a tünetek túlérzékenységi reakcióval vannak kapcsolatban, **utasítani fogja, hogy soha többé ne adjon a gyermeknek Triumeq-et vagy semmilyen más, abakavir- vagy dolutegravir-tartalmú gyógyszert.** Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Az abakavir túlérzékenységi reakciót (súlyos allergiás reakciót) válthat ki, különösen azoknál a személyeknél, akik hordozzák az úgynevezett HLA-B*5701 típusú gént. Azoknál a betegeknek is kialakulhat **túlérzékenységi reakció**, akik nem hordozzák a HLA-B*5701 gént. A **túlérzékenységi reakció** leírása ennek a beteg tájékoztatónak a „Túlérzékenységi reakciók” című részében található. **Nagyon fontos, hogy elolvassa és megértse az erről a súlyos reakcióról közölt információkat.**

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

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

Túlérzékenységi reakciók

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

Túlérzékenységi reakciót gyakrabban észlelték olyanoknál, akik abakavirt tartalmazó gyógyszereket szednek.

Kinél alakulnak ki ezek a reakciók?

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

Nagyobb valószínűséggel alakul ki ez a reakció a gyermeknél, ha az úgynevezett HLA-B*5701 típusú gént hordozza (de a reakció akkor is felléphet, ha nincs meg a gyermekben ez a gén). Mielőtt felírnák a Triumeq-et, meg kell vizsgálni a gyermeket, hogy hordozza-e ezt a gént. Ha tudomása van arról, hogy a gyermek hordozza ezt a gént, mondja el a kezelőorvosnak.

Mik a tünetek?

A leggyakoribb tünetek az alábbiak:

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

Egyéb gyakori tünetek:

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

A további tünetek közé tartozik:

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

Mikor jelentkeznek ezek a reakciók?

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

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával:

- 1. ha a gyermeknél bőrkiütés jelentkezik, VAGY**
- 2. ha a gyermeknél tüneteket észlel az alábbi tünetcsoportok közül legalább kettőből:**
 - **láz,**
 - **légszomj, torokfájás vagy köhögés,**
 - **hányinger vagy hányás, hasmenés vagy hasi fájdalom,**
 - **nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet, vagy általános rossz közérzet.**

A kezelőorvos azt tanácsolhatja, hogy a gyermek hagyja abba a Triumeq szedését.

Ha abbahagyta a Triumeq adását

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

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

Beszéljen kezelőorvossal, mielőtt újakezdené a gyógyszer adását. A kezelőorvos ellenőrizni fogja, hogy a tünetek túlérzékenységi reakcióval voltak-e összefüggésben. Amennyiben a kezelőorvos úgy gondolja, hogy az összefüggés lehetséges, **utasítani fogja, hogy soha többé ne adjon a gyermeknek Triumeq-et vagy semmilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert.** Olyan utasítást is kaphat, hogy a gyermek soha többé ne szedjen dolutegravir-tartalmú gyógyszert. Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

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

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

Ha a kezelőorvos azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Triumeq adását, megkérheti Önt, hogy olyan helyen adja be a gyermeknek az első adagot, ahol szükség esetén rendelkezésre áll orvosi segítség.

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

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

Nagyon gyakori mellékhatás: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet:

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

Gyakori mellékhatás: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- túlérzékenységi reakciók (lásd a „Túlérzékenységi reakciók” részt korábban ebben a pontban),
- étvágytalanság,
- bőrkiütés,
- viszketés,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- kellemetlen hasi érzés,
- testtömeg-növekedés,
- emésztési zavar,
- bélgázosság (*flatulencia*),
- szédülés,
- szokatlan álmok,
- rémálmok,
- depresszió (erős lehangoltságérzés, alacsony önértékelés érzése),
- szorongás,
- fáradtság,
- álmoság,
- láz (magas testhőmérséklet),
- köhögés,

- irritáció az orrban, orrfolyás,
- hajhullás,
- izomfájdalom és izompanaszok,
- ízületi fájdalom,
- gyengeségérzet,
- általános rossz közérzet.

Gyakori mellékhatás, ami vérvizsgálattal kimutatható:

- a májenzimek szintjének emelkedése.

Nem gyakori mellékhatás: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

Nem gyakori mellékhatás, ami vérvizsgálattal kimutatható lehet:

- a véralvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése (*trombocitopénia*),
- alacsony vörösvértestszám (*vérszegénység*) vagy alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia*),
- a vércukor- (glükóz-) szint emelkedése,
- a trigliceridek (a vérsírok egy fajtája) vérszintjének emelkedése.

Ritka mellékhatás: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz),
- az izomszövet lebomlása,
- májelégtelenség (tünetei lehetnek a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése vagy a szokatlanul sötét színű vizelet),
- öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban depresszió vagy mentális probléma fordult elő).

→ **Azonnal forduljon a kezelőorvoshoz**, ha a gyermeknél bármilyen mentális problémát tapasztal (lásd fentebb az egyéb mentális problémákat is).

Ritka mellékhatás, ami vérvizsgálattal kimutatható lehet:

- a bilirubin (egy, a májfunkciót jelző anyag) szintjének emelkedése,
- az *amiláz* nevű enzim szintjének emelkedése.

Nagyon ritka mellékhatás: 10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

Nagyon ritka mellékhatás, ami vérvizsgálattal kimutatható lehet:

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

Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik az Ön által gondozott gyermeknél

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

A HIV-ellenes kombinált kezelés további, lehetséges mellékhatásai

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

Fertőzések és gyulladási tünetek

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

- fejfájás,
- hasi fájdalom,
- nehézlégzés.

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

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

Ha a gyermeknél bármilyen fertőzések vagy gyulladási tünet jelenik meg, vagy a fentiek közül bármelyik tünetet észleli:

→ **Azonnal forduljon a kezelőorvoshoz.** Ne adjon a fertőzés kezelésére más gyógyszert kezelőorvosa tanácsa nélkül.

Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák

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

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

Az oszteonekrózis jelei közé tartoznak:

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

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja a gyermeknél:

→ **Mondja el a kezelőorvosnak.**

A testtömegre, vérsírokra és vércukorra gyakorolt hatások

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

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Triumeq-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Triumeq?

- A készítmény hatóanyaga a dolutegravir, az abakavir és a lamivudin. 5 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot, 60 mg abakavirt (szulfát formájában) és 30 mg lamivudint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: aceszulfám-kálium, krosszpovidon, mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, povidon, szilicifikált mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid), nátrium-keményítő-glikolát, nátrium-sztearil-fumarát, eperaroma, szukralóz, polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált), makrogol, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).
- A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz diszpergálódó tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Milyen a Triumeq külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Triumeq diszpergálódó tabletták sárga színű, mindkét oldalán domború, kapszula alakú, egyik oldalán mélynyomású „SV WTU” jelzéssel ellátva.

A diszpergálódó tabletták 90 tablettát tartalmazó tartályban vannak.

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

A csomagolás tartalmaz egy műanyag mérőpoharat is.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Κόσπος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

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

7. Útmutató lépésről lépésre

A gyógyszer beadása előtt olvassa el a Használati útmutatót.

Kövesse az itt leírt lépéseket, tiszta ivóvizet használjon a gyógyszer elkészítéséhez és beadásához.

Fontos információk

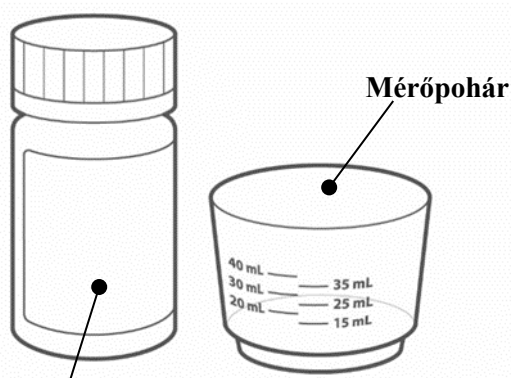
A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően adja be. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A tablettákat **nem szabad** szétrágni, szétvágni vagy porrá törni.

Ha elfelejtett beadni egy adagot, adja be, amint eszébe jut. Ha azonban a következő adag beadása 4 órán belül esedékes, hagyja ki az elmaradt adagot, és következőt a szokásos időpontban adja be. Ezután folytassa a gyermek kezelését az addigiak szerint. Ne adjon be egyszerre kétszeres adagot vagy az orvos által felírtnál nagyobb adagot.

Ha a gyermek nem tudja bevenni a teljes adagot, hívja fel a kezelőorvost.

Ha túl sok gyógyszert adott be, azonnal kérjen sürgős orvosi segítséget.



Tartály

A csomag tartalma:

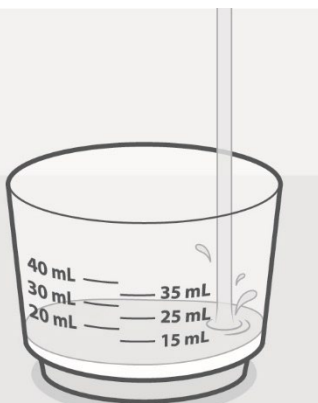
- 90 tablettát tartalmazó tartály.
- Mérőpohár.

Amire még szüksége lesz:

- Tiszta ivóvíz.

1. Öntsön vizet

Vízmenyiség	
Tabletták száma	Vízmenyiség
5	20 ml
6	20 ml



- Öntsön tiszta ivóvizet a mérőpohárba.
A fenti táblázatban látható, hogy mennyi víz szükséges az előírt adaghoz.

Csak ivóvizet használjon!

- Ne használjon semmilyen más italt vagy ételt a gyógyszer elkészítéséhez.

2. A gyógyszer elkészítése



- Tegye be az előírt számú tablettát a vízbe.
- A tabletták diszpergálásához óvatosan mozgassa a poharat körkörösén 1-2 percig. A feloldódó gyógyszer hatására a víz opálos (átlátszatlan) lesz. Ügyeljen rá, hogy semmi ne cseppenjen ki a gyógyszerből.
- Ellenőrizze, hogy feloldódott-e a gyógyszer. Ha lát még tablettadarabokat, mozgassa a mérőpoharat, amíg teljesen fel nem oldódnak.

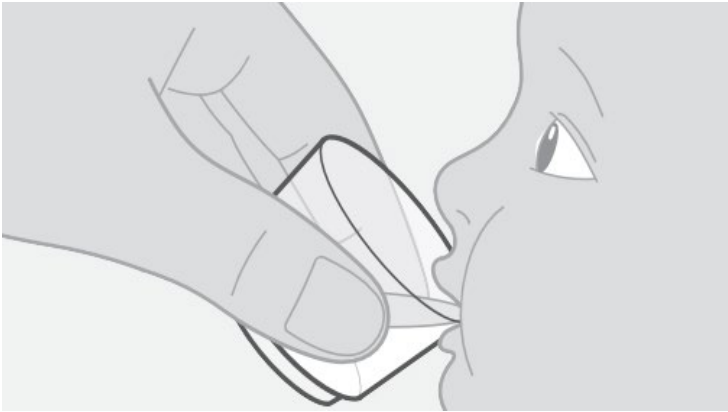
Ha véletlenül kicseppent a gyógyszer, takarítsa fel a kiömlött folyadékot.

Ilyenkor öntse ki a mérőpohárban maradt részt is, és készítsen egy új adagot.

A gyógyszert a feloldástól számított 30 percen belül be kell adni. Ha több mint 30 perc telt el, az adagot ki kell önteni, a mérőpoharat vízzel ki kell mosni, és új adagot kell készíteni.

A gyógyszer beadása

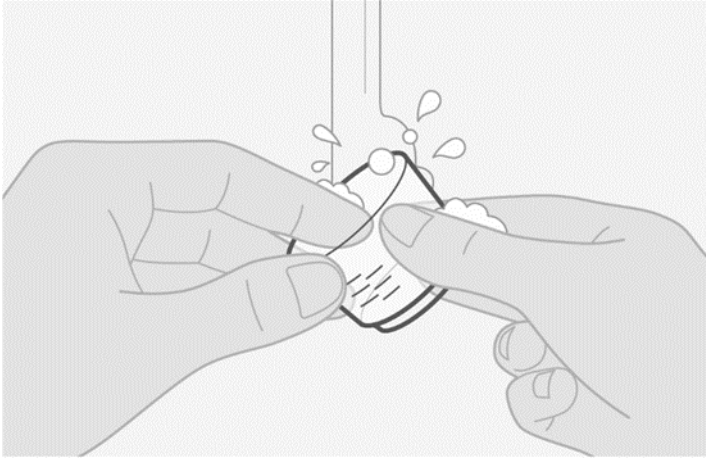
3. Adja be a gyógyszert



- Ügyeljen arra, hogy a gyermek felsőteste függőleges helyzetben legyen. Adja be a teljes elkészített adagot a gyermeknek.
- Öntsön további 15 ml vizet a mérőpohárba, mozgassa körkörösén, majd ezt is itassa meg a gyermekkel.
- **Ha a mérőpohárban még mindig maradt valamennyi gyógyszer, ismételje meg a fenti lépést, hogy a gyermek biztosan megkapja a teljes adagot.**

Tisztítás

4. Tisztítsa meg a kellékeket



- Vízrel mossa el a mérőpoharat.
- A mérőpoharat el kell mosni a következő adag elkészítése előtt.

Tárolási információk

A tablettákat tartsa az eredeti tartályban. A tartályt tartsa jól lezárva.

A tartály tartalmaz egy nedvszívót is a tabletták szárazon tartása érdekében. A nedvszívót **nem szabad** lenyelni. A nedvszívót **ne** távolítsa el a tartályból.

Minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hulladékkezelési információk

Ha a tartályban lévő összes tablettát beadta, vagy már nincs rá szükség, dobja ki a tartályt és a mérőpoharat. Kövesse a háztartási hulladéokra vonatkozó ajánlásokat.

A következő dobozban talál új mérőpoharat.

IV. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a dolutegravir, dolutegravir / abakavir / lamivudin, dolutegravir / lamivudin hatóanyagokra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a PRAC a következő tudományos következtetésekre jutott:

Az abakavir alkalmazásával kapcsolatos cardiovascularis eseményekre vonatkozó szakirodalomból származó adatokat áttekintve, beleértve a lehetséges hatásmechanizmust is, a PRAC álláspontja szerint az abakavirt tartalmazó készítmények alkalmazására vonatkozó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket módosítani kell, hogy azok megfelelően tükrözzék a cardiovascularis eseményekre vonatkozó jelenlegi ismereteket, továbbá – a jelenlegi terápiás irányelvekkel összhangban – a kísérőiratoknak azt is tartalmazniuk kell, hogy magas cardiovascularis kockázatú betegeknél nem ajánlott az abakavir alkalmazása. Ezért a PRAC arra következtetésre jutott, hogy az abakavirt tartalmazó gyógyszerek – ide tartozik a Triumeq is (dolutegravir / abakavir / lamivudin) – kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlását áttekintve a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A dolutegravir, dolutegravir / abakavir / lamivudin, dolutegravir / lamivudin hatóanyagokra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a dolutegravir, dolutegravir / abakavir / lamivudin, dolutegravir / lamivudin hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.