PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (vo forme sodnej soli), 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 300 mg lamivudínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Purpurové, bikonvexné, filmom obalené tablety, približne 22 x 11 mm, s vyrazením „572 Tri“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Triumeq je indikovaný na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vážiacich aspoň 25 kg, ktorí sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pred začiatkom liečby liekmi obsahujúcimi abakavir sa má vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B*5701 u každého HIV-infikovaného pacienta, a to bez ohľadu na rasový pôvod (pozri časť 4.4). Abakavir sa nemá používať u pacientov, o ktorých je známe, že sú nosičmi alely HLA-B*5701.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má predpísať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí, dospievajúci a deti (vážiaci aspoň 25 kg)
Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne.

Triumeq filmom obalené tablety sa nemajú podávať dospelým, dospievajúcim alebo deťom, ktorí vážia menej ako 25 kg, pretože je to tableta s fixnou dávkou, ktorá sa nedá znížiť. Triumeq dispergovateľné tablety sa majú podávať deťom vo veku najmenej 3 mesiace a vážiacim najmenej 6 kg a menej ako 25 kg.

V prípadoch, keď je indikované ukončenie podávania alebo úprava dávky jedného z liečiv, sú k dispozícii jednozložkové lieky obsahujúce dolutegravir, abakavir alebo lamivudín. V týchto prípadoch si má lekár prečítať jednotlivé súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

V prípade, keď je indikovaná úprava dávky z dôvodu liekových interakcií, napr. rifampicín, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, etravirín (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenz, nevirapín alebo tipranavir/ritonavir, sa má použiť samostatná dávka dolutegraviru (filmom obalené tablety alebo dispergovateľné tablety) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Dispergovateľné tablety
Triumeq je dostupný vo forme dispergovateľných tabliet pre pacientov vo veku najmenej 3 mesiace a vážiacich najmenej 6 kg a menej ako 25 kg. Biologická dostupnosť dolutegraviru z filmom obalených tabliet a dispergovateľných tabliet nie je porovnateľná, preto sa nemôžu používať ako priama náhrada (pozri časť 5.2).

Vynechané dávky
Ak pacient vynechá dávku Triumequ, má ju užiť čo najskôr, za predpokladu, že ďalšia dávka nemá byť užitá do 4 hodín. Ak má byť ďalšia dávka užitá do 4 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať vo zvyčajnej dávkovacej schéme.

Osobitné populácie

Staršie osoby
K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu u pacientov vo veku 65 rokov a starších. Nepreukázalo sa, že by starší pacienti potrebovali odlišnú dávku ako mladší dospelí pacienti (pozri časť 5.2). V tejto vekovej skupine sa odporúča osobitná obozretnosť z dôvodu vekom podmienených zmien, akými sú pokles funkcie obličiek a zmena hematologických parametrov.

Porucha funkcie obličiek
Triumeq sa neodporúča používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min (pozri časť 5.2). U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Expozícia lamivudínu je však výrazne zvýšená u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene
Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. O pacientoch so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, a preto sa používanie Triumequ neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je potrebné pozorné sledovanie zahŕňajúce sledovanie plazmatických hladín abakaviru, ak je to možné (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Triumequ u detí vo veku menej ako 3 mesiace alebo vážiacich menej ako 6 kg neboli doteraz stanovené.

Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné dať žiadne odporúčanie pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie
Triumeq sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi transportéra 2 organických katiónov (*organic cation transporter 2*, OCT2) vrátane, ale nie výlučne fampridínu (známeho aj ako dalfampridín; pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8)

Abakavir aj dolutegravir sa spájajú s rizikom reakcií z precitlivenosti (hypersensitivity reactions, HSR) (pozri časť 4.8) a vyskytujú sa pri nich niektoré spoločné prejavy ako horúčka a/alebo vyrážka s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. Z klinického hľadiska nie je možné určiť, či HSR objavujúcu sa pri podávaní Triumequ spôsobil abakavir alebo dolutegravir. Reakcie z precitlivenosti sa častejšie pozorovali pri abakavire, pričom niektoré z nich boli život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch smrteľné, keď sa náležitým spôsobom neliečili. Riziko výskytu HSR na abakavir je vysoké u pacientov, ktorí majú pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B*5701. HSR na abakavir však boli hlásené s nízkou frekvenciou aj u pacientov, ktorí nie sú nosičmi tejto alely.

Preto sa musí vždy dodržiavať nasledujúce:

- Pred začiatkom liečby sa musí vždy zdokumentovať stav HLA-B*5701.

- Liečba Triumeqom sa nikdy nesmie začať u pacientov s pozitívnym stavom HLA-B*5701, ani u pacientov s negatívnym stavom HLA-B*5701, ktorí mali suspektnú HSR na abakavir počas predchádzajúcej liečby obsahujúcej abakavir.

- Ak je podozrenie na HSR, **liečba Triumeqom sa musí bezodkladne ukončiť**, dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B*5701. Oddialenie ukončenia liečby Triumeqom po vzniku precitlivenosti môže mať za následok okamžitú a život ohrozujúcu reakciu. Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečeňových aminotransferáz a bilirubínu.

- Po ukončení liečby Triumeqom z dôvodu suspektnej HSR sa **liečba Triumeqom alebo akýmkoľvek iným liekom obsahujúcim abakavir alebo dolutegravir už nikdy nesmie opätovne začať**.

- Opätovné začatie liečby liekmi obsahujúcimi abakavir po suspektnej HSR na abakavir môže mať za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť.

- Aby sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla suspektná HSR, predišlo opätovnému začatiu liečby abakavirom a dolutegravirom, treba im dať pokyn, aby zvyšné tablety Triumequ vrátili do lekárne.

Klinický popis HSR

V klinických štúdiách boli reakcie z precitlivenosti hlásené u < 1 % pacientov liečených dolutegravirom a boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane závažných reakcií pečene.

HSR na abakavir bola dobre charakterizovaná počas klinických štúdií a počas sledovania po uvedení lieku na trh. Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (medián času do ich vzniku bol 11 dní) od začiatku liečby abakavirom, **aj keď tieto reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby**.

Takmer všetky HSR na abakavir budú zahŕňať horúčku a/alebo vyrážku. Ďalšie prejavy a príznaky, ktoré sa pozorovali ako súčasť HSR na abakavir, sú podrobne popísané v časti 4.8 (Popis vybraných nežiaducich reakcií), zahŕňajú respiračné a gastrointestinálne príznaky. Je dôležité poznamenať, že takéto príznaky **môžu viesť k chybnej diagnóze, pri ktorej sa HSR považuje za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu.** Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a **môžu byť život ohrozujúce**. Po ukončení liečby abakavirom tieto príznaky zvyčajne odznejú.

U pacientov, ktorí ukončili liečbu abakavirom z iných dôvodov ako sú príznaky HSR, sa tiež zriedkavo vyskytli život ohrozujúce reakcie v priebehu niekoľkých hodín po opätovnom začatí liečby abakavirom (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). U takýchto pacientov sa musí opätovná liečba abakavirom začať v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii lekárska pomoc.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy a telesnú hmotnosť, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Triumequ neboli stanovené u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Triumeq sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s už existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy sa počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby častejšie vyskytujú abnormality funkcie pečene a treba ich sledovať v súlade so štandardnými postupmi. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršovanie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C si prečítajte príslušné súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

Triumeq obsahuje lamivudín, ktorý je účinný voči vírusu hepatitídy B. Abakavir a dolutegravir takýto účinok nemajú. Lamivudín v monoterapii sa zvyčajne nepovažuje za dostatočnú liečbu hepatitídy B, pretože riziko vzniku rezistencie vírusu hepatitídy B je vysoké. Preto je zvyčajne potrebný ďalší antivírusový liek, ak sa Triumeq používa u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B. Je potrebné oboznámiť sa s liečebnými odporúčaniami.

Ak sa liečba Triumeqom ukončí u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B, odporúča sa pravidelné sledovanie funkčných vyšetrení pečene ako aj markerov replikácie HBV, pretože vysadenie lamivudínu môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy.

Syndróm imunitnej reaktivácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (Combination Antiretroviral Therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako PCP). Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. V súvislosti s imunitnou reaktiváciou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

U niektorých pacientov, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo C, boli na začiatku liečby dolutegravirom pozorované vzostupy biochemických parametrov funkcie pečene zodpovedajúce syndrómu imunitnej reaktivácie. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C sa odporúča sledovanie biochemických parametrov funkcie pečene. (Pozri odsek „Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C“ uvedený vyššie v tejto časti a pozri aj časť 4.8).

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorého sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Kardiovaskulárne udalosti

Hoci dostupné údaje z klinických a observačných štúdií s abakavirom vykazujú nekonzistentné výsledky, niekoľko štúdií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí (najmä infarkt myokardu) u pacientov liečených abakavirom. Preto sa pri predpisovaní Triumequ majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).
Okrem toho sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby k liečebnému režimu obsahujúcemu abakavir v liečbe pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, bisfosfonátov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že Triumeq alebo akýkoľvek iný antiretrovírusový liek nevylieči infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Podávanie osobám so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí užívajú Triumeq, sa môže vyskytnúť 1,6- až 3,3-krát vyššia expozícia lamivudínu (AUC) ako u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti z randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré porovnávajú Triumeq s jednotlivými liečivami u pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí dostávali upravenú dávku lamivudínu. V pôvodných registračných skúšaniach s lamivudínom v kombinácii so zidovudínom boli vyššie expozície lamivudínu spojené s vyššou mierou hematologických toxicít (neutropénia a anémia), aj keď k vysadeniu pre neutropéniu alebo anémiu došlo u < 1 % pacientov. Môžu sa vyskytnúť ďalšie nežiaduce udalosti spojené s lamivudínom (ako sú poruchy gastrointestinálneho traktu a pečene).

Pacienti s ustáleným klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí užívajú Triumeq, majú byť sledovaní z hľadiska nežiaducich udalostí spojených s lamivudínom, najmä z hľadiska hematologických toxicít. Ak sa objaví nová alebo sa zhorší existujúca neutropénia alebo anémia, je indikovaná úprava dávky lamivudínu, podľa informácií o dávkovaní lamivudínu, ktorá sa nedá dosiahnuť s Triumeqom. Triumeq sa má vysadiť a na vytvorenie liečebného režimu sa majú použiť jednotlivé liečivá.

Rezistencia na liečivá

Triumeq sa neodporúča používať u pacientov s rezistenciou na inhibítory integrázy. Je to preto, že odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne pre dospelých pacientov s rezistenciou na inhibítory integrázy a nie sú dostatočné údaje na odporučenie dávky dolutegraviru pre dospievajúcich, deti a dojčatá s rezistenciou na inhibítory integrázy.

Liekové interakcie

Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s rifampicínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ľubovníkom bodkovaným, etravirínom (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenzom, nevirapínom alebo tipranavirom/ritonavirom (pozri časť 4.5).

Triumeq sa nemá podávať súbežne s antacidmi obsahujúcimi polyvalentné katióny. Triumeq sa odporúča podávať 2 hodiny pred užitím týchto liekov alebo 6 hodín po ich užití (pozri časť 4.5).

Keď sa užívajú s jedlom, Triumeq a výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa môžu užívať súbežne. Ak sa Triumeq podáva nalačno, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa odporúča užívať 2 hodiny po užití Triumequ alebo 6 hodín pred jeho užitím (pozri časť 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrácie metformínu. Pri začatí a po ukončení súbežného podávania dolutegraviru s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia (pozri časť 4.5). Metformín sa eliminuje obličkami, a preto je dôležité kontrolovať funkciu obličiek, keď sa podáva súbežne s dolutegravirom. Táto kombinácia môže zvýšiť riziko vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (štádium 3a, klírens kreatinínu [CrCl] 45 - 59 ml/min) a pri jej podávaní sa odporúča obozretnosť. Má sa dôsledne zvážiť zníženie dávky metformínu.

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Triumeq sa nemá užívať so žiadnymi inými liekmi obsahujúcimi dolutegravir, abakavir, lamivudín alebo emtricitabín s výnimkou prípadu, keď je indikovaná úprava dávky dolutegraviru z dôvodu liekových interakcií (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Triumeq obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Triumeq obsahuje dolutegravir, abakavir a lamivudín, preto sú akékoľvek interakcie zistené pri týchto liečivách podávaných jednotlivo relevantné pre Triumeq. Medzi dolutegravirom, abakavirom a lamivudínom sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné liekové interakcie.

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu

Dolutegravir sa eliminuje hlavne metabolizmom sprostredkovaným uridíndifosfát-glukuronozyltransferázou (UGT)1A1. Dolutegravir je taktiež substrátom UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP). Súbežné podávanie Triumequ a iných liekov, ktoré inhibujú UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 a/alebo P-gp, preto môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Lieky, ktoré indukujú tieto enzýmy alebo transportéry, môžu znižovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru a znižovať terapeutický účinok dolutegraviru (pozri tabuľku 1).

Absorpciu dolutegraviru znižujú niektoré antacidá (pozri tabuľku 1).

Abakavir je metabolizovaný UGT (UGT2B7) a alkoholdehydrogenázou; súbežné podávanie induktorov (napr. rifampicínu, karbamazepínu a fenytoínu) alebo inhibítorov (napr. kyseliny valproovej) enzýmov UGT alebo zlúčenín vylučovaných prostredníctvom alkoholdehydrogenázy môže zmeniť expozíciu abakaviru.

Lamivudín sa vylučuje obličkami. Aktívne vylučovanie lamivudínu obličkami do moču je sprostredkované OCT2 a efluxnými transportérmi MATE1 a MATE2-K (multidrug and toxin extrusion transporter). Preukázalo sa, že trimetoprim (inhibítor týchto liekových transportérov) zvyšuje plazmatické koncentrácie lamivudínu, výsledné zvýšenie však nebolo klinicky významné (pozri tabuľku 1). Dolutegravir je inhibítor OCT2 a MATE1; avšak podľa analýzy údajov naprieč štúdiami boli koncentrácie lamivudínu podobné bez ohľadu na to, či bol alebo nebol súbežne podávaný dolutegravir, čo svedčí o tom, že dolutegravir nemá žiaden vplyv na expozíciu lamivudínu v podmienkach *in vivo*. Lamivudín je tiež substrátom transportéra hepatálneho vychytávania OCT1. Keďže eliminácia lamivudínu pečeňou je menej významnou cestou jeho vylučovania, liekové interakcie spôsobené inhibíciou OCT1 pravdepodobne nie sú klinicky významné.

I keď abakavir a lamivudín sú substrátmi BCRP a P-gp v podmienkach *in vitro*, vzhľadom na vysokú absolútnu biologickú dostupnosť abakaviru a lamivudínu (pozri časť 5.2) nie je pravdepodobné, že inhibítory týchto efluxných transportérov budú mať klinicky významný vplyv na koncentrácie abakaviru alebo lamivudínu.

<u>Vplyv dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu na farmakokinetiku iných liekov</u>

V podmienkach *in vivo* dolutegravir nemal žiaden vplyv na midazolam, skúšobný substrát CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vivo* a/alebo *in vitro* sa neočakáva, že by dolutegravir ovplyvňoval farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi nejakého významného enzýmu alebo transportéra, ako napríklad CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (viac informácií, pozri časť 5.2).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval renálne transportéry OCT2 a MATE1. V podmienkach *in vivo* bol u pacientov pozorovaný 10 - 14 % pokles klírensu kreatinínu (vylúčené množstvo závisí od transportu OCT2 a MATE1). V podmienkach *in vivo* dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OCT2 a/alebo MATE1 (napr. fampridín [známy aj ako dalfampridín], metformín) (pozri tabuľku 1).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval transportéry organických aniónov OAT1 a OAT3, ktoré sú zodpovedné za vychytávanie v obličkách. Na základe nedostatočného účinku na *in vivo* farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je inhibícia OAT1 *in vivo* nepravdepodobná. Inhibícia OAT3 *in vivo* sa nesledovala. Dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OAT3.

V podmienkach *in vitro* sa preukázalo, že abakavir má potenciál inhibovať CYP1A1 a vykazuje obmedzený potenciál inhibovať metabolizmus sprostredkovaný CYP3A4. Abakavir bol inhibítorom MATE1; klinické dôsledky nie sú známe.

V podmienkach *in vitro* lamivudín bol inhibítorom OCT1 a OCT2; klinické dôsledky nie sú známe.

Preukázané a teoretické interakcie s vybranými antiretrovirotikami a s neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi dolutegravirom, abakavirom, lamivudínom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „C_{max}“, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „Cτ“). Táto tabuľka sa nemá považovať za vyčerpávajúcu, ale reprezentuje sledované liekové skupiny.

Tabuľka 1: Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	**Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)**	**Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania**
Antiretrovírusové lieky		
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (Non-NRTI)		
Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % Cτ ↓ 88 % Etravirín ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy znížil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Odporúčaná dávka dolutegraviru pre pacientov užívajúcich etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy je 50 mg dvakrát denne. Keďže Triumeq je tableta s fixnou dávkou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Triumequ, počas trvania súbežného podávania etravirínu bez posilnených inhibítorov proteázy (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % Cτ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % Cτ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % Cτ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s efavirenzom. Keďže Triumeq je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Triumequ, počas trvania súbežného podávania efavirenzu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Nevirapín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa podobné zníženie expozície ako sa pozorovalo pri efavirenze, v dôsledku indukcie)	Súbežné podávanie nevirapínu môže znížiť plazmatickú koncentráciu dolutegraviru v dôsledku indukcie enzýmov a nesledovalo sa. Vplyv nevirapínu na expozíciu dolutegraviru je pravdepodobne podobný alebo menší ako vplyv efavirenzu. Odporúčaná dávka

		dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s nevirapínom. Keďže Triumeq je tableta s fixnou dávkou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Triumequ, počas trvania súbežného podávania nevirapínu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Rilpivirín	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % Cτ ↑ 22 % Rilpivirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
Tenofovir Emtricitabín, didanozín, stavudín, zidovudín.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % Cτ ↓ 8 % Tenofovir ↔ Interakcia sa nesledovala	Nie je potrebná žiadna úprava dávky, keď sa Triumeq podáva v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy. Triumeq sa neodporúča používať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi emtricitabín, keďže lamivudín (v Triumequ) aj emtricitabín sú analógmi cytidínu (t.j. riziko intracelulárnych interakcií, (pozri časť 4.4))
Inhibítory proteázy		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibícia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % Cτ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % Cτ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s tipranavirom/ritonavirom. Keďže Triumeq je tableta s fixnou dávkou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Triumequ, počas trvania súbežného podávania tipranaviru/ritonaviru (pre túto úpravu

		dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % Cτ ↓ 49 % Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir znižujú koncentrácie dolutegraviru, ale na základe obmedzených údajov to neviedlo k zníženej účinnosti v štúdiách fázy III. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir Lopinavir+ritonavir/ abakavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abakavir AUC ↓ 32 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % Cτ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Iné antivirotiká		
Daklatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nezmenil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru v klinicky významnej miere. Dolutegravir nezmenil plazmatickú koncentráciu daklatasviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Protiinfekčné lieky		
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/abakavir Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Interakcia sa nesledovala Lamivudín: AUC ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibícia transportérov organických katiónov)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Triumequ, pokiaľ pacient nemá poruchu funkcie obličiek (pozri časť 4.2).
Antimykobakteriálne lieky		
Rifampicín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 %	Dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne

	C_{max} ↓ 43 % Cτ ↓ 72 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	s rifampicínom. Keďže Triumeq je tableta s fixnou dávkou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Triumequ, počas trvania súbežného podávania rifampicínu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Rifabutín	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % Cτ ↓ 30 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Antikonvulzíva		
Karbamazepín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s karbamazepínom. Keďže Triumeq je tableta s fixnou dávkou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Triumequ, počas trvania súbežného podávania karbamazepínu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoín/dolutegravir Oxkarbazepín/dolutegravir	Dolutegravir↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito induktormi metabolických enzýmov. Keďže Triumeq je tableta s fixnou dávkou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Triumequ, počas trvania súbežného podávania týchto induktorov metabolických enzýmov (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Antihistaminiká (antagonisty histamínových H2 receptorov)		
Ranitidín	Interakcia sa nesledovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Cimetidín	Interakcia sa nesledovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Cytotoxiká		
Kladribín/lamivudín	Interakcia sa nesledovala. Lamivudín inhibuje *in vitro* intracelulárnu fosforyláciu kladribínu,	Súbežné použitie Triumequ s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

	čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom.	
Opioidy		
Metadón/abakavir (40 až 90 mg jedenkrát denne počas 14 dní/600 mg jednorazová dávka, potom 600 mg dvakrát denne počas 14 dní)	Abakavir: AUC ↔ C_{max} ↓35 % Metadón: CL/F ↑22 %	U väčšiny pacientov pravdepodobne nie je potrebná úprava dávky metadónu; občas môže byť potrebná opätovná titrácia dávky metadónu.
Retinoidy		
Retinoidné zlúčeniny (napr. izotretinoín)	Interakcia sa nesledovala Interakcia je možná vzhľadom na spoločnú cestu eliminácie prostredníctvom alkoholdehydrogenázy (týka sa to abakaviru).	K dispozícii nie sú dostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávky.
Rôzne		
Alkohol		
Etanol/dolutegravir Etanol/lamivudín Etanol/abakavir (0,7 g/kg jednorazová dávka/600 mg jednorazová dávka)	Interakcia sa nesledovala (Inhibícia alkoholdehydrogenázy) Abakavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Sorbitol		
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová 300 mg dávka perorálneho roztoku lamivudínu Lamivudín: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C_{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Triumequ s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.
Blokátory draslíkových kanálov		
Fampridín (známy aj ako dalfampridín)/dolutegravir	Fampridín ↑	Súbežné podávanie dolutegraviru môže zapríčiniť záchvaty kŕčov z dôvodu zvýšenej plazmatickej koncentrácie fampridínu spôsobenej inhibíciou transportéra OCT2; súbežné podávanie sa nesledovalo. Súbežné podávanie

		fampridínu s Triumeqom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antacidá a výživové doplnky		
Antacidá obsahujúce horčík/hliník/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	Antacidá obsahujúce horčík/hliník sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania Triumequ (minimálne 2 hodiny po užití Triumequ alebo 6 hodín pred jeho užitím).
Výživové doplnky obsahujúce vápnik/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	- Keď sa užívajú s jedlom, Triumeq a výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa môžu užívať súbežne. - Ak sa Triumeq užíva nalačno, takéto výživové doplnky sa majú užívať minimálne 2 hodiny po užití Triumequ alebo 6 hodín pred jeho užitím. Uvedené zníženia expozície dolutegraviru boli pozorované, keď sa dolutegravir a tieto výživové doplnky užívali nalačno. Keď sa užívali s jedlom, zmeny expozície po súbežnom užití výživových doplnkov obsahujúcich vápnik alebo železo boli modifikované vplyvom jedla, čo malo za nasledok expozíciu podobnú tej, ktorá sa dosiahla po podávaní dolutegraviru nalačno.
Výživové doplnky obsahujúce železo/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	
Multivitamíny (obsahujúce vápnik, železo a horčík)/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 %	
Kortikosteroidy		
Prednizón	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % Cτ ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Antidiabetiká		
Metformín/dolutegravir	Metformín ↑ Dolutegravir ↔ Pri súbežnom podávaní dolutegraviru 50 mg jedenkrát denne: Metformín AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Pri súbežnom podávaní dolutegraviru 50 mg dvakrát denne: Metformín AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %	Pri začatí a po ukončení súbežného podávania dolutegraviru s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť úprava dávky metformínu, keď sa podáva súbežne s dolutegravirom, kvôli zvýšenému riziku vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v dôsledku zvýšenej koncentrácie metformínu (pozri časť 4.4).
Rastlinné lieky		
Ľubovník bodkovaný/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s ľubovníkom bodkovaným. Keďže Triumeq je tableta s fixnou dávkou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Triumequ, počas trvania

	pozorovalo pri karbamazepíne)	súbežného podávania ľubovníka bodkovaného (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Perorálne kontraceptíva		
Etinylestradiol (EE) a norgestromín (NGMN)/dolutegravir	Účinok dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Účinok dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Dolutegravir nemal žiaden farmakodynamický účinok na luteinizačný hormón (LH), folikuly stimulujúci hormón (FSH) a gestagén. Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s Triumeqom.
Antihypertenzíva		
Riociguát/abakavir	Riociguát ↑ Abakavir inhibuje *in vitro* CYP1A1. Súbežné podanie jednorazovej dávky riociguátu (0,5 mg) pacientom s HIV, ktorí dostávali Triumeq, viedlo približne k trojnásobne vyššej hodnote $AUC_{(0-\infty)}$ riociguátu pri porovnaní s historickými hodnotami $AUC_{(0-\infty)}$ riociguátu hlásenými u zdravých osôb.	Môže byť potrebné znížiť dávku riociguátu. Odporúčania na dávkovanie nájdete v preskripčných informáciách o riociguáte.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o možnom riziku porúch neurálnej trubice v súvislosti s dolutegravirom (zložka Triumequ, pozri nižšie), čo zahŕňa zváženie účinných antikoncepčných opatrení.

Ak žena plánuje tehotenstvo, prínosy a riziká pokračovania v liečbe Triumeqom sa majú s pacientkou prediskutovať.

Gravidita

Skúsenosti u ľudí získané v štúdii zameranej na monitorovanie výsledkov pôrodov v Botswane ukazujú malé zvýšenie výskytu porúch neurálnej trubice; 7 prípadov na 3 591 pôrodov (0,19 %; 95 % IS: 0,09 %, 0,40 %) u matiek, ktoré boli v čase počatia liečené režimami obsahujúcimi dolutegravir, v porovnaní s 21 prípadmi na 19 361 pôrodov (0,11 %; 95 % IS: 0,07 %, 0,17 %) u žien, ktoré boli v čase počatia liečené režimami, ktoré neobsahovali dolutegravir.

Výskyt porúch neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje v rozmedzí 0,5 - 1 prípad na 1 000 živonarodených detí (0,05 - 0,1 %). K poruchám neurálnej trubice väčšinou dochádza počas prvých 4 týždňov embryonálneho vývinu po počatí (približne 6 týždňov po poslednej menštruácii).

Ak sa potvrdí tehotenstvo v prvom trimestri počas liečby Triumeqom, s pacientkou sa majú prediskutovať prínosy a riziká pokračovania v liečbe Triumeqom v porovnaní s prechodom na iný antiretrovírusový režim, pričom sa má vziať do úvahy gestačný vek a kritické časové obdobie rozvoja porúch neurálnej trubice.

Analyzované údaje z Antiretroviral Pregnancy Registry (t. j. register, ktorý zahŕňa údaje o expozícii antiretrovirotikám v období tehotenstva na účely hodnotenia potenciálnej teratogenity týchto liekov) nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených chýb u viac ako 600 žien vystavených dolutegraviru počas tehotenstva, ale v súčasnosti nepostačujú na riešenie rizika porúch neurálnej trubice.

V štúdiách reprodukčnej toxicity vykonaných s dolutegravirom na zvieratách neboli zistené žiadne nežiaduce vplyvy na vývin vrátane porúch neurálnej trubice (pozri časť 5.3).

Po expozícii dolutegraviru v druhom a treťom trimestri tehotenstva nevyplynuli z viac ako 1 000 výsledkov žiadne dôkazy o zvýšenom riziku toxicity pre plod/novorodenca. Triumeq sa môže počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva používať v prípade, ak očakávaný prínos liečby pre matku prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

Dolutegravir u ľudí prechádza placentou. U gravidných žien žijúcich s HIV bol medián koncentrácie dolutegraviru v pupočníkovej krvi plodu približne 1,3-krát vyšší v porovnaní s periférnou plazmatickou koncentráciou matky.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o účinkoch dolutegraviru na novorodencov.

Pokiaľ ide o lamivudín, veľké množstvo údajov (viac ako 5 200 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje na malformácie. Malé množstvo údajov (viac ako 1 200 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje na malformácie spôsobené abakavirom.

Abakavir a lamivudín môžu inhibovať replikáciu DNA v bunke a preukázalo sa, že abakavir je karcinogénny u zvieracích modelov (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Mitochondriálna dysfunkcia
V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola hlásená u HIV-negatívnych dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Dolutegravir sa v malom množstve vylučuje do ľudského mlieka (preukázaný medián pomeru medzi koncentráciou dolutegraviru v materskom mlieku a v plazme matky bol 0,033). K dispozícii nie sú dostatočné informácie o účinkoch dolutegraviru na novorodencov/dojčatá.

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov v laktácii. Abakavir sa vylučuje aj do ľudského mlieka.

Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti abakaviru a lamivudínu, keď sa podávajú deťom mladším ako tri mesiace.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden vplyv dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Triumeq nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že počas liečby dolutegravirom boli hlásené závraty. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na Triumeq.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v súvislosti s dolutegravirom a abakavirom/lamivudínom, boli nauzea (12 %), insomnia (7 %), závraty (6 %) a bolesť hlavy (6 %).

Mnohé z nežiaducich reakcií uvedených nižšie v tabuľke sa vyskytujú často (nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, letargia, vyrážka) u pacientov s precitlivenosťou na abakavir. Preto sa u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto príznakov má starostlivo vyhodnotiť prítomnosť tejto precitlivenosti (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých sa nedala vylúčiť precitlivenosť na abakavir, bol veľmi zriedkavo hlásený multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má liečba liekmi obsahujúcimi abakavir natrvalo ukončiť.

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou, ktorá mala súvislosť s liečbou dolutegravirom a abakavirom/lamivudínom, pozorovanou u jednotlivých pacientov bola reakcia z precitlivenosti, ktorá zahŕňala vyrážku a závažné účinky na pečeň (pozri časť 4.4 a Popis vybraných nežiaducich reakcií v tejto časti).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečivami obsiahnutými v Triumequ a ktoré sa zistili v klinických štúdiách a v rámci skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 2 podľa telesného systému, tried orgánov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií súvisiacich s kombináciou dolutegravir + abakavir/lamivudín v analýze súhrnných údajov z: klinických štúdií fázy IIb až IIIb alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh; a nežiaduce reakcie na liečbu dolutegravirom, abakavirom a lamivudínom zistené v klinických štúdiách a v rámci skúseností po uvedení lieku na trh, keď sa používali s inými antiretrovirotikami

Frekvencia	**Nežiaduca reakcia**
Poruchy krvi a lymfatického systému:	
Menej časté:	neutropénia[1], anémia[1], trombocytopénia[1]
Veľmi zriedkavé:	čistá aplázia červených krviniek[1]
Poruchy imunitného systému:	
Časté:	precitlivenosť (pozri časť 4.4)
Menej časté:	syndróm imunitnej reaktivácie (pozri časť 4.4)

Poruchy metabolizmu a výživy:	
Časté:	anorexia[1]
Menej časté:	hypertriglyceridémia, hyperglykémia
Veľmi zriedkavé:	laktátová acidóza[1]
Psychické poruchy:	
Veľmi časté:	insomnia
Časté:	nezvyčajné sny, depresia, úzkosť[1], nočné mory, porucha spánku
Menej časté:	samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu (najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze), panický záchvat
Zriedkavé:	dokonaná samovražda (najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze)
Poruchy nervového systému:	
Veľmi časté:	bolesť hlavy
Časté:	závraty, somnolencia, letargia[1]
Veľmi zriedkavé:	periférna neuropatia[1], parestézia[1]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	
Časté:	kašeľ[1], nosové príznaky[1]
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	
Veľmi časté:	nauzea, hnačka
Časté:	vracanie, flatulencia, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, abdominálna distenzia, brušný diskomfort, gastroezofágová refluxová choroba, dyspepsia
Zriedkavé:	pankreatitída[1]
Poruchy pečene a žlčových ciest:	
Časté:	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo hladiny aspartátaminotransferázy (AST)
Menej časté:	hepatitída
Zriedkavé:	akútne zlyhanie pečene[1], zvýšená hladina bilirubínu[2]
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	
Časté:	vyrážka, pruritus, alopécia[1]
Veľmi zriedkavé:	multiformný erytém[1], Stevensov-Johnsonov syndróm[1], toxická epidermálna nekrolýza[1]

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	
Časté:	artralgia[1], svalové poruchy[1] (vrátane myalgie[1])
Zriedkavé:	rabdomyolýza[1]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	
Veľmi časté:	únava
Časté:	asténia, horúčka[1], malátnosť[1]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	
Časté:	zvýšenie hladiny CK, zvýšenie telesnej hmotnosti
Zriedkavé:	zvýšenie hladiny amylázy[1]
[1]Táto nežiaduca reakcia sa zistila v klinických štúdiách alebo v rámci skúseností po uvedení dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu na trh, keď sa používali s inými antiretrovirotikami, alebo v rámci skúseností po uvedení Triumequ na trh. [2]V kombinácii so zvýšenými hladinami transamináz.	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie z precitlivenosti
Abakavir aj dolutegravir sa spájajú s rizikom reakcií z precitlivenosti (HSR), ktoré sa častejšie pozorovali pri abakavire. Pri reakcii z precitlivenosti pozorovanej pri každom z týchto liečiv (popísaná nižšie) sa vyskytujú niektoré rovnaké prejavy ako horúčka a/alebo vyrážka s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. Čas do vzniku reakcií súvisiacich s abakavirom aj s dolutegravirom bol typicky 10 - 14 dní, aj keď reakcie na abakavir sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Ak z klinického hľadiska nie je možné vylúčiť HSR, liečba Triumeqom sa musí bezodkladne ukončiť a liečba Triumeqom alebo akýmikoľvek inými liekmi obsahujúcimi abakavir alebo dolutegravir sa už nikdy nesmie opätovne začať. Ďalšie podrobnosti o liečbe pacienta v prípade suspektnej HSR na Triumeq si pozrite v časti 4.4.

Precitlivenosť na dolutegravir
Príznaky zahŕňali vyrážku, konštitučné príznaky a niekedy poruchu funkcie orgánov vrátane závažných reakcií pečene.

Precitlivenosť na abakavir
Prejavy a príznaky tejto HSR sú popísané nižšie. Identifikované boli buď v klinických štúdiách, alebo v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tie, ktoré boli hlásené aspoň u 10 % pacientov s reakciou z precitlivenosti, sú uvedené tučným písmom.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých vznikne reakcia z precitlivenosti, sa ako súčasť syndrómu objaví horúčka a/alebo vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez vyrážky alebo horúčky. Ďalšie kľúčové príznaky zahŕňajú gastrointestinálne, respiračné alebo konštitučné príznaky, ako napríklad letargiu a malátnosť.

Koža	**Vyrážka** (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna)
Gastrointestinálny trakt	**Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha**, ulcerácie v ústnej dutine
Dýchacia sústava	**Dyspnoe, kašeľ**, bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
Rôzne	**Horúčka, letargia, malátnosť**, edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
Nervový systém/Psychika	**Bolesť hlavy**, parestézia

Krv a lymfatický systém	Lymfopénia
Pečeň/pankreas	**Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene,** hepatitída, zlyhanie pečene
Kostrová a svalová sústava	**Myalgia**, zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy
Obličky a močové cesty	Zvýšená hladina kreatinínu, zlyhanie obličiek

Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch boli smrteľné.

Opätovné začatie liečby abakavirom po HSR na abakavir má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť. Podobné reakcie sa po opätovnom začatí liečby abakavirom občas vyskytli aj u pacientov, ktorí mali pred pozastavením liečby abakavirom iba jeden kľúčový príznak precitlivenosti (pozri vyššie); a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po opätovnom začatí liečby abakavirom pozorovali aj u pacientov, ktorí predtým nemali žiadne príznaky HSR (t.j. u pacientov, o ktorých sa predtým usúdilo, že tolerujú abakavir).

Metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Osteonekróza
Hlásené boli prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia výskytu osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktivácie
U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Hlásené boli aj autoimunitné poruchy (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

<u>Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch</u>

V priebehu prvého týždňa liečby dolutegravirom došlo k zvýšeniam hladiny kreatinínu v sére, ktoré zostali stabilné počas 96 týždňov. V štúdii SINGLE sa po 96 týždňoch liečby pozorovala priemerná zmena oproti východiskovej hodnote o 12,6 µmol/l. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné, pretože neodrážajú zmenu v rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Pri liečbe dolutegravirom boli hlásené aj asymptomatické vzostupy hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) hlavne v súvislosti s telesnou námahou.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B alebo C

Do štúdií fázy III s dolutegravirom mohli byť zaradení pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C, pokiaľ ich východiskové hodnoty biochemických vyšetrení funkcie pečene neprekračovali 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN). Bezpečnostný profil u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C bol celkovo podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo C, hoci výskyt abnormalít AST a ALT bol vyšší v podskupine pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C vo všetkých liečebných skupinách.

Pediatrická populácia

Na základe údajov zo štúdie IMPAACT 2019 u 57 detí infikovaných HIV-1 (vo veku menej ako 12 rokov a vážiacich najmenej 6 kg), ktoré dostali odporúčané dávky Triumequ filmom obalených tabliet alebo dispergovateľných tabliet, neboli žiadne ďalšie problémy v bezpečnosti okrem tých, ktoré sa pozorovali v dospelej populácii.

Na základe dostupných údajov o dolutegravire podávanom v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu dojčiat, detí a dospievajúcich neboli identifikované žiadne ďalšie problémy v bezpečnosti okrem tých, ktoré sa pozorovali v populácii dospelých.

Jednozložkové lieky obsahujúce abakavir a lamivudín sa skúmali samostatne a ako kombinácia dvoch nukleozidových analógov tvoriaca základný režim v kombinovanej antiretrovírusovej liečbe HIV-infikovaných pediatrických pacientov, ktorí boli bez predchádzajúcej ART a po predchádzajúcej ART (dostupné údaje o použití abakaviru a lamivudínu u dojčiat mladších ako 3 mesiace sú obmedzené). Nezistili sa žiadne ďalšie typy nežiaducich reakcií okrem tých, ktoré sú charakteristické pre populáciu dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Po akútnom predávkovaní dolutegravirom, abakavirom alebo lamivudínom sa nezistili žiadne špecifické príznaky alebo prejavy okrem tých, ktoré sú uvedené ako nežiaduce reakcie.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii. K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania Triumeqom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním. Keďže lamivudín sa dá odstrániť dialýzou, pri liečbe predávkovania sa môže použiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa jej použitie nesledovalo. Nie je známe, či sa abakavir dá odstrániť peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou. Keďže dolutegravir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že by sa významne odstraňoval dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu infekcie HIV, kombinácie. ATC kód: J05AR13

Mechanizmus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovírusovej kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Abakavir a lamivudín sú silné selektívne inhibítory HIV-1 a HIV-2. Abakavir aj lamivudín sú metabolizované postupne intracelulárnymi kinázami na zodpovedajúce 5′-trifosfáty (TP), ktoré sú aktívnymi látkami s predĺženými intracelulárnymi polčasmi, čo podporuje podávanie dávky jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Lamivudín-TP (analóg cytidínu) a karbovir-TP (aktívna trifosfátová forma abakaviru, analóg guanozínu) sú substrátmi a kompetitívnymi inhibítormi reverznej transkriptázy (RT) HIV. Hlavná antivírusová aktivita týchto liečiv však spočíva v inkorporácii ich monofosfátovej formy do reťazca vírusovej DNA, čo vedie k ukončeniu tohto reťazca. Trifosfátové formy abakaviru a lamivudínu vykazujú významne menšiu afinitu k DNA-polymerázam hostiteľskej bunky.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v podmienkach in vitro
Dolutegravir, abakavir a lamivudín preukázateľne inhibujú replikáciu laboratórnych kmeňov a klinických izolátov HIV v niekoľkých bunkových typoch vrátane transformovaných T-bunkových línií, linií odvodených od monocytov/makrofágov a primárnych kultúr aktivovaných mononukleárnych buniek periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) a monocytov/makrofágov. Koncentrácia liečiva potrebná na ovplyvnenie replikácie vírusu o 50 % (IC_{50} - polovičná maximálna inhibičná koncentrácia) sa líšila v závislosti od vírusu a typu hostiteľskej bunky.

Hodnota IC_{50} dolutegraviru v rôznych laboratórnych kmeňoch pri použití PBMC bola 0,5 nmol/l a pri použití MT-4 buniek sa pohybovala v rozmedzí od 0,7 do 2 nmol/l. Podobné hodnoty IC_{50} sa pozorovali pre klinické izoláty bez akéhokoľvek významného rozdielu medzi podtypmi; v paneli 24 HIV-1 izolátov podtypov (clades) A, B, C, D, E, F a G a skupiny O bola priemerná hodnota IC_{50} 0,2 nmol/l (rozmedzie 0,02 - 2,14). Priemerná hodnota IC_{50} pre 3 HIV-2 izoláty bola 0,18 nmol/l (rozmedzie 0,09 - 0,61).

Priemerná hodnota IC_{50} abakaviru proti laboratórnym kmeňom HIV-1IIIB a HIV-1HXB2 sa pohybovala v rozmedzí od 1,4 do 5,8 µmol/l. Medián alebo priemer hodnôt IC_{50} lamivudínu proti laboratórnym kmeňom HIV-1 sa pohyboval v rozmedzí od 0,007 do 2,3 µmol/l. Priemerná hodnota IC_{50} proti laboratórnym kmeňom HIV-2 (LAV2 a EHO) sa pohybovala v rozmedzí od 1,57 do 7,5 µmol/l pri abakavire a od 0,16 do 0,51 µmol/l pri lamivudíne.

Hodnoty IC_{50} abakaviru proti podtypom HIV-1 skupiny M (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,002 do 1,179 µmol/l, proti podtypom skupiny O od 0,022 do 1,21 µmol/l a proti izolátom HIV-2 od 0,024 do 0,49 µmol/l. Hodnoty IC_{50} lamivudínu proti podtypom HIV-1 (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,001 do 0,170 µmol/l, proti podtypom skupiny O od 0,030 do 0,160 µmol/l a proti izolátom HIV-2 od 0,002 do 0,120 µmol/l v mononukleárnych bunkách periférnej krvi.

Izoláty HIV-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; a podtyp C alebo CRF_AC, n = 13) získané od 37 neliečených pacientov v Afrike a Ázii boli citlivé na abakavir (násobné zmeny hodnoty IC_{50} < 2,5) a na lamivudín (násobné zmeny hodnoty IC_{50} < 3,0), okrem dvoch izolátov CRF02_AG s násobnými zmenami rovnajúcimi sa 2,9 a 3,4 pri abakavire. Izoláty zo skupiny O získané od pacientov bez predchádzajúcej antivírusovej liečby, pri ktorých sa testovala účinnosť lamivudínu, boli vysoko citlivé.

Kombinácia abakaviru a lamivudínu vykazovala v bunkovej kultúre antivírusovú aktivitu proti izolátom non-B podtypu a izolátom HIV-2, ktorá bola ekvivalentná ako antivírusová aktivita proti izolátom podtypu B.

Antivírusová aktivita pri kombinácii s inými antivirotikami
V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri dolutegravire a iných testovaných antiretrovirotikách (testované látky: stavudín, abakavir, efavirenz, nevirapín, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok a raltegravir). Okrem toho ani ribavirín nemal žiaden zjavný vplyv na účinok dolutegraviru.

Antivírusová aktivita abakaviru v bunkovej kultúre nebola antagonizovaná, keď sa podával v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom, zalcitabínom alebo zidovudínom, s nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (NNRTI) nevirapínom alebo s inhibítorom proteázy (PI) amprenavirom.

V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri lamivudíne a iných antiretrovirotikách (testované látky: abakavir, didanozín, nevirapín, zalcitabín a zidovudín).

Vplyv ľudského séra
V 100 % ľudskom sére bol priemerný posun v účinnosti dolutegraviru 75-násobný, čo viedlo k hodnote IC_{90} upravenej vzhľadom na bielkoviny rovnajúcej sa 0,064 ug/ml. Štúdie skúmajúce väzbu na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa pri terapeutických koncentráciách viaže na ľudské plazmatické bielkoviny len v malej až strednej miere (približne zo 49 %). Lamivudín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok a obmedzenú väzbu na plazmatické bielkoviny (menšiu ako 36 %).

Rezistencia

Rezistencia v podmienkach in vitro: *(dolutegravir)*
Na sledovanie vývoja rezistencie v podmienkach *in vitro* sa používa sériové pasážovanie. Pri použití laboratórneho kmeňa HIVIII počas pasážovania trvajúceho 112 dní sa vyselektované mutácie objavovali pomaly, so substitúciami na pozíciách S153Y a F. Tieto mutácie neboli vyselektované u pacientov liečených dolutegravirom v klinických štúdiách. Pri použití kmeňa NL432 boli vyselektované mutácie E92Q (násobná zmena 3) a G193E (násobná zmena 3). Tieto mutácie boli vyselektované u pacientov s už existujúcou rezistenciou na raltegravir, ktorí boli následne liečení dolutegravirom (sú uvedené ako sekundárne mutácie súvisiace s dolutegravirom).

V ďalších selekčných experimentoch s použitím klinických izolátov podtypu B sa pozorovala mutácia R263K vo všetkých piatich izolátoch (po 20 týždňoch a neskôr). V izolátoch podtypu C (n = 2) a podtypu A/G (n = 2) bola vyselektovaná substitúcia v integráze R263K v jednom izoláte a G118R v dvoch izolátoch. V programe klinických štúdií s osobami po predchádzajúcej ART a bez predchádzajúcej liečby INI bola substitúcia R263K hlásená u dvoch individuálnych pacientov s podtypom B a podtypom C, ale bez vplyvu na citlivosť na dolutegravir v podmienkach *in vitro*. Substitúcia G118R znižuje citlivosť na dolutegravir pri miestne cielených mutantoch (t.j. pri mutantoch vytvorených metódami miestne cielenej mutagenézy) (násobná zmena 10), ale nezistila sa u pacientov liečených dolutegravirom v programe klinických štúdií fázy III.

Primárne mutácie súvisiace s raltegravirom/elvitegravirom (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) neovplyvňujú citlivosť na dolutegravir v podmienkach *in vitro*, keď sú prítomné ako jednotlivé mutácie. Keď sa mutácie uvádzané ako sekundárne mutácie súvisiace s inhibítormi integrázy (súvisiace s raltegravirom/elvitegravirom) pridajú k týmto primárnym mutáciám (s výnimkou mutácií na pozícii Q148) v experimentoch s miestne cielenými mutantmi, citlivosť na dolutegravir zostáva na úrovni alebo blízko úrovne dosiahnutej pri divokom type vírusu. V prípade vírusov prechovávajúcich mutácie Q148 sa pozoruje zvyšujúca sa násobná zmena hodnoty IC_{50} dolutegraviru pri zvyšujúcom sa počte sekundárnych mutácií. Vplyv mutácií vznikajúcich na pozícii Q148 (H/R/K) bol rovnaký aj v *in vitro* experimentoch s pasážovaním s miestne cielenými mutantmi. V sériovom pasážovaní s miestne cielenými mutantmi vytvorenými s použitím kmeňa NL432, ktoré prechovávali mutáciu N155H alebo E92Q, sa nepozorovala žiadna ďalšia selekcia rezistencie (násobná zmena okolo 1 zostala nezmenená). Naopak, keď sa sériové pasážovanie začalo s mutantmi prechovávajúcimi mutáciu Q148H (násobná zmena 1), kumulovali sa rôzne sekundárne mutácie súvisiace s raltegravirom s následným zvýšením násobnej zmeny na hodnoty > 10.
Klinicky relevantná fenotypová hraničná hodnota (násobná zmena v porovnaní s divokým typom vírusu) sa nestanovila; genotypová rezistencia bola lepším predpovedným faktorom výsledku.

Sedemstopäť izolátov rezistentných na raltegravir získaných od pacientov predtým liečených raltegravirom bolo analyzovaných na citlivosť na dolutegravir. Dolutegravir má < 10-násobnú zmenu hodnoty IC_{50} proti 94 % zo 705 klinických izolátov.

Rezistencia v podmienkach in vivo: (dolutegravir)
U predtým neliečených pacientov, ktorým bol podávaný dolutegravir + 2 NRTI v štúdiách fázy IIb a fázy III, sa nepozoroval žiadny vývoj rezistencie na inhibítory integrázy ani na NRTI (n = 876, sledovanie trvajúce 48 - 96 týždňov).

U pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu predchádzajúcich terapií, ale ktorí predtým neboli liečení inhibítorom integrázy (štúdia SAILING), sa pozorovali substitúcie súvisiace s inhibítormi integrázy u 4/354 pacientov (sledovanie trvajúce 48 týždňov) liečených dolutegravirom, ktorý sa podával v kombinácii so základným režimom (backround regimen, BR) zvoleným skúšajúcim lekárom. Dve z týchto štyroch osôb mali jedinečnú substitúciu v integráze R263K, s maximálnou násobnou zmenou 1,93, jedna osoba mala polymorfnú substitúciu v integráze V151V/I, s maximálnou násobnou zmenou 0,92, a jedna osoba mala už existujúce mutácie v integráze a predpokladá sa, že predtým bola liečená inhibítorom integrázy alebo bola infikovaná vírusom rezistentným na inhibítory integrázy prostredníctvom prenosu vírusu. Mutácia R263K bola vyselektovaná aj v podmienkach *in vitro* (pozri vyššie).

Rezistencia v podmienkach in vitro a in vivo: (abakavir a lamivudín)
Izoláty HIV-1 rezistentné na abakavir boli vyselektované v podmienkach *in vitro* a *in vivo* a vyznačujú sa špecifickými genotypovými zmenami v oblasti kodónov RT (kodóny M184V, K65R, L74V a Y115F). V podmienkach *in vitro* bola mutácia M184V vyselektovaná ako prvá a viedla asi k 2-násobnému zvýšeniu hodnoty IC_{50} abakaviru, čo je pod klinickou hraničnou hodnotou rovnajúcou sa 4,5-násobnej zmene hodnoty IC_{50} abakaviru. Kontinuálne pasážovanie pri zvyšujúcich sa koncentráciách liečiva viedlo k selekcii dvojitých RT mutantov 65R/184V a 74V/184V alebo trojitého RT mutantu 74V/115Y/184V. Dve mutácie spôsobili 7- až 8-násobnú zmenu v citlivosti na abakavir a boli potrebné kombinácie troch mutácií, aby spôsobili viac ako 8-násobnú zmenu v citlivosti.

Rezistencia HIV-1 na lamivudín je podmienená vznikom zmeny aminokyseliny M184I alebo M184V v blízkosti aktívneho miesta vírusovej RT. Variant týchto aminokyselín vzniká tak v podmienkach *in vitro*, ako aj u pacientov infikovaných HIV-1 liečených antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou lamivudín. Mutanty M184V vykazujú významne zníženú citlivosť na lamivudín a znižujú schopnosť vírusu replikovať sa v podmienkach *in vitro*. Mutant M184V je spájaný asi s 2-násobným zvýšením rezistencie na abakavir, ale nespôsobuje klinickú rezistenciu na abakavir.

Izoláty rezistentné na abakavir môžu tiež vykazovať zníženú citlivosť na lamivudín. Preukázalo sa, že vírusy so substitúciou K65R v kombinácii so substitúciou M184V/I alebo bez nej a vírusy so substitúciou L74V plus substitúciou M184V/I majú zníženú citlivosť na kombináciu abakavir/lamivudín.

Skrížená rezistencia medzi dolutegravirom alebo abakavirom alebo lamivudínom a antiretrovirotikami z iných skupín, napr. PI alebo NNRTI, je nepravdepodobná.

Účinky na elektrokardiogram

Pri dávkach dolutegraviru približne 3-násobne prekračujúcich klinickú dávku sa nepozorovali významné účinky na QTc interval. S abakavirom ani s lamivudínom sa podobné štúdie nevykonali.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Triumequ u HIV-infikovaných osôb bez predchádzajúcej liečby je založená na analýzach údajov z niekoľkých klinických skúšaní. Analýzy zahŕňali dve randomizované, medzinárodné, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované klinické skúšania SINGLE (ING114467) a SPRING-2 (ING113086), medzinárodné, otvorené, aktívnym komparátorom kontrolované klinické skúšanie FLAMINGO (ING114915) a randomizovanú, otvorenú, aktívnym komparátorom kontrolovanú, multicentrickú štúdiu noninferiority ARIA (ING117172).

Štúdia STRIIVING (201147) bola randomizovaná, otvorená, aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia noninferiority overujúca zmenu liečby („switch“) u osôb, ktoré dosiahli virologickú supresiu a ktoré v anamnéze nemali zdokumentovanú rezistenciu na niektorú liekovú skupinu.

V SINGLE bolo 833 pacientov liečených dolutegravirom 50 mg filmom obalenými tabletami jedenkrát denne plus fixnou dávkou abakaviru-lamivudínu (DTG + ABC/3TC), alebo fixnou dávkou efavirenzu-tenofoviru-emtricitabínu (EFV/TDF/FTC). Na začiatku štúdie bol medián veku pacientov 35 rokov, 16 % bolo žien, 32 % bolo inej ako belošskej rasy, 7 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy C a 4 % mali infekciu HIV v štádiu C podľa CDC, tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné. Výsledky v 48. týždni (vrátane výsledkov podľa kľúčových východiskových kovariantov) sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Virologické výsledky randomizovanej liečby v 48. týždni v štúdii SINGLE („snapshot“ algoritmus)

	48. týždeň	
	DTG 50 mg + ABC/3TC jedenkrát denne N = 414	**EFV/TDF/FTC jedenkrát denne N = 419**
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	88 %	81 %
Rozdiel medzi liečbami*	7,4 % (95 % IS: 2,5 %, 12,3 %)	
Neprítomnosť virologickej odpovede†	5 %	6 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	7 %	13 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	2 %	10 %
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov§	5 %	3 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdii	0	< 1 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa východiskových kovariantov		
Východisková plazmatická vírusová záťaž (kópie/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100 000 > 100 000	253 / 280 (90 %) 111 / 134 (83 %)	238 / 288 (83 %) 100 / 131 (76 %)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm^3)		
< 200 200 až < 350 ≥ 350	45 / 57 (79 %) 143 / 163 (88 %) 176 / 194 (91 %)	48 / 62 (77 %) 126 / 159 (79 %) 164 / 198 (83 %)
Pohlavie		
Mužské Ženské	307 / 347 (88 %) 57 / 67 (85 %)	291 / 356 (82 %) 47 / 63 (75 %)
Rasa		
Belošská Afroamerický/africký pôvod/iné	255 / 284 (90 %) 109 / 130 (84 %)	238 /285 (84 %) 99 / 133 (74 %)

	48. týždeň	
	DTG 50 mg + ABC/3TC jedenkrát denne N = 414	**EFV/TDF/FTC jedenkrát denne N = 419**
Vek (roky)		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.
† Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu pred 48. týždňom kvôli nedostatočnej účinnosti alebo strate účinnosti a osoby, ktoré mali ≥ 50 kópií v 48. týždni.
‡ Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti v čase kedykoľvek od 1. dňa až do analýzy v 48. týždni, ak to spôsobilo chýbajúce virologické údaje počas liečby v období hodnotenom v tejto analýze.
§ Zahŕňa dôvody, ako napríklad odvolanie súhlasu s účasťou na štúdii, „stratený“ zo sledovania, presťahovanie sa, odchýlka od protokolu.
Poznámky: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudín 300 mg vo forme Kivexy/Epzicomu s fixnou kombinovanou dávkou (fixed dose combination, FDC)
EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir dizoproxyl 245 mg, emtricitabín 200 mg vo forme Atriply s FDC.

V primárnej analýze vykonanej v 48. týždni bolo percento pacientov, ktorí dosiahli virologickú supresiu, v skupine s dolutegravirom + ABC/3TC vyššie ako v skupine s EFV/TDF/FTC, p = 0,003, rovnaký rozdiel medzi liečbami sa pozoroval u osôb stratifikovaných podľa východiskovej hladiny HIV RNA (< alebo > 100 000 kópií/ml). Medián času do dosiahnutia vírusovej supresie bol kratší pri ABC/3TC + DTG (28 v porovnaní s 84 dňami, p < 0,0001). Upravená priemerná zmena počtu CD4+ T buniek oproti východiskovému počtu bola 267 buniek/mm^3 v porovnaní s 208 bunkami/mm^3, v uvedenom poradí (p < 0,001). Čas do dosiahnutia vírusovej supresie aj zmena oproti východiskovým analýzam boli vopred špecifikované a upravené vzhľadom na multiplicitu. V 96. týždni dosiahlo odpoveď na liečbu 80 % v porovnaní so 72 %, v uvedenom poradí. Rozdiel v tomto cieľovom ukazovateľovi zostal štatisticky významný (p = 0,006). Štatisticky vyšší výskyt odpovede na liečbu v skupine s DTG+ABC/3TC bol podmienený vyšším výskytom predčasného ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí v skupine s EFV/TDF/FTC, bez ohľadu na stratifikáciu podľa vírusovej záťaže. Celkový rozdiel medzi liečbami zistený v 96. týždni sa vzťahoval na pacientov s vysokou aj s nízkou východiskovou vírusovou záťažou. V 144. týždni v otvorenej fáze štúdie SINGLE bola virologická supresia zachovaná, pričom v skupine s DTG + ABC/3TC (71 %) bola superiórna oproti skupine s EFV/TDF/FTC (63 %) a rozdiel medzi liečbami bol 8,3 % (2,0; 14,6).

V SPRING-2 bolo 822 pacientov liečených buď dolutegravirom 50 mg filmom obalenými tabletami jedenkrát denne, alebo raltegravirom v dávke 400 mg dvakrát denne (zaslepená liečba), pričom obidva sa podávali s otvorenou liečbou fixnou dávkou ABC/3TC (asi 40 %), alebo TDF/FTC (asi 60 %). Východiskové demografické charakteristiky a výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4. Dolutegravir bol noninferiórny oproti raltegraviru, a to aj v podskupine pacientov liečených abakavirom/lamivudínom ako základným režimom.

Tabuľka 4: Demografické charakteristiky a virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdii SPRING-2 („snapshot“ algoritmus)

	DTG 50 mg jedenkrát denne + 2 NRTI N = 411	**RAL 400 mg dvakrát denne + 2 NRTI N = 411**
Demografické charakteristiky		
Medián veku (roky)	37	35
Ženy	15 %	14 %
Iná ako belošská rasa	16 %	14 %
Hepatitída B a/alebo C	13 %	11 %
Štádium C podľa CDC	2 %	2 %
ABC/3TC ako základný režim	41 %	40 %
Výsledky účinnosti v 48. týždni		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	88 %	85 %
Rozdiel medzi liečbami*	2,5 % (95 % IS: -2,2 %, 7,1 %)	
Neprítomnosť virologickej odpovede†	5 %	8 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	7 %	7 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	2 %	1 %
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov§	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml u pacientov liečených ABC/3TC	86 %	87 %
Výsledky účinnosti v 96. týždni		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	81 %	76 %
Rozdiel medzi liečbami*	4,5 % (95 % IS: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml u pacientov liečených ABC/3TC	74 %	76 %

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.
† Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu pred 48. týždňom kvôli nedostatočnej účinnosti alebo strate účinnosti a osoby, ktoré mali ≥ 50 kópií v 48. týždni.
‡ Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti v čase kedykoľvek od 1. dňa až do analýzy v 48. týždni, ak to spôsobilo chýbajúce virologické údaje počas liečby v období hodnotenom v tejto analýze.
§ Zahŕňa dôvody, ako napríklad odchýlka od protokolu, „stratený“ zo sledovania a odvolanie súhlasu s účasťou na štúdii.
Poznámky: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.

V FLAMINGO bolo 485 pacientov liečených dolutegravirom 50 mg filmom obalenými tabletami jedenkrát denne, alebo darunavirom/ritonavirom (DRV/r) 800 mg/100 mg jedenkrát denne, pričom obidva sa podávali s ABC/3TC (asi 33 %), alebo s TDF/FTC (asi 67 %). Všetky lieky sa podávali v rámci otvorenej liečby. Hlavné demografické charakteristiky a výsledky sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Demografické charakteristiky a virologické výsledky randomizovanej liečby v 48. týždni v štúdii FLAMINGO („snapshot“ algoritmus)

	DTG 50 mg jedenkrát denne + 2 NRTI N = 242	**DRV+RTV 800 mg + 100 mg jedenkrát denne + 2 NRTI N = 242**
Demografické charakteristiky		
Medián veku (roky)	34	34
Ženy	13 %	17 %
Iná ako belošská rasa	28 %	27 %
Hepatitída B a/alebo C	11 %	8 %
Štádium C podľa CDC	4 %	2 %
ABC/3TC ako základný režim	33 %	33 %
Výsledky účinnosti v 48. týždni		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	90 %	83 %
Rozdiel medzi liečbami*	7,1 % (95 % IS: 0,9 %, 13,2 %)	
Neprítomnosť virologickej odpovede†	6 %	7 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	4 %	10 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	1 %	4 %
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov§	2 %	5 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdii	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml u pacientov liečených ABC/3TC	90 %	85 %
Medián času do dosiahnutia vírusovej supresie**	28 dní	85 dní

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory, p = 0,025.
† Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu pred 48. týždňom kvôli nedostatočnej účinnosti alebo strate účinnosti a osoby, ktoré mali ≥ 50 kópií v 48. týždni.
‡ Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti v čase kedykoľvek od 1. dňa až do analýzy v 48. týždni, ak to spôsobilo chýbajúce virologické údaje počas liečby v období hodnotenom v tejto analýze.
§ Zahŕňa dôvody, ako napríklad odvolanie súhlasu s účasťou na štúdii, „stratený“ zo sledovania, odchýlka od protokolu.
** p < 0,001.
Poznámky: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.

V 96. týždni bola virologická supresia v skupine s dolutegravirom (80 %) superiórna oproti skupine s DRV/r (68 %) (upravený rozdiel medzi liečbami [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % IS: [4,7; 20,2]). Výskyt odpovede na liečbu v 96. týždni bol 82 % pri DTG+ABC/3TC a 75 % pri DRV/r+ABC/3TC.

V ARIA (NG117172), čo bola randomizovaná, otvorená, aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia noninferiority s paralelným usporiadaním skupín, bolo 499 dospelých žien, ktoré boli infikované HIV-1 a predtým nepodstúpili ART, randomizovaných 1:1 na podávanie buď DTG/ABC/3TC FDC filmom obalených tabliet 50 mg/600 mg/300 mg, alebo atazanaviru 300 mg plus ritonaviru 100 mg plus tenofovir dizoproxylu/emtricitabínu 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), pričom všetky lieky sa podávali jedenkrát denne.

Tabuľka 6: Demografické charakteristiky a virologické výsledky randomizovanej liečby v 48. týždni v štúdii ARIA („snapshot“ algoritmus)

	DTG/ABC/3TC FDC N = 248	**ATV+RTV+TDF/FTC FDC N = 247**
Demografické charakteristiky		
Medián veku (roky)	37	37
Ženy	100 %	100 %
Iná ako belošská rasa	54 %	57 %
Hepatitída B a/alebo C	6 %	9 %
Štádium C podľa CDC	4 %	4 %
Výsledky účinnosti v 48. týždni		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	82 %	71 %
Rozdiel medzi liečbami	10,5 (3,1 % až 17,8 %) [p = 0,005].	
Virologické zlyhanie	6 %	14 %
Dôvody		
Výsledky v hodnotenom období neboli pod prahovou hodnotou 50 kópií/ml	2 %	6 %
Ukončenie liečby kvôli nedostatočnej účinnosti	2 %	< 1 %
Ukončenie liečby z iného dôvodu v čase, keď výsledky neboli pod prahovou hodnotou	3 %	7 %
Žiadne virologické údaje	12 %	15 %
Ukončenie liečby z dôvodu AE alebo smrti	4 %	7 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov	6 %	6 %
Chýbajúce údaje počas hodnoteného obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdii	2 %	2 %
AE = nežiaduca udalosť (adverse event). HIV-1 - vírus ľudskej imunodeficiencie typu 1 DTG/ABC/3TC FDC - fixná kombinácia abakavir/dolutegravir/lamivudín ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atazanavir plus ritonavir plus fixná kombinácia tenofovir dizoproxyl/emtricitabín		

STRIIVING (201147) je 48-týždňová, randomizovaná, otvorená, aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia noninferiority u pacientov, u ktorých nedošlo k zlyhaniu žiadnej predchádzajúcej liečby a ktorí nemali zdokumentovanú rezistenciu na niektorú liekovú skupinu. Osobám, ktoré dosiahli virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml), bolo náhodne pridelené (1:1) buď pokračovanie v ich vtedajšom ART režime (2 NRTI plus buď PI, NNRTI, alebo INI), alebo zmena liečby na ABC/DTG/3TC FDC filmom obalené tablety jedenkrát denne (skorá zmena liečby). Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B bola jedným z hlavných kritérií vylúčenia z účasti na štúdii.

Pacientmi boli hlavne belosi (66 %) alebo černosi (28 %) mužského pohlavia (87 %). Hlavnou cestou predchádzajúceho prenosu vírusu bol homosexuálny (73 %) alebo heterosexuálny (29 %) styk. Percentuálny podiel osôb so sérologickou pozitivitou HCV bol 7 %. Medián času od začatia prvej ART bol približne 4,5 roka.

Tabuľka 7: Výsledky randomizovanej liečby v štúdii STRIIVING („snapshot“ algoritmus)

Výsledky štúdie (plazmatická HIV-1 RNA <50 kópií/ml) v 24. týždni a 48. týždni – „snapshot“ analýza (ITT-E populácia)				
	ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)	**Vtedajšia ART N = 278 n (%)**	**Skorá zmena liečby na ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)**	**Neskorá zmena liečby na ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%)**
Obdobie hodnotenia výsledkov	**Od 1. dňa do 24. týždňa**	**Od 1. dňa do 24. týždňa**	**Od 1. dňa do 48. týždňa**	**Od 24. týždňa do 48. týždňa**
Virologický úspech	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologické zlyhanie	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Dôvody				
Výsledky v hodnotenom období neboli pod prahovou hodnotou	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Žiadne virologické údaje	14 %	10 %	17 %	7 %
Ukončenie liečby z dôvodu AE alebo smrti	4 %	0 %	4 %	2 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov	9 %	10 %	12 %	3 %
Chýbajúce údaje počas hodnoteného obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdii	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = fixná kombinácia abakavir/dolutegravir/lamivudín; AE = nežiaduca udalosť; ART = antiretrovírusová liečba; HIV-1 = vírus ľudskej imunodeficiencie typu 1; ITT-E = všetci randomizovaní pacienti, ktorí boli vystavení skúšanej liečbe.				

V 24. týždni bola virologická supresia (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v skupine s ABC/DTG/3TC FDC (85 %) štatisticky noninferiórna v porovnaní so skupinou pokračujúcou vo vtedajšej ART (88 %). Upravený rozdiel v percentuálnom podiele a 95 % IS [ABC/DTG/3TC vs. vtedajšia ART] boli 3,4 %; 95 % IS: [-9,1; 2,4]. Po 24 týždňoch sa u všetkých zostávajúcich osôb pristúpilo k zmene liečby na ABC/DTG/3TC FDC (neskorá zmena liečby). V 48. týždni bol v skupine so skorou zmenou liečby aj v skupine s neskorou zmenou liečby zachovaný podobný stupeň virologickej supresie.

De novo rezistencia u pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby v štúdiách SINGLE, SPRING-2 a FLAMINGO

V troch spomenutých štúdiách sa u pacientov, ktorí boli liečení dolutegravirom + abakavirom/lamivudínom, nezistila *de novo* rezistencia na inhibítory integrázy ani na NRTI. Pokiaľ ide o komparátory, typická rezistencia sa zistila pri TDF/FTC/EFV (štúdia SINGLE; šesť osôb malo rezistenciu na NNRTI a jedna osoba mala významnú rezistenciu na NRTI) a pri 2 NRTI + raltegravire (štúdia SPRING-2; štyri osoby mali významnú rezistenciu na NRTI a jedna osoba mala rezistenciu na raltegravir), zatiaľ čo u pacientov liečených 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO) sa nezistila *de novo* rezistencia.

Pediatrická populácia

V 48-týždňovej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdii na stanovenie dávky fázy I/II (IMPAACT P1093/ING112578) boli hodnotené farmakokinetické parametre, bezpečnosť, tolerabilita a účinnosť dolutegraviru v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu osôb infikovaných HIV-1 vo veku ≥ 4 týždne až < 18 rokov bez predchádzajúcej liečby alebo so skúsenosťou s predchádzajúcou liečbou, bez predchádzajúcej INSTI. Osoby boli rozdelené do kohort podľa veku; osoby od 12 rokov do menej ako 18 rokov boli zaradené do kohorty I a osoby vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov boli zaradené do kohorty IIA. Naprieč oboma kohortami 67 % (16/24) osôb, ktoré dostávali odporúčanú dávku (stanovenú podľa telesnej hmotnosti a veku) dosiahli HIV-1 RNA menej ako 50 kópií na ml v 48. týždni („snapshot“ algoritmus).

DTG/ABC/3TC FDC filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety boli hodnotené v otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní (IMPAACT 2019) na liečbu osôb infikovaných HIV-1 vo veku < 12 rokov a vážiacich ≥ 6 až < 40 kg bez predchádzajúcej liečby alebo so skúsenosťou s predchádzajúcou liečbou. K analýze účinnosti v 48. týždni prispelo 57 osôb vážiacich najmenej 6 kg, ktoré dostali odporúčanú dávku a formu (stanovenú podľa hmotnostného pásma). V 48. týždni dosiahlo celkovo 79 % (45/57) osôb vážiacich najmenej 6 kg menej ako 50 kópií na ml HIV-1 RNA a celkovo 95 % (54/57) osôb vážiacich najmenej 6 kg dosiahlo menej ako 200 kópií na ml HIV-1 RNA („snapshot“ algoritmus).

Abakavir a lamivudín jedenkrát denne v kombinácii s tretím antiretrovirotikom boli hodnotené v randomizovanom, multicentrickom skúšaní (ARROW) u HIV-1 infikovaných osôb bez predchádzajúcej liečby. Osoby randomizované na dávkovanie jedenkrát denne (n = 331) a ktoré vážili najmenej 25 kg dostávali abakavir 600 mg a lamivudín 300 mg, a to buď samostatne, alebo ako fixnú kombinovanú dávku (fixed dose combination, FDC). V 96. týždni malo 69 % osôb dostávajúcich abakavir a lamivudín jedenkrát denne v kombinácii s tretím antiretrovirotikom HIV-1 RNA menej ako 80 kópií na ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Preukázalo sa, že filmom obalená tableta Triumequ je bioekvivalentná filmom obalenej tablete obsahujúcej dolutegravir ako jediné liečivo a tablete s fixnou kombinovanou dávkou abakaviru/lamivudínu (ABC/3TC FDC) podávanými osobitne. Preukázalo sa to v bioekvivalenčnej štúdii s dvoma spôsobmi skríženia liečby (2-way crossover) s jednorazovou dávkou Triumequ (nalačno) v porovnaní s jednou tabletou s 50 mg dolutegraviru plus jednou tabletou so 600 mg abakaviru/300 mg lamivudínu (nalačno) podanými zdravým osobám (n = 66).

Relatívna biologická dostupnosť abakaviru a lamivudínu podaných vo forme dispergovateľnej tablety je porovnateľná s filmom obalenými tabletami. Relatívna biologická dostupnosť dolutegraviru podaného vo forme dispergovateľnej tablety je približne 1,7-násobne vyššia v porovnaní s filmom obalenými tabletami. Takže Triumeq dispergovateľné tablety nie sú priamo zameniteľné s Triumeqom filmom obalenými tabletami (pozri časť 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti dolutegraviru, lamivudínu a abakaviru sú popísané nižšie.

Absorpcia

Dolutegravir, abakavir a lamivudín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbujú. Absolútna biologická dostupnosť dolutegraviru nebola stanovená. U dospelých je absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného abakaviru asi 83 % a lamivudínu asi 80 - 85 %. Priemerný čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie v sére (t_{max}) je asi 2 až 3 hodiny (po podaní dávky vo forme tablety) pri dolutegravire, 1,5 hodiny pri abakavire a 1,0 hodina pri lamivudíne.

Expozícia dolutegraviru bola medzi zdravými osobami a osobami infikovanými HIV-1 zvyčajne podobná. Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zistilo, že u dospelých osôb infikovaných HIV-1 boli farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave (geometrický priemer

[%CV]) po podávaní dolutegraviru 50 mg filmom obalených tabliet jedenkrát denne takéto: $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg.h/ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml a C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Po jednorazovej 600 mg dávke abakaviru je priemerná (CV) hodnota C_{max} 4,26 µg/ml (28 %) a priemerná (CV) hodnota AUC_{∞} je 11,95 µg.h/ml (21 %). Po opakovanom perorálnom podávaní lamivudínu v dávke 300 mg jedenkrát denne počas siedmich dní je priemerná (CV) hodnota rovnovážnej C_{max} 2,04 µg/ml (26 %) a priemerná (CV) hodnota AUC_{24} je 8,87 µg.h/ml (21 %).

Efekt jedla s vysokým obsahom tuku na Triumeq filmom obalenú tabletu bol hodnotený v podskupine osôb (n = 12) v bioekvivalenčnej štúdii s dvoma spôsobmi skríženia liečby (2-way crossover) s jednorazovou dávkou. Po podaní Triumequ filmom obalených tabliet s jedlom s vysokým obsahom tuku bola hodnota C_{max} dolutegraviru v plazme o 37 % vyššia a hodnota AUC dolutegraviru v plazme bola o 48 % vyššia, ako boli hodnoty po podaní Triumequ filmom obalených tabliet nalačno. Pri abakavire došlo k zníženiu hodnoty C_{max} o 23 % a hodnota AUC bola nezmenená. Expozícia lamivudínu bola pri podaní s jedlom a bez jedla podobná. Tieto výsledky svedčia o tom, že Triumeq filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem dolutegraviru (po perorálnom podaní vo forme suspenzie, Vd/F) sa odhaduje na 12,5 l. Štúdie s intravenóznym podávaním ukázali, že priemerný zdanlivý distribučný objem je 0,8 l/kg pri abakavire a 1,3 l/kg pri lamivudíne.

Na základe údajov získaných *in vitro* sa dolutegravir vo vysokej miere viaže (z > 99 %) na ľudské plazmatické bielkoviny. Väzba dolutegraviru na plazmatické bielkoviny nezávisí od koncentrácie dolutegraviru. Celkový pomer koncentrácie izotopom značenej látky súvisiacej s liekom v krvi a v plazme bol v priemere medzi 0,441 až 0,535, čo poukazuje na minimálnu súvislosť izotopom značenej látky s bunkovými zložkami krvi. Neviazaná časť dolutegraviru v plazme je zvýšená pri nízkych hladinách sérového albumínu (< 35 g/l), čo sa pozorovalo u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Štúdie skúmajúce väzbu na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa pri terapeutických koncentráciách viaže na ľudské plazmatické bielkoviny len v malej až strednej miere (približne zo 49 %). Lamivudín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok a obmedzenú väzbu na plazmatické bielkoviny *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abakavir a lamivudín sú prítomné v cerebrospinálnej tekutine (CSF).

U 13 osôb bez predchádzajúcej liečby, ktorí užívali stabilnú dávku dolutegraviru plus abakavir/lamivudín, bola koncentrácia dolutegraviru v CSF v priemere 18 ng/ml (čo je porovnateľné s plazmatickou koncentráciou neviazaného liečiva a prevyšujúce IC_{50}). Štúdie s abakavirom preukazujú, že pomer hodnoty AUC v CSF a v plazme je medzi 30 až 44 %. Pozorované hodnoty maximálnych koncentrácií sú 9-násobne vyššie ako hodnota IC_{50} abakaviru rovnajúca sa 0,08 µg/ml alebo 0,26 µmol, keď sa abakavir podáva v dávke 600 mg dvakrát denne. Priemerný pomer koncentrácie lamivudínu v CSF/seré 2 - 4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 12 %. Skutočný rozsah prieniku lamivudínu do CNS a jeho súvislosť s klinickou účinnosťou nie sú známe.

Dolutegravir je prítomný v ženskom a mužskom genitálnom systéme. Hodnota AUC v cervikovaginálnej tekutine, v cervikálnom tkanive a vo vaginálnom tkanive predstavovala 6 - 10 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave. Hodnota AUC v sperme predstavovala 7 % a v rektálnom tkanive 17 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave.

Biotransformácia

Dolutegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom CYP3A (9,7 % celkovej dávky podanej v štúdii hmotnostnej rovnováhy vykonanej s ľuďmi). Dolutegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme; renálna eliminácia nezmeneného liečiva je nízka (< 1 % dávky). Päťdesiattri percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme stolicou. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúmene čreva. Tridsaťdva percent celkovej perorálnej dávky sa vylučuje močom, v ktorom je zastúpený éterový glukuronid dolutegraviru (18,9 % celkovej dávky), N-dealkylovaný metabolit (3,6 % celkovej dávky) a metabolit tvorený oxidáciou na benzylovom uhlíku (3,0 % celkovej dávky).

Abakavir sa primárne metabolizuje v pečeni, pričom približne 2 % podanej dávky sa vylúčia obličkami v nezmenenej forme. Hlavnými cestami metabolizácie u človeka sú metabolizácia alkoholdehydrogenázou, pri ktorej vzniká 5'-karboxylová kyselina, a glukuronidácia, pri ktorej vzniká 5'-glukuronid, pričom tieto metabolity tvoria 66 % podanej dávky. Tieto metabolity sa vylučujú močom.

Metabolizmus lamivudínu predstavuje menej významnú cestu eliminácie. Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť liekových interakcií na úrovni metabolizmu je nízka, keďže v pečeni sa metabolizuje v malej miere (5 - 10 %).

Liekové interakcie

Preukázalo sa, že v podmienkach *in vitro* dolutegravir nevykazuje žiadnu priamu alebo vykazuje len slabú inhibíciu (IC_{50} > 50 µmol/l) enzýmov cytochrómu P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 alebo UGT2B7, alebo transportérov Pg-p, BCRP, BSEP, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteínu 2 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (multi-drug resistance related protein 2, MRP2) alebo MRP4. V podmienkach *in vitro* dolutegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že by dolutegravir ovplyvňoval farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi významných enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir nebol substrátom ľudských transportérov OATP 1B1, OATP 1B3 alebo OCT 1.

V podmienkach *in vitro* abakavir neinhiboval ani neindukoval enzýmy CYP (iné než CYP1A1 a CYP3A4 [obmedzený potenciál], pozri časť 4.5) a nevykazoval žiadnu alebo vykazoval len slabú inhibíciu OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP a P-gp alebo MATE2-K. Preto sa nepredpokladá, že abakavir ovplyvní plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov.

Abakavir nebol významne metabolizovaný enzýmami CYP. V podmienkach *in vitro* abakavir nebol substrátom OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 alebo MRP4, preto sa nepredpokladá, že lieky, ktoré modulujú tieto transportéry, ovplyvnia plazmatické koncentrácie abakaviru.

V podmienkach *in vitro* lamivudín neinhiboval ani neindukoval enzýmy CYP (napríklad CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2D6) a nevykazoval žiadnu alebo vykazoval len slabú inhibíciu OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 alebo MATE2-K. Preto sa nepredpokladá, že lamivudín ovplyvní plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov.

Lamivudín nebol významne metabolizovaný enzýmami CYP.

Eliminácia

Dolutegravir má terminálny polčas približne 14 hodín. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdanlivý perorálny klírens (CL/F) u HIV-infikovaných pacientov približne 1 l/h.

Priemerný polčas abakaviru je asi 1,5 hodiny. Geometrický priemer terminálneho polčasu intracelulárne aktívnej látky karbovirtrifosfátu (TP) v rovnovážnom stave je 20,6 hodiny. Po opakovanom perorálnom podávaní abakaviru v dávke 300 mg dvakrát denne nedochádza k významnej kumulácii abakaviru. Abakavir sa eliminuje prostredníctvom metabolizácie v pečeni a metabolity sa následne vylučujú predovšetkým močom. Metabolity a nezmenený abakavir tvoria v moči asi 83 % podanej dávky abakaviru. Zvyšok sa vylučuje stolicou.

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 18 až 19 hodín. U pacientov užívajúcich lamivudín v dávke 300 mg jedenkrát denne bol terminálny intracelulárny polčas lamivudínu-TP 16 až 19 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 L/h/kg, pričom prevláda renálny klírens (> 70 %) sprostredkovaný transportným systémom pre organické katióny. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená dysfunkciou obličiek. U pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min je potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V randomizovanom klinickom skúšaní zisťujúcom optimálne rozmedzie dávky sa u osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli liečené dolutegravirom v monoterapii (ING111521), preukázal rýchly a od dávky závislý antivírusový účinok, s priemerným poklesom HIV-1 RNA o 2,5 $\log_{10}$ na 11. deň pri podávaní 50 mg dávky. Táto antivírusová odpoveď sa zachovala počas 3 až 4 dní po podaní poslednej dávky v skupine s 50 mg dávkou.

Intracelulárna farmakokinetika

Geometrický priemer terminálneho intracelulárneho polčasu karboviru-TP v rovnovážnom stave bol 20,6 hodiny v porovnaní s geometrickým priemerom plazmatického polčasu abakaviru rovnajúcemu sa 2,6 hodiny. Terminálny intracelulárny polčas lamivudínu-TP bol predĺžený na 16 - 19 hodín, čo podporuje podávanie dávky ABC a 3TC jedenkrát denne.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre dolutegravir, abakavir a lamivudín.

Dolutegravir sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. Jednorazová 50 mg dávka dolutegraviru bola podaná 8 osobám so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childa-Pugha) a 8 zodpovedajúcim zdravým dospelým kontrolným osobám. Zatiaľ čo celková koncentrácia dolutegraviru v plazme bola u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami podobná, pozorovalo sa 1,5- až 2-násobné zvýšenie expozície neviazanému dolutegraviru. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nepovažuje za potrebnú. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dolutegraviru sa nesledoval.

Abakavir sa primárne metabolizuje v pečeni. Farmakokinetika abakaviru sa sledovala u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childa-Pugha), ktorí užili jednorazovú 600 mg dávku. Výsledky ukázali, že hodnota AUC sa zvýšila v priemere 1,89-násobne [1,32; 2,70] a eliminačný polčas sa predĺžil 1,58-násobne [1,22; 2,04]. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť odporúčanie na zníženie dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru.

Údaje získané u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je významne ovplyvnená dysfunkciou pečene.

Na základe údajov získaných o abakavire sa Triumeq neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre dolutegravir, lamivudín a abakavir.

Renálny klírens nezmeneného liečiva je vedľajšia cesta eliminácie dolutegraviru. Štúdia farmakokinetiky dolutegraviru sa uskutočnila u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely medzi osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) a zodpovedajúcimi zdravými osobami. Dolutegravir sa nesledoval u pacientov podstupujúcich dialýzu, ale neočakávajú sa rozdiely v expozícii.

Abakavir sa primárne metabolizuje v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučia približne 2 % abakaviru. Farmakokinetika abakaviru u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Štúdie s lamivudínom ukazujú, že plazmatická koncentrácia (AUC) je u pacientov s dysfunkciou obličiek zvýšená z dôvodu zníženého klírensu.

Na základe údajov o lamivudíne sa Triumeq neodporúča používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min.

Staršie osoby
Populačná farmakokinetická analýza dolutegraviru s použitím údajov získaných od dospelých infikovaných HIV-1 ukázala, že vek nemal žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru.

Farmakokinetické údaje dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu získané u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

Pediatrická populácia
Farmakokinetika dolutegraviru filmom obalených a dispergovateľných tabliet u dojčiat, detí a dospievajúcich vo veku ≥ 4 týždňov až < 18 rokov infikovaných HIV-1 bola hodnotená v dvoch prebiehajúcich štúdiách (IMPAACT P1093/ING112578 a ODYSSEY/201296). Priemerné hodnoty AUC_{0-24h} a C_{24h} dolutegraviru u pediatrických osôb infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg boli porovnateľné s hodnotami u dospelých, ktorým bolo podávaných 50 mg jedenkrát denne alebo 50 mg dvakrát denne. Priemerná hodnota C_{max} je vyššia v pediatrickej populácii, ale nárast nie je považovaný za klinicky významný, keďže bezpečnostné profily boli podobné u pediatrických a dospelých osôb.

Farmakokinetika Triumequ filmom obalených a dispergovateľných tabliet bola hodnotená v štúdii (IMPAACT 2019) u detí vo veku < 12 rokov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej liečby alebo so skúsenosťou s predchádzajúcou liečbou. Priemerné hodnoty AUC_{0-24h}, C_{24h} a C_{max} dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu v odporúčaných dávkach pre Triumeq filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety u pediatrických osôb infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg až menej ako 40 kg boli v rámci pozorovaných rozsahov expozície v odporúčaných dávkach jednotlivých liekov u dospelých a pediatrických pacientov.

Farmakokinetické údaje pre abakavir a lamivudín sú dostupné pre deti a dospievajúcich, ktorí dostávali perorálny roztok a tablety v odporúčaných dávkovacích režimoch. Farmakokinetické parametre sú porovnateľné s výsledkami u dospelých. U detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 6 kg až menej ako 25 kg sú pri odporúčaných dávkach predpokladané expozície (AUC_{0-24h}) abakaviru a lamivudínu s Triumeqom dispergovateľnými tabletami v rámci predpokladaného rozsahu expozície jednotlivých zložiek na základe populačného farmakokinetického modelovania a simulácie.

Polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky
Nepreukázalo sa, že bežný polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky mení farmakokinetiku dolutegraviru v klinicky významnej miere. V metaanalýze s použitím farmakogenomických vzoriek odobratých v klinických štúdiách so zdravými osobami mali osoby s genotypmi UGT1A1 (n = 7) spôsobujúcimi slabý metabolizmus dolutegraviru o 32 % nižší klírens dolutegraviru a o 46 % vyššiu hodnotu AUC v porovnaní s osobami s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 (n = 41).

Pohlavie
Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických skúšaní fázy IIb a fázy III s dospelými neodhalili žiaden klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu dolutegraviru. Nepreukázalo sa, že by bolo potrebné upraviť dávku dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu kvôli vplyvu pohlavia na FK parametre.

Rasa
Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických skúšaní fázy IIb a fázy III s dospelými neodhalili žiaden klinicky významný vplyv rasy na expozíciu dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po perorálnom podaní jednorazovej dávky osobám japonského pôvodu sa zdá byť podobná pozorovaným parametrom u osôb západného (amerického) pôvodu. Nepreukázalo sa, že by bolo potrebné upraviť dávku dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu kvôli vplyvu rasy na FK parametre.

Súbežná infekcia vírusom hepatitis B alebo C
Populačná farmakokinetická analýza poukázala na to, že súbežná infekcia vírusom hepatitídy C nemala žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru. K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje týkajúce sa osôb so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

K dispozícii nie sú údaje o účinkoch kombinácie dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu získané u zvierat, s výnimkou negatívneho *in vivo* mikronukleového testu na potkanoch, v ktorom sa skúšali účinky kombinácie abakaviru a lamivudínu.

Mutagenita a karcinogenita

Dolutegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch.

Ani abakavir, ani lamivudín nebol mutagénny v testoch na baktériách, ale v zhode s inými nukleozidovými analógmi inhibujú replikáciu DNA v bunke v *in vitro* teste na cicavčích bunkách, akým je test na bunkách myšieho lymfómu. Výsledky *in vivo* mikronukleového testu na potkanoch s kombináciou abakaviru a lamivudínu boli negatívne.

Lamivudín nevykazoval žiaden genotoxický účinok v *in vivo* štúdiách. Abakavir má pri vysokých testovaných koncentráciách slabý potenciál spôsobiť poškodenie chromozómov *in vitro* aj *in vivo*.

Karcinogénny potenciál kombinácie dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu sa netestoval. Dolutegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch. V dlhodobých štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach nevykazoval perorálne podávaný lamivudín žiaden karcinogénny potenciál. Štúdie karcinogenity na myšiach a potkanoch s perorálne podávaným abakavirom preukázali zvýšený výskyt zhubných a nezhubných nádorov. Zhubné nádory sa vyskytovali v predkožkovej žľaze samcov a v klitorisovej žľaze samíc u oboch zvieracích druhov a u potkanov v štítnej žľaze samcov a v pečeni, močovom mechúri, lymfatických uzlinách a podkoží samíc.

Väčšina týchto nádorov sa vyskytla pri najvyššej dávke abakaviru 330 mg/kg/deň u myší a 600 mg/kg/deň u potkanov. Výnimkou bol nádor predkožkovej žľazy, ktorý sa vyskytol pri dávke

110 mg/kg u myší. Systémová expozícia, pri ktorej sa nepozoroval žiaden nežiaduci účinok, bola u myší a potkanov 3-násobne a 7-násobne vyššia ako systémová expozícia dosiahnutá u ľudí počas liečby. Hoci klinický význam týchto zistení nie je známy, tieto údaje naznačujú, že klinický prínos prevažuje nad potenciálnym karcinogénnym rizikom pre ľudí.

Toxicita po opakovanom podávaní

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami dolutegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (až do 26 týždňov) a na opiciach (až do 38 týždňov). Hlavným účinkom dolutegraviru bola gastrointestinálna intolerancia alebo gastrointestinálne podráždenie u potkanov a opíc pri dávkach, ktoré viedli k systémovej expozícii predstavujúcej približne 38-násobok a 1,5-násobok, v uvedenom poradí, klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg, na základe AUC. Keďže gastrointestinálna (GI) intolerancia sa považuje za dôsledok lokálneho podania liečiva, prepočty na mg/kg alebo mg/m^2 sú vhodnými determinantmi bezpečnostného pokrytia pre túto toxicitu. GI intolerancia sa u opíc vyskytla pri dávke ekvivalentnej 30-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/kg (na základe 50 kg človeka) a pri dávke ekvivalentnej 11-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/m^2 pre celkovú dennú klinickú dávku 50 mg.

V toxikologických štúdiách sa preukázalo, že abakavir zvyšuje hmotnosť pečene u potkanov a opíc. Klinický význam tohto zistenia nie je známy. K dispozícii nie sú údaje z klinických štúdií preukazujúce, že abakavir je hepatotoxický. U ľudí sa navyše nepozorovala autoindukcia metabolizmu abakaviru ani indukcia metabolizmu iných liekov metabolizovaných v pečeni.

Po dvojročnom podávaní abakaviru sa v srdci myší a potkanov pozorovala mierna degenerácia myokardu. Systémové expozície boli ekvivalentné 7- až 21-násobku predpokladanej systémovej expozície u ľudí. Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený.

Reprodukčná toxikológia

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách sa preukázalo, že dolutegravir, lamivudín a abakavir prechádzajú placentou.

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným potkanom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 17. dňa gravidity nevyvolalo toxické účinky na samice, vývojovú toxicitu ani teratogenitu (50-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po 50 mg podávaných v kombinácii s abakavirom a lamivudínom, na základe AUC).

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným králikom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 18. dňa gravidity nevyvolalo vývojovú toxiciu ani teratogenitu (0,74-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po 50 mg podávaných v kombinácii s abakavirom a lamivudínom, na základe AUC). U králikov boli pozorované toxické účinky na samice (znížený príjem potravy, nedostatočná/žiadna stolica/moč, znížený prírastok telesnej hmotnosti) pri dávke 1 000 mg/kg (0,74-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po 50 mg podávaných v kombinácii s abakavirom a lamivudínom, na základe AUC).

Lamivudín nebol teratogénny v štúdiách na zvieratách, ale zistilo sa zvýšenie skorej embryonálnej úmrtnosti u králikov pri relatívne nízkych systémových expozíciách v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u ľudí. U potkanov sa podobný účinok nepozoroval ani pri veľmi vysokej systémovej expozícii.

Preukázala sa toxicita abakaviru pre vyvíjajúce sa embryo a plod u potkanov, ale nie u králikov. Nálezy zahŕňali zníženú telesnú hmotnosť plodu, opuch plodu a zvýšený výskyt zmien/malformácií skeletu, skorých intrauterinných úmrtí a mŕtvonarodených. Na základe tejto embryofetálnej toxicity nie je možné vyvodiť žiaden záver týkajúci sa teratogénneho potenciálu abakaviru.

Štúdie fertility na potkanoch preukázali, že dolutegravir, abakavir a lamivudín nemajú žiaden vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
manitol (E421)
mikrokryštalická celulóza
povidón (K29/32)
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Obal tablety
čiastočne hydrolyzovaný poly(vinyl)alkohol
oxid titaničitý
makrogol
mastenec
čierny oxid železitý
červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľašky z HDPE (polyetylénu s vysokou hustotou) uzavreté polypropylénovými detskými bezpečnostnými uzávermi, s polyetylénovou krycou membránou zatavenou za indukčného tepla.

Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet a vysúšadlo.

Multibalenia obsahujúce 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet. Každé balenie s 30 filmom obalenými tabletami obsahuje vysúšadlo.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. septembra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru (vo forme sodnej soli), 60 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 30 mg lamivudínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta

Žlté, bikonvexné, dispergovateľné tablety kapsulového tvaru, približne 14 x 7 mm, s vyrazeným „SV WTU“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Triumeq je indikovaný na liečbu detí vo veku najmenej 3 mesiace a vážiacich najmenej 6 kg a menej ako 25 kg, ktoré sú infikované vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pred začiatkom liečby liekmi obsahujúcimi abakavir sa má vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B*5701 u každého HIV-infikovaného pacienta, a to bez ohľadu na rasový pôvod (pozri časť 4.4). Abakavir sa nemá používať u pacientov, o ktorých je známe, že sú nosičmi alely HLA-B*5701.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má predpísať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Deti (vo veku najmenej 3 mesiace a vážiace najmenej 6 kg a menej ako 25 kg)
Odporúčaná dávka Triumequ dispergovateľných tabliet je stanovená podľa telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Odporúčania pre dávku dispergovateľných tabliet pre deti vo veku najmenej 3 mesiace a s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg a menej ako 25 kg

Telesná hmotnosť (kg)	**Denná dávka**	**Počet tabliet**
6 a menej ako 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC jedenkrát denne	Tri
10 a menej ako 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC jedenkrát denne	Štyri
14 a menej ako 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC jedenkrát denne	Päť

20 a menej ako 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC jedenkrát denne	Šesť

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

Deti (vo veku najmenej 3 mesiace a s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg a menej ako 25 kg), ktorým sú súbežne podávané silné induktory enzýmov
Odporúčaná dávka dolutegraviru má byť modifikovaná, keď sú Triumeq dispergovateľné tablety súbežne podávané s etravirínom (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenzom, nevirapínom rifampicínom, tipranavirom/ritonavirom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom a ľubovníkom bodkovaným (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Odporúčania pre dávku dispergovateľných tabliet pre deti vo veku najmenej 3 mesiace a s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg a menej ako 25 kg pri súbežnom podávaní silných induktorov enzýmov

Telesná hmotnosť (kg)	**Denná dávka**	**Počet tabliet**
6 a menej ako 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC jedenkrát denne **A** ďalšia dávka dolutegraviru dispergovateľných tabliet podaná približne 12 hodín po Triumequ.*	Tri **A** Pozrite si informácie o lieku pre dolutegravir dispergovateľné tablety.
10 a menej ako 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC jedenkrát denne **A** ďalšia 20 mg dávka dolutegraviru dispergovateľných tabliet podaná približne 12 hodín po Triumequ.*	Štyri **A** Pozrite si informácie o lieku pre dolutegravir dispergovateľné tablety.
14 a menej ako 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC jedenkrát denne **A** ďalšia 25 mg dávka dolutegraviru dispergovateľných tabliet podaná približne 12 hodín po Triumequ.***ALEBO** ďalšia 40 mg dávka dolutegraviru filmom obalených tabliet podaná približne 12 hodín po Triumequ.*	Päť **A** Pozrite si informácie o lieku pre dolutegravir dispergovateľné tablety. **ALEBO** Pozrite si informácie o lieku pre dolutegravir filmom obalené tablety.
20 a menej ako 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC jedenkrát denne **A** ďalšia 30 mg dávka dolutegraviru dispergovateľných tabliet podaná približne 12 hodín po Triumequ.* **ALEBO**	Šesť **A** Pozrite si informácie o lieku pre dolutegravir dispergovateľné tablety. **ALEBO**

	ďalšia 50 mg dávka dolutegraviru filmom obalených tabliet podaná približne 12 hodín po Triumequ.*	Pozrite si informácie o lieku pre dolutegravir filmom obalené tablety.

*V týchto prípadoch si má lekár prečítať samostatný súhrn charakteristických vlastností pre dolutegravir.

V prípadoch, keď je indikované ukončenie podávania alebo úprava dávky jedného z liečiv, sú k dispozícii jednozložkové lieky obsahujúce dolutegravir, abakavir alebo lamivudín. V týchto prípadoch si má lekár prečítať jednotlivé súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

V prípade, keď je indikovaná úprava dávky z dôvodu liekových interakcií, napr. rifampicín, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, etravirín (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenz, nevirapín alebo tipranavir/ritonavir, sa má použiť samostatná dávka dolutegraviru (filmom obalené tablety alebo dispergovateľné tablety) (pozri tabuľku 2 a časť 4.5).

Filmom obalené tablety
Triumeq je dostupný vo forme filmom obalených tabliet pre pacientov, ktorí vážia najmenej 25 kg. Biologická dostupnosť dolutegraviru z filmom obalených tabliet a dispergovateľných tabliet nie je porovnateľná, preto sa nemôžu používať ako priama náhrada (pozri časť 5.2).

Vynechané dávky
Ak pacient vynechá dávku Triumequ, má ju užiť čo najskôr za predpokladu, že ďalšia dávka nemá byť užitá do 4 hodín. Ak má byť ďalšia dávka užitá do 4 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať vo zvyčajnej dávkovacej schéme.

Osobitné populácie

Staršie osoby
K dispozícii sú obmedzené údaje o použití dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu u pacientov vo veku 65 rokov a starších. Nepreukázalo sa, že by starší pacienti potrebovali odlišnú dávku ako mladší dospelí pacienti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
Nie sú dostupné údaje o použití lamivudínu u detí s poruchou funkcie obličiek, ktoré vážia menej ako 25 kg. Preto sa Triumeq neodporúča používať u dospievajúcich alebo detí s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg a menej ako 25 kg s klírensom kreatinínu menej ako 50 ml/min (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. O pacientoch so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, a preto sa používanie Triumequ u týchto pacientov neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je potrebné pozorné sledovanie zahŕňajúce sledovanie plazmatických hladín abakaviru, ak je to možné (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Triumequ u detí vo veku menej ako 3 mesiace alebo vážiacich menej ako 6 kg neboli doteraz stanovené.

Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné dať žiadne odporúčanie pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie
Triumeq sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Triumeq sa musí rozpustiť v pitnej vode. Tableta (tablety) sa má (majú) úplne rozpustiť v 20 ml pitnej vody (pri použití 4, 5 alebo 6 tabliet) alebo v 15 ml pitnej vody (pri použití 3 tabliet) v priloženej odmernej nádobke pred prehltnutím. Tablety sa nesmú hrýzť, rezať alebo drviť. Dávka lieku musí byť podaná v priebehu 30 minút od prípravy. Ak prešlo viac ako 30 minút, dávka sa má vyliať a má sa pripraviť nová dávka (pozri časť 6.6 a Návod na použitie krok za krokom).

U detí, ktoré nie sú schopné použiť priloženú odmernú nádobku, sa môže použiť injekčná striekačka vhodnej veľkosti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi transportéra 2 organických katiónov (*organic cation transporter 2*, OCT2) vrátane, ale nie výlučne fampridínu (známeho aj ako dalfampridín; pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8)

Abakavir aj dolutegravir sa spájajú s rizikom reakcií z precitlivenosti (hypersensitivity reactions, HSR) (pozri časť 4.8) a vyskytujú sa pri nich niektoré spoločné prejavy ako horúčka a/alebo vyrážka s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. Z klinického hľadiska nie je možné určiť, či HSR objavujúcu sa pri podávaní Triumequ spôsobil abakavir alebo dolutegravir. Reakcie z precitlivenosti sa častejšie pozorovali pri abakavire, pričom niektoré z nich boli život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch smrteľné, keď sa náležitým spôsobom neliečili. Riziko výskytu HSR na abakavir je vysoké u pacientov, ktorí majú pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B*5701. HSR na abakavir však boli hlásené s nízkou frekvenciou aj u pacientov, ktorí nie sú nosičmi tejto alely.

Preto sa musí vždy dodržiavať nasledujúce:

- Pred začiatkom liečby sa musí vždy zdokumentovať stav HLA-B*5701.

- Liečba Triumeqom sa nikdy nesmie začať u pacientov s pozitívnym stavom HLA-B*5701, ani u pacientov s negatívnym stavom HLA-B*5701, ktorí mali suspektnú HSR na abakavir počas predchádzajúcej liečby obsahujúcej abakavir.

- Ak je podozrenie na HSR, **liečba Triumeqom sa musí bezodkladne ukončiť**, dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B*5701. Oddialenie ukončenia liečby Triumeqom po vzniku precitlivenosti môže mať za následok okamžitú a život ohrozujúcu reakciu. Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečeňových aminotransferáz a bilirubínu.

- Po ukončení liečby Triumeqom z dôvodu suspektnej HSR sa **liečba Triumeqom alebo akýmkoľvek iným liekom obsahujúcim abakavir alebo dolutegravir už nikdy nesmie opätovne začať**.

- Opätovné začatie liečby liekmi obsahujúcimi abakavir po suspektnej HSR na abakavir môže mať za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť.

- Aby sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla suspektná HSR, predišlo opätovnému začatiu liečby abakavirom a dolutegravirom, treba im dať pokyn, aby zvyšné tablety Triumequ vrátili do lekárne.

Klinický popis HSR

V klinických štúdiách boli reakcie z precitlivenosti hlásené u < 1 % pacientov liečených dolutegravirom a boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane závažných reakcií pečene.

HSR na abakavir bola dobre charakterizovaná počas klinických štúdií a počas sledovania po uvedení lieku na trh. Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (medián času do ich vzniku bol 11 dní) od začiatku liečby abakavirom, **aj keď tieto reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby**.

Takmer všetky HSR na abakavir budú zahŕňať horúčku a/alebo vyrážku. Ďalšie prejavy a príznaky, ktoré sa pozorovali ako súčasť HSR na abakavir, sú podrobne popísané v časti 4.8 (Popis vybraných nežiaducich reakcií), zahŕňajú respiračné a gastrointestinálne príznaky. Je dôležité poznamenať, že takéto príznaky **môžu viesť k chybnej diagnóze, pri ktorej sa HSR považuje za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu.** Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a **môžu byť život ohrozujúce**. Po ukončení liečby abakavirom tieto príznaky zvyčajne odznejú.

U pacientov, ktorí ukončili liečbu abakavirom z iných dôvodov, ako sú príznaky HSR, sa tiež zriedkavo vyskytli život ohrozujúce reakcie v priebehu niekoľkých hodín po opätovnom začatí liečby abakavirom (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). U takýchto pacientov sa musí opätovná liečba abakavirom začať v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii lekárska pomoc.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy a telesnú hmotnosť, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Triumequ neboli stanovené u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Triumeq sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s už existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy sa počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby častejšie vyskytujú abnormality funkcie pečene a treba ich sledovať v súlade so štandardnými postupmi. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršovanie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C si prečítajte príslušné súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

Triumeq obsahuje lamivudín, ktorý je účinný voči vírusu hepatitídy B. Abakavir a dolutegravir takýto účinok nemajú. Lamivudín v monoterapii sa zvyčajne nepovažuje za dostatočnú liečbu hepatitídy B, pretože riziko vzniku rezistencie vírusu hepatitídy B je vysoké. Preto je zvyčajne potrebný ďalší antivírusový liek, ak sa Triumeq používa u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B. Je potrebné oboznámiť sa s liečebnými odporúčaniami.

Ak sa liečba Triumeqom ukončí u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B, odporúča sa pravidelné sledovanie funkčných vyšetrení pečene, ako aj markerov replikácie HBV, pretože vysadenie lamivudínu môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy.

Syndróm imunitnej reaktivácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (Combination Antiretroviral Therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako PCP). Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. V súvislosti s imunitnou reaktiváciou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

U niektorých pacientov, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo C, boli na začiatku liečby dolutegravirom pozorované vzostupy biochemických parametrov funkcie pečene zodpovedajúce syndrómu imunitnej reaktivácie. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C sa odporúča sledovanie biochemických parametrov funkcie pečene. (Pozri odsek „Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C“ uvedený vyššie v tejto časti a pozri aj časť 4.8).

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorého sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Kardiovaskulárne udalosti

Hoci dostupné údaje z klinických a observačných štúdií s abakavirom vykazujú nekonzistentné výsledky, niekoľko štúdií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí (najmä infarkt myokardu) u pacientov liečených abakavirom. Preto sa pri predpisovaní Triumequ majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).
Okrem toho sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby k liečebnému režimu obsahujúcemu abakavir v liečbe pacientov s vysokorým kardiovaskulárnych rizikom.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, bisfosfonátov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že Triumeq alebo akýkoľvek iný antiretrovírusový liek nevylieči infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Rezistencia na liečivá

Triumeq sa neodporúča používať u pacientov s rezistenciou na inhibítory integrázy, lebo nie sú dostatočné údaje na odporučenie dávky dolutegraviru pre dospievajúcich, deti a dojčatá s rezistenciou na inhibítory integrázy.

Liekové interakcie

Odporúčaná dávka dolutegraviru má byť prispôsobená, keď sa podáva súbežne s rifampicínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ľubovníkom bodkovaným, etravirínom (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenzom, nevirapínom alebo tipranavirom/ritonavirom (pozri časť 4.5).

Triumeq sa nemá podávať súbežne s antacidmi obsahujúcimi polyvalentné katióny. Triumeq sa odporúča podávať 2 hodiny pred užitím týchto liekov alebo 6 hodín po ich užití (pozri časť 4.5).

Keď sa užívajú s jedlom, Triumeq a výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa môžu užívať súbežne. Ak sa Triumeq podáva nalačno, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa odporúča užívať 2 hodiny po užití Triumequ alebo 6 hodín pred jeho užitím (pozri časť 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrácie metformínu. Pri začatí a po ukončení súbežného podávania dolutegraviru s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia (pozri časť 4.5). Metformín sa eliminuje obličkami, a preto je dôležité kontrolovať funkciu obličiek, keď sa podáva súbežne s dolutegravirom. Táto kombinácia môže zvýšiť riziko vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (štádium 3a, klírens kreatinínu [CrCl] 45 - 59 ml/min) a pri jej podávaní sa odporúča obozretnosť. Má sa dôsledne zvážiť zníženie dávky metformínu.

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Triumeq sa nemá užívať so žiadnymi inými liekmi obsahujúcimi dolutegravir, abakavir, lamivudín alebo emtricitabín s výnimkou prípadu, keď je indikovaná úprava dávky dolutegraviru z dôvodu liekových interakcií (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Triumeq obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Triumeq obsahuje dolutegravir, abakavir a lamivudín, preto sú akékoľvek interakcie zistené pri týchto liečivách podávaných jednotlivo relevantné pre Triumeq. Medzi dolutegravirom, abakavirom a lamivudínom sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné liekové interakcie.

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu

Dolutegravir sa eliminuje hlavne metabolizmom sprostredkovaným uridíndifosfát-glukuronozyltransferázou (UGT)1A1. Dolutegravir je taktiež substrátom UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP). Súbežné podávanie Triumequ a iných liekov, ktoré inhibujú UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 a/alebo P-gp, preto môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Lieky, ktoré indukujú tieto enzýmy alebo transportéry, môžu znižovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru a znižovať terapeutický účinok dolutegraviru (pozri tabuľku 3).

Absorpciu dolutegraviru znižujú niektoré antacidá (pozri tabuľku 3).

Abakavir je metabolizovaný UGT (UGT2B7) a alkoholdehydrogenázou; súbežné podávanie induktorov (napr. rifampicínu, karbamazepínu a fenytoínu) alebo inhibítorov (napr. kyseliny valproovej) enzýmov UGT alebo zlúčenín vylučovaných prostredníctvom alkoholdehydrogenázy môže zmeniť expozíciu abakaviru.

Lamivudín sa vylučuje obličkami. Aktívne vylučovanie lamivudínu obličkami do moču je sprostredkované OCT2 a efluxnými transportérmi MATE1 a MATE2-K (multidrug and toxin extrusion transporter). Preukázalo sa, že trimetoprim (inhibítor týchto liekových transportérov) zvyšuje plazmatické koncentrácie lamivudínu, výsledné zvýšenie však nebolo klinicky významné (pozri tabuľku 3). Dolutegravir je inhibítor OCT2 a MATE1; avšak podľa analýzy údajov naprieč štúdiami boli koncentrácie lamivudínu podobné bez ohľadu na to, či bol alebo nebol súbežne podávaný dolutegravir, čo svedčí o tom, že dolutegravir nemá žiaden vplyv na expozíciu lamivudínu v podmienkach *in vivo*. Lamivudín je tiež substrátom transportéra hepatálneho vychytávania OCT1. Keďže eliminácia lamivudínu pečeňou je menej významnou cestou jeho vylučovania, liekové interakcie spôsobené inhibíciou OCT1 pravdepodobne nie sú klinicky významné.

I keď abakavir a lamivudín sú substrátmi BCRP a P-gp v podmienkach *in vitro*, vzhľadom na vysokú absolútnu biologickú dostupnosť abakaviru a lamivudínu (pozri časť 5.2) nie je pravdepodobné, že inhibítory týchto efluxných transportérov budú mať klinicky významný vplyv na koncentrácie abakaviru alebo lamivudínu.

Vplyv dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu na farmakokinetiku iných liekov

V podmienkach *in vivo* dolutegravir nemal žiaden vplyv na midazolam, skúšobný substrát CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vivo* a/alebo *in vitro* sa neočakáva, že by dolutegravir ovplyvňoval farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi nejakého významného enzýmu alebo transportéra, ako napríklad CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (viac informácií, pozri časť 5.2).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval renálne transportéry OCT2 a MATE1. V podmienkach *in vivo* bol u pacientov pozorovaný 10 - 14 % pokles klírensu kreatinínu (vylúčené množstvo závisí od transportu OCT2 a MATE1). V podmienkach *in vivo* dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OCT2 a/alebo MATE1 (napr. fampridín [známy aj ako dalfampridín], metformín) (pozri tabuľku 3).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval transportéry organických aniónov OAT1 a OAT3, ktoré sú zodpovedné za vychytávanie v obličkách. Na základe nedostatočného účinku na *in vivo* farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je inhibícia OAT1 *in vivo* nepravdepodobná. Inhibícia OAT3 *in vivo* sa nesledovala. Dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OAT3.

V podmienkach *in vitro* sa preukázalo, že abakavir má potenciál inhibovať CYP1A1 a vykazuje obmedzený potenciál inhibovať metabolizmus sprostredkovaný CYP3A4. Abakavir bol inhibítorom MATE1; klinické dôsledky nie sú známe.

V podmienkach *in vitro* lamivudín bol inhibítorom OCT1 a OCT2; klinické dôsledky nie sú známe.

Preukázané a teoretické interakcie s vybranými antiretrovirotikami a s neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi dolutegravirom, abakavirom, lamivudínom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 3 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „C_{max}“, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „Cτ“). Táto tabuľka sa nemá považovať za vyčerpávajúcu, ale reprezentuje sledované liekové skupiny.

Tabuľka 3: Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	**Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)**	**Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania**
Antiretrovírusové lieky		
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (Non-NRTI)		
Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % Cτ ↓ 88 % Etravirín ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy znížil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Odporúčaná dávka dolutegraviru pre pacientov užívajúcich etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy má byť prispôsobená. Odporučenia dávkovania sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % Cτ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % Cτ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % Cτ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru má byť prispôsobená, keď sa podáva súbežne s efavirenzom. Odporučenia dávkovania sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).
Nevirapín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa podobné zníženie expozície, ako sa pozorovalo pri efavirenze, v dôsledku indukcie.)	Súbežné podávanie nevirapínu môže znížiť plazmatickú koncentráciu dolutegraviru v dôsledku indukcie enzýmov a nesledovalo sa. Vplyv nevirapínu na expozíciu dolutegraviru je pravdepodobne podobný alebo menší ako vplyv efavirenzu. Odporúčaná dávka dolutegraviru má byť prispôsobená, keď sa podáva súbežne s nevirapínom. Odporučenia dávkovania sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).
Rilpivirín	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

	Cτ ↑ 22 % Rilpivirín ↔	
Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
Tenofovir Emtricitabín, didanozín, stavudín, zidovudín.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % Cτ ↓ 8 % Tenofovir ↔ Interakcia sa nesledovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky, keď sa Triumeq podáva v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy. Triumeq sa neodporúča používať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi emtricitabín, keďže lamivudín (v Triumequ) aj emtricitabín sú analógmi cytidínu (t.j. riziko intracelulárnych interakcií, (pozri časť 4.4)).
Inhibítory proteázy		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibícia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % Cτ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % Cτ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru má byť prispôsobená, keď sa podáva súbežne s tipranavirom/ritonavirom. Odporučenia dávkovania sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % Cτ ↓ 49 % Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir znižujú koncentrácie dolutegraviru, ale na základe obmedzených údajov to neviedlo k zníženej účinnosti v štúdiách fázy III. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir Lopinavir+ritonavir/ abakavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abakavir AUC ↓ 32 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % Cτ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Iné antivirotiká		
Daklatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nezmenil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru v klinicky významnej miere. Dolutegravir nezmenil plazmatickú koncentráciu daklatasviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Protiinfekčné lieky		
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/abakavir Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Interakcia sa nesledovala Lamivudín: AUC ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibícia transportérov organických katiónov)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Triumequ, pokiaľ pacient nemá poruchu funkcie obličiek (pozri časť 4.2).
Antimykobakteriálne lieky		
Rifampicín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % Cτ ↓ 72 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Dávka dolutegraviru má byť prispôsobená, keď sa podáva súbežne s rifampicínom. Odporučenia dávkovania sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).
Rifabutín	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % Cτ ↓ 30 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Antikonvulzíva		
Karbamazepín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Odporúčaná dávka dolutegraviru má byť prispôsobená, keď sa podáva súbežne s karbamazepínom. Odporučenia dávkovania sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoín/dolutegravir Oxkarbazepín/dolutegravir	Dolutegravir↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne)	Odporúčaná dávka dolutegraviru má byť prispôsobená, keď sa podáva súbežne s týmito induktormi metabolických enzýmov. Odporučenia dávkovania sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).
Antihistaminiká (antagonisty histamínových H2 receptorov)		
Ranitidín	Interakcia sa nesledovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Cimetidín	Interakcia sa nesledovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Cytotoxiká		
Kladribín/lamivudín	Interakcia sa nesledovala. Lamivudín inhibuje *in vitro* intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom.	Súbežné použitie Triumequ s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Opioidy		
Metadón/abakavir (40 až 90 mg jedenkrát denne počas 14 dní/600 mg jednorazová dávka, potom 600 mg dvakrát denne počas 14 dní)	Abakavir: AUC ↔ C_{max} ↓35 % Metadón: CL/F ↑22 %	U väčšiny pacientov pravdepodobne nie je potrebná úprava dávky metadónu; občas môže byť potrebná opätovná titrácia dávky metadónu.

Retinoidy		
Retinoidné zlúčeniny (napr. izotretinoín)	Interakcia sa nesledovala Interakcia je možná vzhľadom na spoločnú cestu eliminácie prostredníctvom alkoholdehydrogenázy (týka sa to abakaviru).	K dispozícii nie sú dostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávky.
Rôzne		
Alkohol		
Etanol/dolutegravir Etanol/lamivudín Etanol/abakavir (0,7 g/kg jednorazová dávka/600 mg jednorazová dávka)	Interakcia sa nesledovala (Inhibícia alkoholdehydrogenázy) Abakavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Sorbitol		
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová 300 mg dávka perorálneho roztoku lamivudínu Lamivudín: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C_{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Triumequ s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.
Blokátory draslíkových kanálov		
Fampridín (známy aj ako dalfampridín)/dolutegravir	Fampridín ↑	Súbežné podávanie dolutegraviru môže zapríčiniť záchvaty kŕčov z dôvodu zvýšenej plazmatickej koncentrácie fampridínu spôsobenej inhibíciou transportéra OCT2; súbežné podávanie sa nesledovalo. Súbežné podávanie fampridínu s Triumeqom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antacidá a výživové doplnky		
Antacidá obsahujúce horčík/hliník/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	Antacidá obsahujúce horčík/hliník sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania Triumequ (minimálne 2 hodiny po užití Triumequ alebo 6 hodín pred jeho užitím).
Výživové doplnky obsahujúce vápnik/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	- Keď sa užívajú s jedlom, Triumeq a výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa môžu užívať súbežne. - Ak sa Triumeq užíva nalačno, takéto výživové doplnky sa majú užívať

Výživové doplnky obsahujúce železo/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	minimálne 2 hodiny po užití Triumequ alebo 6 hodín pred jeho užitím. Uvedené zníženia expozície dolutegraviru boli pozorované, keď sa dolutegravir a tieto výživové doplnky užívali nalačno. Keď sa užívali s jedlom, zmeny expozície po súbežnom užití výživových doplnkov obsahujúcich vápnik alebo železo boli modifikované vplyvom jedla, čo malo za nasledok expozíciu podobnú tej, ktorá sa dosiahla po podávaní dolutegraviru nalačno.
Multivitamíny (obsahujúce vápnik, železo a horčík)/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 %	
Kortikosteroidy		
Prednizón	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % Cτ ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Antidiabetiká		
Metformín/dolutegravir	Metformín ↑ Dolutegravir ↔ Pri súbežnom podávaní dolutegraviru 50 mg jedenkrát denne: Metformín AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Pri súbežnom podávaní dolutegraviru 50 mg dvakrát denne: Metformín AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %	Pri začatí a po ukončení súbežného podávania dolutegraviru s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť úprava dávky metformínu, keď sa podáva súbežne s dolutegravirom, kvôli zvýšenému riziku vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v dôsledku zvýšenej koncentrácie metformínu (pozri časť 4.4).
Rastlinné lieky		
Ľubovník bodkovaný/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne)	Odporúčaná dávka dolutegraviru má byť prispôsobená, keď sa podáva súbežne s ľubovníkom bodkovaným. Odporučenia dávkovania sú uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).
Perorálne kontraceptíva		
Etinylestradiol (EE) a norgestromín (NGMN)/dolutegravir	Účinok dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Účinok dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Dolutegravir nemal žiaden farmakodynamický účinok na luteinizačný hormón (LH), folikuly stimulujúci hormón (FSH) a gestagén. Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s Triumeqom.

Antihypertenzíva		
Riociguát/abakavir	Riociguát ↑ Abakavir inhibuje *in vitro* CYP1A1. Súbežné podanie jednorazovej dávky riociguátu (0,5 mg) pacientom s HIV, ktorí dostávali Triumeq, viedlo približne k trojnásobne vyššej hodnote $AUC_{(0-\infty)}$ riociguátu pri porovnaní s historickými hodnotami $AUC_{(0-\infty)}$ riociguátu hlásenými u zdravých osôb.	Môže byť potrebné znížiť dávku riociguátu. Odporúčania na dávkovanie nájdete v preskripčných informáciách o riociguáte.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o možnom riziku porúch neurálnej trubice v súvislosti s dolutegravirom (zložka Triumequ, pozri nižšie), čo zahŕňa zváženie účinných antikoncepčných opatrení.

Ak žena plánuje tehotenstvo, prínosy a riziká pokračovania v liečbe Triumeqom sa majú s pacientkou prediskutovať.

Gravidita

Skúsenosti u ľudí získané v štúdii zameranej na monitorovanie výsledkov pôrodov v Botswane ukazujú malé zvýšenie výskytu porúch neurálnej trubice; 7 prípadov na 3 591 pôrodov (0,19 %; 95 % IS: 0,09 %, 0,40 %) u matiek, ktoré boli v čase počatia liečené režimami obsahujúcimi dolutegravir, v porovnaní s 21 prípadmi na 19 361 pôrodov (0,11 %; 95 % IS: 0,07 %, 0,17 %) u žien, ktoré boli v čase počatia liečené režimami, ktoré neobsahovali dolutegravir.

Výskyt porúch neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje v rozmedzí 0,5 - 1 prípad na 1 000 živonarodených detí (0,05 - 0,1 %). K poruchám neurálnej trubice väčšinou dochádza počas prvých 4 týždňov embryonálneho vývinu po počatí (približne 6 týždňov po poslednej menštruácii). Ak sa potvrdí tehotenstvo v prvom trimestri počas liečby Triumeqom, s pacientkou sa majú prediskutovať prínosy a riziká pokračovania v liečbe Triumeqom v porovnaní s prechodom na iný antiretrovírusový režim, pričom sa má vziať do úvahy gestačný vek a kritické časové obdobie rozvoja porúch neurálnej trubice.

Analyzované údaje z Antiretroviral Pregnancy Registry (t. j. register, ktorý zahŕňa údaje o expozícii antiretrovirotikám v období tehotenstva na účely hodnotenia potenciálnej teratogenity týchto liekov) nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených chýb u viac ako 600 žien vystavených dolutegraviru počas tehotenstva, ale v súčasnosti nepostačujú na riešenie rizika porúch neurálnej trubice.

V štúdiách reprodukčnej toxicity vykonaných s dolutegravirom na zvieratách neboli zistené žiadne nežiaduce vplyvy na vývin vrátane porúch neurálnej trubice (pozri časť 5.3).

Po expozícii dolutegraviru v druhom a treťom trimestri tehotenstva nevyplynuli z viac ako 1 000 výsledkov žiadne dôkazy o zvýšenom riziku toxicity pre plod/novorodenca. Triumeq sa môže počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva používať v prípade, ak očakávaný prínos liečby pre matku prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

Dolutegravir u ľudí prechádza placentou. U gravidných žien žijúcich s HIV bol medián koncentrácie dolutegraviru v pupočníkovej krvi plodu približne 1,3-krát vyšší v porovnaní s periférnou plazmatickou koncentráciou matky.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o účinkoch dolutegraviru na novorodencov.

Pokiaľ ide o lamivudín, veľké množstvo údajov (viac ako 5 200 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje na malformácie. Malé množstvo údajov (viac ako 1 200 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje na malformácie spôsobené abakavirom.

Abakavir a lamivudín môžu inhibovať replikáciu DNA v bunke a preukázalo sa, že abakavir je karcinogénny u zvieracích modelov (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Mitochondriálna dysfunkcia
V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola hlásená u HIV-negatívnych dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Dolutegravir sa v malom množstve vylučuje do ľudského mlieka (preukázaný medián pomeru medzi koncentráciou dolutegraviru v materskom mlieku a v plazme matky bol 0,033). K dispozícii nie sú dostatočné informácie o účinkoch dolutegraviru na novorodencov/dojčatá.

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov v laktácii. Abakavir sa vylučuje aj do ľudského mlieka.

Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti abakaviru a lamivudínu, keď sa podávajú deťom mladším ako tri mesiace.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden vplyv dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Triumeq nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že počas liečby dolutegravirom boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v súvislosti s dolutegravirom a abakavirom/lamivudínom boli nauzea (12 %), insomnia (7 %), závraty (6 %) a bolesť hlavy (6 %).

Mnohé z nežiaducich reakcií uvedených nižšie v tabuľke sa vyskytujú často (nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, letargia, vyrážka) u pacientov s precitlivenosťou na abakavir. Preto sa u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto príznakov má starostlivo vyhodnotiť prítomnosť tejto precitlivenosti (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých sa nedala vylúčiť precitlivenosť na abakavir, bol veľmi zriedkavo hlásený multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má liečba liekmi obsahujúcimi abakavir natrvalo ukončiť.

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou, ktorá mala súvislosť s liečbou dolutegravirom a abakavirom/lamivudínom, pozorovanou u jednotlivých pacientov, bola reakcia z precitlivenosti, ktorá zahŕňala vyrážku a závažné účinky na pečeň (pozri časť 4.4 a Popis vybraných nežiaducich reakcií v tejto časti).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečivami obsiahnutými v Triumequ a ktoré sa zistili v klinických štúdiách a v rámci skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 4 podľa telesného systému, tried orgánov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Tabuľka 4: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií súvisiacich s kombináciou dolutegravir + abakavir/lamivudín v analýze súhrnných údajov z: klinických štúdií fázy IIb až IIIb alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh; a nežiaduce reakcie na liečbu dolutegravirom, abakavirom a lamivudínom zistené v klinických štúdiách a v rámci skúseností po uvedení lieku na trh, keď sa používali s inými antiretrovirotikami

Frekvencia	**Nežiaduca reakcia**
Poruchy krvi a lymfatického systému:	
Menej časté:	neutropénia[1], anémia[1], trombocytopénia[1]
Veľmi zriedkavé:	čistá aplázia červených krviniek[1]
Poruchy imunitného systému:	
Časté:	precitlivenosť (pozri časť 4.4)
Menej časté:	syndróm imunitnej reaktivácie (pozri časť 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy:	
Časté:	anorexia[1]
Menej časté:	hypertriglyceridémia, hyperglykémia
Veľmi zriedkavé:	laktátová acidóza[1]
Psychické poruchy:	
Veľmi časté:	insomnia
Časté:	nezvyčajné sny, depresia, úzkosť[1], nočné mory, porucha spánku
Menej časté:	samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu (najmä

	u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze), panický záchvat
Zriedkavé:	dokonaná samovražda (najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze)
Poruchy nervového systému:	
Veľmi časté:	bolesť hlavy
Časté:	závraty, somnolencia, letargia[1]
Veľmi zriedkavé:	periférna neuropatia[1], parestézia[1]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	
Časté:	kašeľ[1], nosové príznaky[1]
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	
Veľmi časté:	nauzea, hnačka
Časté:	vracanie, flatulencia, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, abdominálna distenzia, brušný diskomfort, gastroezofágová refluxová choroba, dyspepsia
Zriedkavé:	pankreatitída[1]
Poruchy pečene a žlčových ciest:	
Časté:	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo hladiny aspartátaminotransferázy (AST)
Menej časté:	hepatitída
Zriedkavé:	akútne zlyhanie pečene[1], zvýšená hladina bilirubínu[2]
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	
Časté:	vyrážka, pruritus, alopécia[1]
Veľmi zriedkavé:	multiformný erytém[1], Stevensov-Johnsonov syndróm[1], toxická epidermálna nekrolýza[1]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	
Časté:	artralgia[1], svalové poruchy[1] (vrátane myalgie[1])
Zriedkavé:	rabdomyolýza[1]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	
Veľmi časté:	únava
Časté:	asténia, horúčka[1], malátnosť[1]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	
Časté:	zvýšenie hladiny CK, zvýšenie telesnej hmotnosti
Zriedkavé:	zvýšenie hladiny amylázy[1]
[1]Táto nežiaduca reakcia sa zistila v klinických štúdiách alebo v rámci skúseností po uvedení dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu na trh, keď sa používali s inými antiretrovirotikami, alebo v rámci skúseností po uvedení Triumequ na trh. [2]V kombinácii so zvýšenými hladinami transamináz.	

<u>Popis vybraných nežiaducich reakcií</u>

Reakcie z precitlivenosti

Abakavir aj dolutegravir sa spájajú s rizikom reakcií z precitlivenosti (HSR), ktoré sa častejšie pozorovali pri abakavire. Pri reakcii z precitlivenosti pozorovanej pri každom z týchto liečiv (popísaná nižšie) sa vyskytujú niektoré rovnaké prejavy ako horúčka a/alebo vyrážka s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. Čas do vzniku reakcií súvisiacich s abakavirom aj s dolutegravirom bol typicky 10 - 14 dní, aj keď reakcie na abakavir sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Ak z klinického hľadiska nie je možné vylúčiť HSR, liečba Triumeqom sa musí bezodkladne ukončiť a liečba Triumeqom alebo akýmikoľvek inými liekmi obsahujúcimi abakavir alebo dolutegravir sa už nikdy nesmie opätovne začať. Ďalšie podrobnosti o liečbe pacienta v prípade suspektnej HSR na Triumeq si pozrite v časti 4.4.

Precitlivenosť na dolutegravir
Príznaky zahŕňali vyrážku, konštitučné príznaky a niekedy poruchu funkcie orgánov vrátane závažných reakcií pečene.

Precitlivenosť na abakavir
Prejavy a príznaky tejto HSR sú popísané nižšie. Identifikované boli buď v klinických štúdiách, alebo v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tie, ktoré boli hlásené aspoň u 10 % pacientov s reakciou z precitlivenosti, sú uvedené tučným písmom.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých vznikne reakcia z precitlivenosti, sa ako súčasť syndrómu objaví horúčka a/alebo vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez vyrážky alebo horúčky. Ďalšie kľúčové príznaky zahŕňajú gastrointestinálne, respiračné alebo konštitučné príznaky, ako napríklad letargiu a malátnosť.

Koža	**Vyrážka** (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna)
Gastrointestinálny trakt	**Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha**, ulcerácie v ústnej dutine
Dýchacia sústava	**Dyspnoe, kašeľ**, bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
Rôzne	**Horúčka, letargia, malátnosť**, edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
Nervový systém/Psychika	**Bolesť hlavy**, parestézia
Krv a lymfatický systém	Lymfopénia
Pečeň/pankreas	**Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene,** hepatitída, zlyhanie pečene
Kostrová a svalová sústava	**Myalgia**, zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy
Obličky a močové cesty	Zvýšená hladina kreatinínu, zlyhanie obličiek

Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch boli smrteľné.

Opätovné začatie liečby abakavirom po HSR na abakavir má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť. Podobné reakcie sa po opätovnom začatí liečby abakavirom občas vyskytli aj u pacientov, ktorí mali pred pozastavením liečby abakavirom iba jeden kľúčový príznak precitlivenosti (pozri vyššie); a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po opätovnom začatí liečby abakavirom pozorovali aj u pacientov, ktorí predtým nemali žiadne príznaky HSR (t.j. u pacientov, o ktorých sa predtým usúdilo, že tolerujú abakavir).

Metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Osteonekróza
Hlásené boli prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia výskytu osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktivácie
U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Hlásené boli aj autoimunitné poruchy (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

V priebehu prvého týždňa liečby dolutegravirom došlo k zvýšeniam hladiny kreatinínu v sére, ktoré zostali stabilné počas 96 týždňov. V štúdii SINGLE sa po 96 týždňoch liečby pozorovala priemerná zmena oproti východiskovej hodnote o 12,6 µmol/l. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné, pretože neodrážajú zmenu v rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Pri liečbe dolutegravirom boli hlásené aj asymptomatické vzostupy hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) hlavne v súvislosti s telesnou námahou.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B alebo C

Do štúdií fázy III s dolutegravirom mohli byť zaradení pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C, pokiaľ ich východiskové hodnoty biochemických vyšetrení funkcie pečene neprekračovali 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN). Bezpečnostný profil u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C bol celkovo podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo C, hoci výskyt abnormalít AST a ALT bol vyšší v podskupine pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C vo všetkých liečebných skupinách.

Pediatrická populácia

Na základe údajov zo štúdie IMPAACT 2019 u 57 detí infikovaných HIV-1 (vo veku menej ako 12 rokov a vážiacich najmenej 6 kg), ktoré dostali odporúčané dávky Triumequ filmom obalených tabliet alebo dispergovateľných tabliet, neboli žiadne ďalšie problémy v bezpečnosti okrem tých, ktoré sa pozorovali v dospelej populácii.

Na základe dostupných údajov o dolutegravire podávanom v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu dojčiat, detí a dospievajúcich neboli identifikované žiadne ďalšie problémy v bezpečnosti okrem tých, ktoré sa pozorovali v populácii dospelých.

Jednozložkové lieky obsahujúce abakavir a lamivudín sa skúmali samostatne a ako kombinácia dvoch nukleozidových analógov tvoriaca základný režim v kombinovanej antiretrovírusovej liečbe HIV-infikovaných pediatrických pacientov, ktorí boli bez predchádzajúcej ART a po predchádzajúcej ART (dostupné údaje o použití abakaviru a lamivudínu u dojčiat mladších ako 3 mesiace sú obmedzené). Nezistili sa žiadne ďalšie typy nežiaducich reakcií okrem tých, ktoré sú charakteristické pre populáciu dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Po akútnom predávkovaní dolutegravirom, abakavirom alebo lamivudínom sa nezistili žiadne špecifické príznaky alebo prejavy okrem tých, ktoré sú uvedené ako nežiaduce reakcie.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii. K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania Triumeqom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním. Keďže lamivudín sa dá odstrániť dialýzou, pri liečbe predávkovania sa môže použiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa jej použitie nesledovalo. Nie je známe, či sa abakavir dá odstrániť peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou. Keďže dolutegravir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že by sa významne odstraňoval dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu infekcie HIV, kombinácie. ATC kód: J05AR13

Mechanizmus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovírusovej kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Abakavir a lamivudín sú silné selektívne inhibítory HIV-1 a HIV-2. Abakavir aj lamivudín sú metabolizované postupne intracelulárnymi kinázami na zodpovedajúce 5′-trifosfáty (TP), ktoré sú aktívnymi látkami s predĺženými intracelulárnymi polčasmi, čo podporuje podávanie dávky jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Lamivudín-TP (analóg cytidínu) a karbovir-TP (aktívna trifosfátová forma abakaviru, analóg guanozínu) sú substrátmi a kompetitívnymi inhibítormi reverznej transkriptázy (RT) HIV. Hlavná antivírusová aktivita týchto liečiv však spočíva v inkorporácii ich monofosfátovej formy do reťazca vírusovej DNA, čo vedie k ukončeniu tohto reťazca. Trifosfátové formy abakaviru a lamivudínu vykazujú významne menšiu afinitu k DNA-polymerázam hostiteľskej bunky.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v podmienkach in vitro
Dolutegravir, abakavir a lamivudín preukázateľne inhibujú replikáciu laboratórnych kmeňov a klinických izolátov HIV v niekoľkých bunkových typoch vrátane transformovaných T-bunkových línií, linií odvodených od monocytov/makrofágov a primárnych kultúr aktivovaných mononukleárnych buniek periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) a monocytov/makrofágov. Koncentrácia liečiva potrebná na ovplyvnenie replikácie vírusu o 50 % (IC_{50} - polovičná maximálna inhibičná koncentrácia) sa líšila v závislosti od vírusu a typu hostiteľskej bunky.

Hodnota IC_{50} dolutegraviru v rôznych laboratórnych kmeňoch pri použití PBMC bola 0,5 nmol/l a pri použití MT-4 buniek sa pohybovala v rozmedzí od 0,7 do 2 nmol/l. Podobné hodnoty IC_{50} sa pozorovali pre klinické izoláty bez akéhokoľvek významného rozdielu medzi podtypmi; v paneli 24 HIV-1 izolátov podtypov (clades) A, B, C, D, E, F a G a skupiny O bola priemerná hodnota IC_{50}

0,2 nmol/l (rozmedzie 0,02 - 2,14). Priemerná hodnota IC_{50} pre 3 HIV-2 izoláty bola 0,18 nmol/l (rozmedzie 0,09 - 0,61).

Priemerná hodnota IC_{50} abakaviru proti laboratórnym kmeňom HIV-1IIIB a HIV-1HXB2 sa pohybovala v rozmedzí od 1,4 do 5,8 µmol/l. Medián alebo priemer hodnôt IC_{50} lamivudínu proti laboratórnym kmeňom HIV-1 sa pohyboval v rozmedzí od 0,007 do 2,3 µmol/l. Priemerná hodnota IC_{50} proti laboratórnym kmeňom HIV-2 (LAV2 a EHO) sa pohybovala v rozmedzí od 1,57 do 7,5 µmol/l pri abakavire a od 0,16 do 0,51 µmol/l pri lamivudíne.

Hodnoty IC_{50} abakaviru proti podtypom HIV-1 skupiny M (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,002 do 1,179 µmol/l, proti podtypom skupiny O od 0,022 do 1,21 µmol/l a proti izolátom HIV-2 od 0,024 do 0,49 µmol/l. Hodnoty IC_{50} lamivudínu proti podtypom HIV-1 (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,001 do 0,170 µmol/l, proti podtypom skupiny O od 0,030 do 0,160 µmol/l a proti izolátom HIV-2 od 0,002 do 0,120 µmol/l v mononukleárnych bunkách periférnej krvi.

Izoláty HIV-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; a podtyp C alebo CRF_AC, n = 13) získané od 37 neliečených pacientov v Afrike a Ázii boli citlivé na abakavir (násobné zmeny hodnoty IC_{50} < 2,5) a na lamivudín (násobné zmeny hodnoty IC_{50} < 3,0), okrem dvoch izolátov CRF02_AG s násobnými zmenami rovnajúcimi sa 2,9 a 3,4 pri abakavire. Izoláty zo skupiny O získané od pacientov bez predchádzajúcej antivírusovej liečby, pri ktorých sa testovala účinnosť lamivudínu, boli vysoko citlivé.

Kombinácia abakaviru a lamivudínu vykazovala v bunkovej kultúre antivírusovú aktivitu proti izolátom non-B podtypu a izolátom HIV-2, ktorá bola ekvivalentná ako antivírusová aktivita proti izolátom podtypu B.

Antivírusová aktivita pri kombinácii s inými antivirotikami
V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri dolutegravire a iných testovaných antiretrovirotikách (testované látky: stavudín, abakavir, efavirenz, nevirapín, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok a raltegravir). Okrem toho ani ribavirín nemal žiaden zjavný vplyv na účinok dolutegraviru.

Antivírusová aktivita abakaviru v bunkovej kultúre nebola antagonizovaná, keď sa podával v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom, zalcitabínom alebo zidovudínom, s nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (NNRTI) nevirapínom alebo s inhibítorom proteázy (PI) amprenavirom.

V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri lamivudíne a iných antiretrovirotikách (testované látky: abakavir, didanozín, nevirapín, zalcitabín a zidovudín).

Vplyv ľudského séra
V 100 % ľudskom sére bol priemerný posun v účinnosti dolutegraviru 75-násobný, čo viedlo k hodnote IC_{90} upravenej vzhľadom na bielkoviny rovnajúcej sa 0,064 ug/ml. Štúdie skúmajúce väzbu na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa pri terapeutických koncentráciách viaže na ľudské plazmatické bielkoviny len v malej až strednej miere (približne zo 49 %). Lamivudín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok a obmedzenú väzbu na plazmatické bielkoviny (menšiu ako 36 %).

Rezistencia

Rezistencia v podmienkach in vitro: *(dolutegravir)*
Na sledovanie vývoja rezistencie v podmienkach *in vitro* sa používa sériové pasážovanie. Pri použití laboratórneho kmeňa HIVIII počas pasážovania trvajúceho 112 dní sa vyselektované mutácie objavovali pomaly, so substitúciami na pozíciách S153Y a F. Tieto mutácie neboli vyselektované u pacientov liečených dolutegravirom v klinických štúdiách. Pri použití kmeňa NL432 boli vyselektované mutácie E92Q (násobná zmena 3) a G193E (násobná zmena 3). Tieto mutácie boli vyselektované u pacientov s už existujúcou rezistenciou na raltegravir, ktorí boli následne liečení dolutegravirom (sú uvedené ako sekundárne mutácie súvisiace s dolutegravirom).

V ďalších selekčných experimentoch s použitím klinických izolátov podtypu B sa pozorovala mutácia R263K vo všetkých piatich izolátoch (po 20 týždňoch a neskôr). V izolátoch podtypu C (n = 2) a podtypu A/G (n = 2) bola vyselektovaná substitúcia v integráze R263K v jednom izoláte a G118R v dvoch izolátoch. V programe klinických štúdií s osobami po predchádzajúcej ART a bez predchádzajúcej liečby INI bola substitúcia R263K hlásená u dvoch individuálnych pacientov s podtypom B a podtypom C, ale bez vplyvu na citlivosť na dolutegravir v podmienkach *in vitro*. Substitúcia G118R znižuje citlivosť na dolutegravir pri miestne cielených mutantoch (t.j. pri mutantoch vytvorených metódami miestne cielenej mutagenézy) (násobná zmena 10), ale nezistila sa u pacientov liečených dolutegravirom v programe klinických štúdií fázy III.

Primárne mutácie súvisiace s raltegravirom/elvitegravirom (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) neovplyvňujú citlivosť na dolutegravir v podmienkach *in vitro*, keď sú prítomné ako jednotlivé mutácie. Keď sa mutácie uvádzané ako sekundárne mutácie súvisiace s inhibítormi integrázy (súvisiace s raltegravirom/elvitegravirom) pridajú k týmto primárnym mutáciám (s výnimkou mutácií na pozícii Q148) v experimentoch s miestne cielenými mutantmi, citlivosť na dolutegravir zostáva na úrovni alebo blízko úrovne dosiahnutej pri divokom type vírusu. V prípade vírusov prechovávajúcich mutácie Q148 sa pozoruje zvyšujúca sa násobná zmena hodnoty IC_{50} dolutegraviru pri zvyšujúcom sa počte sekundárnych mutácií. Vplyv mutácií vznikajúcich na pozícii Q148 (H/R/K) bol rovnaký aj v *in vitro* experimentoch s pasážovaním s miestne cielenými mutantmi. V sériovom pasážovaní s miestne cielenými mutantmi vytvorenými s použitím kmeňa NL432, ktoré prechovávali mutáciu N155H alebo E92Q, sa nepozorovala žiadna ďalšia selekcia rezistencie (násobná zmena okolo 1 zostala nezmenená). Naopak, keď sa sériové pasážovanie začalo s mutantmi prechovávajúcimi mutáciu Q148H (násobná zmena 1), kumulovali sa rôzne sekundárne mutácie súvisiace s raltegravirom s následným zvýšením násobnej zmeny na hodnoty > 10.
Klinicky relevantná fenotypová hraničná hodnota (násobná zmena v porovnaní s divokým typom vírusu) sa nestanovila; genotypová rezistencia bola lepším predpovedným faktorom výsledku.

Sedemstopäť izolátov rezistentných na raltegravir získaných od pacientov predtým liečených raltegravirom bolo analyzovaných na citlivosť na dolutegravir. Dolutegravir má < 10-násobnú zmenu hodnoty IC_{50} proti 94 % zo 705 klinických izolátov.

Rezistencia v podmienkach in vivo: (dolutegravir)
U predtým neliečených pacientov, ktorým bol podávaný dolutegravir + 2 NRTI v štúdiách fázy IIb a fázy III, sa nepozoroval žiadny vývoj rezistencie na inhibítory integrázy ani na NRTI (n = 876, sledovanie trvajúce 48 - 96 týždňov).

U pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu predchádzajúcich terapií, ale ktorí predtým neboli liečení inhibítorom integrázy (štúdia SAILING), sa pozorovali substitúcie súvisiace s inhibítormi integrázy u 4/354 pacientov (sledovanie trvajúce 48 týždňov) liečených dolutegravirom, ktorý sa podával v kombinácii so základným režimom (backround regimen, BR) zvoleným skúšajúcim lekárom. Dve z týchto štyroch osôb mali jedinečnú substitúciu v integráze R263K, s maximálnou násobnou zmenou 1,93, jedna osoba mala polymorfnú substitúciu v integráze V151V/I, s maximálnou násobnou zmenou 0,92, a jedna osoba mala už existujúce mutácie v integráze a predpokladá sa, že predtým bola liečená inhibítorom integrázy alebo bola infikovaná vírusom rezistentným na inhibítory integrázy prostredníctvom prenosu vírusu. Mutácia R263K bola vyselektovaná aj v podmienkach *in vitro* (pozri vyššie).

Rezistencia v podmienkach in vitro a in vivo: (abakavir a lamivudín)
Izoláty HIV-1 rezistentné na abakavir boli vyselektované v podmienkach *in vitro* a *in vivo* a vyznačujú sa špecifickými genotypovými zmenami v oblasti kodónov RT (kodóny M184V, K65R, L74V a Y115F). V podmienkach *in vitro* bola mutácia M184V vyselektovaná ako prvá a viedla asi k 2-násobnému zvýšeniu hodnoty IC_{50} abakaviru, čo je pod klinickou hraničnou hodnotou rovnajúcou sa 4,5-násobnej zmene hodnoty IC_{50} abakaviru. Kontinuálne pasážovanie pri zvyšujúcich sa koncentráciách liečiva viedlo k selekcii dvojitých RT mutantov 65R/184V a 74V/184V alebo trojitého RT mutantu 74V/115Y/184V. Dve mutácie spôsobili 7- až 8-násobnú zmenu v citlivosti na abakavir a boli potrebné kombinácie troch mutácií, aby spôsobili viac ako 8-násobnú zmenu v citlivosti.

Rezistencia HIV-1 na lamivudín je podmienená vznikom zmeny aminokyseliny M184I alebo M184V v blízkosti aktívneho miesta vírusovej RT. Variant týchto aminokyselín vzniká tak v podmienkach *in vitro*, ako aj u pacientov infikovaných HIV-1 liečených antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou lamivudín. Mutanty M184V vykazujú významne zníženú citlivosť na lamivudín a znižujú schopnosť vírusu replikovať sa v podmienkach *in vitro*. Mutant M184V je spájaný asi s 2-násobným zvýšením rezistencie na abakavir, ale nespôsobuje klinickú rezistenciu na abakavir.

Izoláty rezistentné na abakavir môžu tiež vykazovať zníženú citlivosť na lamivudín. Preukázalo sa, že vírusy so substitúciou K65R v kombinácii so substitúciou M184V/I alebo bez nej a vírusy so substitúciou L74V plus substitúciou M184V/I majú zníženú citlivosť na kombináciu abakavir/lamivudín.

Skrížená rezistencia medzi dolutegravirom alebo abakavirom alebo lamivudínom a antiretrovirotikami z iných skupín, napr. PI alebo NNRTI, je nepravdepodobná.

Účinky na elektrokardiogram

Pri dávkach dolutegraviru približne 3-násobne prekračujúcich klinickú dávku sa nepozorovali významné účinky na QTc interval. S abakavirom ani s lamivudínom sa podobné štúdie nevykonali.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Triumequ u HIV-infikovaných osôb bez predchádzajúcej liečby je založená na analýzach údajov z niekoľkých klinických skúšaní. Analýzy zahŕňali dve randomizované, medzinárodné, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované klinické skúšania SINGLE (ING114467) a SPRING-2 (ING113086), medzinárodné, otvorené, aktívnym komparátorom kontrolované klinické skúšanie FLAMINGO (ING114915) a randomizovanú, otvorenú, aktívnym komparátorom kontrolovanú, multicentrickú štúdiu noninferiority ARIA (ING117172).

Štúdia STRIIVING (201147) bola randomizovaná, otvorená, aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia noninferiority overujúca zmenu liečby („switch“) u osôb, ktoré dosiahli virologickú supresiu a ktoré v anamnéze nemali zdokumentovanú rezistenciu na niektorú liekovú skupinu.

V SINGLE bolo 833 pacientov liečených dolutegravirom 50 mg filmom obalenými tabletami jedenkrát denne plus fixnou dávkou abakaviru-lamivudínu (DTG + ABC/3TC), alebo fixnou dávkou efavirenzu-tenofoviru-emtricitabínu (EFV/TDF/FTC). Na začiatku štúdie bol medián veku pacientov 35 rokov, 16 % bolo žien, 32 % bolo inej ako belošskej rasy, 7 % malo súbežnú infekciu vírusom hepatitídy C a 4 % mali infekciu HIV v štádiu C podľa CDC, tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné. Výsledky v 48. týždni (vrátane výsledkov podľa kľúčových východiskových kovariantov) sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Virologické výsledky randomizovanej liečby v 48. týždni v štúdii SINGLE („snapshot“ algoritmus)

	48. týždeň	
	DTG 50 mg + ABC/3TC jedenkrát denne N = 414	**EFV/TDF/FTC jedenkrát denne N = 419**
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	88 %	81 %
Rozdiel medzi liečbami*	7,4 % (95 % IS: 2,5 %, 12,3 %)	
Neprítomnosť virologickej odpovede†	5 %	6 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	7 %	13 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	2 %	10 %
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov§	5 %	3 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdii	0	< 1 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa východiskových kovariantov		
Východisková plazmatická vírusová záťaž (kópie/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100 000 > 100 000	253 / 280 (90 %) 111 / 134 (83 %)	238 / 288 (83 %) 100 / 131 (76 %)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm^3)		
< 200 200 až < 350 ≥ 350	45 / 57 (79 %) 143 / 163 (88 %) 176 / 194 (91 %)	48 / 62 (77 %) 126 / 159 (79 %) 164 / 198 (83 %)
Pohlavie		
Mužské Ženské	307 / 347 (88 %) 57 / 67 (85 %)	291 / 356 (82 %) 47 / 63 (75 %)
Rasa		
Belošská Afroamerický/africký pôvod/iné	255 / 284 (90 %) 109 / 130 (84 %)	238 /285 (84 %) 99 / 133 (74 %)

	48. týždeň	
	DTG 50 mg + ABC/3TC jedenkrát denne N = 414	**EFV/TDF/FTC jedenkrát denne N = 419**
Vek (roky)		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.
† Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu pred 48. týždňom kvôli nedostatočnej účinnosti alebo strate účinnosti a osoby, ktoré mali ≥ 50 kópií v 48. týždni.
‡ Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti v čase kedykoľvek od 1. dňa až do analýzy v 48. týždni, ak to spôsobilo chýbajúce virologické údaje počas liečby v období hodnotenom v tejto analýze.
§ Zahŕňa dôvody, ako napríklad odvolanie súhlasu s účasťou na štúdii, „stratený“ zo sledovania, presťahovanie sa, odchýlka od protokolu.
Poznámky: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudín 300 mg vo forme Kivexy/Epzicomu s fixnou kombinovanou dávkou (fixed dose combination, FDC)
EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir dizoproxyl 245 mg, emtricitabín 200 mg vo forme Atriply s FDC.

V primárnej analýze vykonanej v 48. týždni bolo percento pacientov, ktorí dosiahli virologickú supresiu, v skupine s dolutegravirom + ABC/3TC vyššie ako v skupine s EFV/TDF/FTC, p = 0,003, rovnaký rozdiel medzi liečbami sa pozoroval u osôb stratifikovaných podľa východiskovej hladiny HIV RNA (< alebo > 100 000 kópií/ml). Medián času do dosiahnutia vírusovej supresie bol kratší pri ABC/3TC + DTG (28 v porovnaní s 84 dňami, p < 0,0001). Upravená priemerná zmena počtu CD4+ T buniek oproti východiskovému počtu bola 267 buniek/mm^3 v porovnaní s 208 bunkami/mm^3, v uvedenom poradí (p < 0,001). Čas do dosiahnutia vírusovej supresie aj zmena oproti východiskovým analýzam boli vopred špecifikované a upravené vzhľadom na multiplicitu. V 96. týždni dosiahlo odpoveď na liečbu 80 % v porovnaní so 72 %, v uvedenom poradí. Rozdiel v tomto cieľovom ukazovateľovi zostal štatisticky významný (p = 0,006). Štatisticky vyšší výskyt odpovede na liečbu v skupine s DTG+ABC/3TC bol podmienený vyšším výskytom predčasného ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí v skupine s EFV/TDF/FTC, bez ohľadu na stratifikáciu podľa vírusovej záťaže. Celkový rozdiel medzi liečbami zistený v 96. týždni sa vzťahoval na pacientov s vysokou aj s nízkou východiskovou vírusovou záťažou. V 144. týždni v otvorenej fáze štúdie SINGLE bola virologická supresia zachovaná, pričom v skupine s DTG + ABC/3TC (71 %) bola superiórna oproti skupine s EFV/TDF/FTC (63 %) a rozdiel medzi liečbami bol 8,3 % (2,0; 14,6).

V SPRING-2 bolo 822 pacientov liečených buď dolutegravirom 50 mg filmom obalenými tabletami jedenkrát denne, alebo raltegravirom v dávke 400 mg dvakrát denne (zaslepená liečba), pričom obidva sa podávali s otvorenou liečbou fixnou dávkou ABC/3TC (asi 40 %), alebo TDF/FTC (asi 60 %). Východiskové demografické charakteristiky a výsledky sú zhrnuté v tabuľke 6. Dolutegravir bol noninferiórny oproti raltegraviru, a to aj v podskupine pacientov liečených abakavirom/lamivudínom ako základným režimom.

Tabuľka 6: Demografické charakteristiky a virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdii SPRING-2 („snapshot“ algoritmus)

	DTG 50 mg jedenkrát denne + 2 NRTI N = 411	**RAL 400 mg dvakrát denne + 2 NRTI N = 411**
Demografické charakteristiky		
Medián veku (roky)	37	35
Ženy	15 %	14 %
Iná ako belošská rasa	16 %	14 %
Hepatitída B a/alebo C	13 %	11 %
Štádium C podľa CDC	2 %	2 %
ABC/3TC ako základný režim	41 %	40 %
Výsledky účinnosti v 48. týždni		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	88 %	85 %
Rozdiel medzi liečbami*	2,5 % (95 % IS: -2,2 %, 7,1 %)	
Neprítomnosť virologickej odpovede†	5 %	8 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	7 %	7 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	2 %	1 %
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov§	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml u pacientov liečených ABC/3TC	86 %	87 %
Výsledky účinnosti v 96. týždni		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	81 %	76 %
Rozdiel medzi liečbami*	4,5 % (95 % IS: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml u pacientov liečených ABC/3TC	74 %	76 %

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.
† Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu pred 48. týždňom kvôli nedostatočnej účinnosti alebo strate účinnosti a osoby, ktoré mali ≥ 50 kópií v 48. týždni.
‡ Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti v čase kedykoľvek od 1. dňa až do analýzy v 48. týždni, ak to spôsobilo chýbajúce virologické údaje počas liečby v období hodnotenom v tejto analýze.
§ Zahŕňa dôvody, ako napríklad odchýlka od protokolu, „stratený“ zo sledovania a odvolanie súhlasu s účasťou na štúdii.
Poznámky: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.

V FLAMINGO bolo 485 pacientov liečených dolutegravirom 50 mg filmom obalenými tabletami jedenkrát denne, alebo darunavirom/ritonavirom (DRV/r) 800 mg/100 mg jedenkrát denne, pričom obidva sa podávali s ABC/3TC (asi 33 %), alebo s TDF/FTC (asi 67 %). Všetky lieky sa podávali v rámci otvorenej liečby. Hlavné demografické charakteristiky a výsledky sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Demografické charakteristiky a virologické výsledky randomizovanej liečby v 48. týždni v štúdii FLAMINGO („snapshot“ algoritmus)

	DTG 50 mg jedenkrát denne + 2 NRTI N = 242	**DRV+RTV 800 mg + 100 mg jedenkrát denne + 2 NRTI N = 242**
Demografické charakteristiky		
Medián veku (roky)	34	34
Ženy	13 %	17 %
Iná ako belošská rasa	28 %	27 %
Hepatitída B a/alebo C	11 %	8 %
Štádium C podľa CDC	4 %	2 %
ABC/3TC ako základný režim	33 %	33 %
Výsledky účinnosti v 48. týždni		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	90 %	83 %
Rozdiel medzi liečbami*	7,1 % (95 % IS: 0,9 %, 13,2 %)	
Neprítomnosť virologickej odpovede†	6 %	7 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	4 %	10 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	1 %	4 %
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov§	2 %	5 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdii	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml u pacientov liečených ABC/3TC	90 %	85 %
Medián času do dosiahnutia vírusovej supresie**	28 dní	85 dní

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory, p = 0,025.
† Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu pred 48. týždňom kvôli nedostatočnej účinnosti alebo strate účinnosti a osoby, ktoré mali ≥ 50 kópií v 48. týždni.
‡ Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti v čase kedykoľvek od 1. dňa až do analýzy v 48. týždni, ak to spôsobilo chýbajúce virologické údaje počas liečby v období hodnotenom v tejto analýze.
§ Zahŕňa dôvody, ako napríklad odvolanie súhlasu s účasťou na štúdii, „stratený“ zo sledovania, odchýlka od protokolu.
** p < 0,001.
Poznámky: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.

V 96. týždni bola virologická supresia v skupine s dolutegravirom (80 %) superiórna oproti skupine s DRV/r (68 %) (upravený rozdiel medzi liečbami [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % IS: [4,7; 20,2]). Výskyt odpovede na liečbu v 96. týždni bol 82 % pri DTG+ABC/3TC a 75 % pri DRV/r+ABC/3TC.

V ARIA (NG117172), čo bola randomizovaná, otvorená, aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia noninferiority s paralelným usporiadaním skupín, bolo 499 dospelých žien, ktoré boli infikované HIV-1 a predtým nepodstúpili ART, randomizovaných 1:1 na podávanie buď DTG/ABC/3TC FDC filmom obalených tabliet 50 mg/600 mg/300 mg, alebo atazanaviru 300 mg plus ritonaviru 100 mg plus tenofovir dizoproxylu/emtricitabínu 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), pričom všetky lieky sa podávali jedenkrát denne.

Tabuľka 8: Demografické charakteristiky a virologické výsledky randomizovanej liečby v 48. týždni v štúdii ARIA („snapshot“ algoritmus)

	DTG/ABC/3TC FDC N = 248	**ATV+RTV+TDF/FTC FDC N = 247**
Demografické charakteristiky		
Medián veku (roky)	37	37
Ženy	100 %	100 %
Iná ako belošská rasa	54 %	57 %
Hepatitída B a/alebo C	6 %	9 %
Štádium C podľa CDC	4 %	4 %
Výsledky účinnosti v 48. týždni		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	82 %	71 %
Rozdiel medzi liečbami	10,5 (3,1 % až 17,8 %) [p = 0,005].	
Virologické zlyhanie	6 %	14 %
Dôvody		
Výsledky v hodnotenom období neboli pod prahovou hodnotou 50 kópií/ml	2 %	6 %
Ukončenie liečby kvôli nedostatočnej účinnosti	2 %	< 1 %
Ukončenie liečby z iného dôvodu v čase, keď výsledky neboli pod prahovou hodnotou	3 %	7 %
Žiadne virologické údaje	12 %	15 %
Ukončenie liečby z dôvodu AE alebo smrti	4 %	7 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov	6 %	6 %
Chýbajúce údaje počas hodnoteného obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdii	2 %	2 %
AE = nežiaduca udalosť (adverse event). HIV-1 - vírus ľudskej imunodeficiencie typu 1 DTG/ABC/3TC FDC - fixná kombinácia abakavir/dolutegravir/lamivudín ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atazanavir plus ritonavir plus fixná kombinácia tenofovir dizoproxyl/emtricitabín		

STRIIVING (201147) je 48-týždňová, randomizovaná, otvorená, aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická štúdia noninferiority u pacientov, u ktorých nedošlo k zlyhaniu žiadnej predchádzajúcej liečby a ktorí nemali zdokumentovanú rezistenciu na niektorú liekovú skupinu. Osobám, ktoré dosiahli virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml), bolo náhodne pridelené (1:1) buď pokračovanie v ich vtedajšom ART režime (2 NRTI plus buď PI, NNRTI, alebo INI), alebo zmena liečby na ABC/DTG/3TC FDC filmom obalených tabliet jedenkrát denne (skorá zmena liečby). Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B bola jedným z hlavných kritérií vylúčenia z účasti na štúdii.

Pacientmi boli hlavne belosi (66 %) alebo černosi (28 %) mužského pohlavia (87 %). Hlavnou cestou predchádzajúceho prenosu vírusu bol homosexuálny (73 %) alebo heterosexuálny (29 %) styk. Percentuálny podiel osôb so sérologickou pozitivitou HCV bol 7 %. Medián času od začatia prvej ART bol približne 4,5 roka.

Tabuľka 9: Výsledky randomizovanej liečby v štúdii STRIIVING („snapshot“ algoritmus)

Výsledky štúdie (plazmatická HIV-1 RNA <50 kópií/ml) v 24. týždni a 48. týždni – „snapshot“ analýza (ITT-E populácia)				
	ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)	**Vtedajšia ART N = 278 n (%)**	**Skorá zmena liečby na ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)**	**Neskorá zmena liečby na ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%)**
Obdobie hodnotenia výsledkov	**Od 1. dňa do 24. týždňa**	**Od 1. dňa do 24. týždňa**	**Od 1. dňa do 48. týždňa**	**Od 24. týždňa do 48. týždňa**
Virologický úspech	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologické zlyhanie	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Dôvody				
Výsledky v hodnotenom období neboli pod prahovou hodnotou	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Žiadne virologické údaje	14 %	10 %	17 %	7 %
Ukončenie liečby z dôvodu AE alebo smrti	4 %	0 %	4 %	2 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov	9 %	10 %	12 %	3 %
Chýbajúce údaje počas hodnoteného obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdii	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = fixná kombinácia abakavir/dolutegravir/lamivudín; AE = nežiaduca udalosť; ART = antiretrovírusová liečba; HIV-1 = vírus ľudskej imunodeficiencie typu 1; ITT-E = všetci randomizovaní pacienti, ktorí boli vystavení skúšanej liečbe.				

V 24. týždni bola virologická supresia (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v skupine s ABC/DTG/3TC FDC (85 %) štatisticky noninferiórna v porovnaní so skupinou pokračujúcou vo vtedajšej ART (88 %). Upravený rozdiel v percentuálnom podiele a 95 % IS [ABC/DTG/3TC vs. vtedajšia ART] boli 3,4 %; 95 % IS: [-9,1; 2,4]. Po 24 týždňoch sa u všetkých zostávajúcich osôb pristúpilo k zmene liečby na ABC/DTG/3TC FDC (neskorá zmena liečby). V 48. týždni bol v skupine so skorou zmenou liečby aj v skupine s neskorou zmenou liečby zachovaný podobný stupeň virologickej supresie.

De novo rezistencia u pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby v štúdiách SINGLE, SPRING-2 a FLAMINGO

V troch spomenutých štúdiách sa u pacientov, ktorí boli liečení dolutegravirom + abakavirom/lamivudínom, nezistila *de novo* rezistencia na inhibítory integrázy ani na NRTI. Pokiaľ ide o komparátory, typická rezistencia sa zistila pri TDF/FTC/EFV (štúdia SINGLE; šesť osôb malo rezistenciu na NNRTI a jedna osoba mala významnú rezistenciu na NRTI) a pri 2 NRTI + raltegravire (štúdia SPRING-2; štyri osoby mali významnú rezistenciu na NRTI a jedna osoba mala rezistenciu na raltegravir), zatiaľ čo u pacientov liečených 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO) sa nezistila *de novo* rezistencia.

Pediatrická populácia

V 48-týždňovej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdii na stanovenie dávky fázy I/II (IMPAACT P1093/ING112578) boli hodnotené farmakokinetické parametre, bezpečnosť, tolerabilita a účinnosť dolutegraviru v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu osôb infikovaných HIV-1 vo veku ≥ 4 týždne až < 18 rokov bez predchádzajúcej liečby alebo so skúsenosťou s predchádzajúcou liečbou, bez predchádzajúcej INSTI. Osoby boli rozdelené do kohort podľa veku, osoby od 12 rokov do menej ako 18 rokov boli zaradené do kohorty I a osoby vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov boli zaradené do kohorty IIA. Naprieč oboma kohortami 67 % (16/24) osôb, ktoré dostávali odporúčanú dávku (stanovenú podľa telesnej hmotnosti a veku), dosiahli HIV-1 RNA menej ako 50 kópií na ml v 48. týždni („snapshot“ algoritmus).

DTG/ABC/3TC FDC filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety boli hodnotené v otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní (IMPAACT 2019) na liečbu osôb infikovaných HIV-1 vo veku < 12 rokov a vážiacich ≥ 6 až < 40 kg bez predchádzajúcej liečby alebo so skúsenosťou s predchádzajúcou liečbou. K analýze účinnosti v 48. týždni prispelo 57 osôb vážiacich najmenej 6 kg, ktoré dostali odporúčanú dávku a formu (stanovenú podľa hmotnostného pásma). V 48. týždni dosiahlo celkovo 79 % (45/57) osôb vážiacich najmenej 6 kg menej ako 50 kópií na ml HIV-1 RNA a celkovo 95 % (54/57) osôb vážiacich najmenej 6 kg dosiahlo menej ako 200 kópií na ml HIV-1 RNA („snapshot“ algoritmus).

Abakavir a lamivudín jedenkrát denne v kombinácii s tretím antiretrovirotikom boli hodnotené v randomizovanom, multicentrickom skúšaní (ARROW) u HIV-1 infikovaných osôb bez predchádzajúcej liečby. Osoby randomizované na dávkovanie jedenkrát denne (n = 331) a ktoré vážili najmenej 25 kg dostávali abakavir 600 mg a lamivudín 300 mg, a to buď samostatne, alebo ako fixnú kombinovanú dávku (fixed dose combination, FDC). V 96. týždni malo 69 % osôb dostávajúcich abakavir a lamivudín jedenkrát denne v kombinácii s tretím antiretrovirotikom HIV-1 RNA menej ako 80 kópií na ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Preukázalo sa, že filmom obalená tableta Triumequ je bioekvivalentná filmom obalenej tablete obsahujúcej dolutegravir ako jediné liečivo a tablete s fixnou kombinovanou dávkou abakaviru/lamivudínu (ABC/3TC FDC) podávanými osobitne. Preukázalo sa to v bioekvivalenčnej štúdii s dvoma spôsobmi skríženia liečby (2-way crossover) s jednorazovou dávkou Triumequ (nalačno) v porovnaní s jednou tabletou s 50 mg dolutegraviru plus jednou tabletou so 600 mg abakaviru/300 mg lamivudínu (nalačno) podanými zdravým osobám (n = 66).

Relatívna biologická dostupnosť abakaviru a lamivudínu podanými vo forme dispergovateľnej tablety je porovnateľná s filmom obalenými tabletami. Relatívna biologická dostupnosť dolutegraviru podaného vo forme dispergovateľnej tablety je približne 1,7-násobne vyššia v porovnaní s filmom obalenými tabletami. Takže Triumeq dispergovateľné tablety nie sú priamo zameniteľné s Triumeq filmom obalenými tabletami (pozri časť 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti dolutegraviru, lamivudínu a abakaviru sú popísané nižšie.

Absorpcia

Dolutegravir, abakavir a lamivudín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbujú. Absolútna biologická dostupnosť dolutegraviru nebola stanovená. U dospelých je absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného abakaviru asi 83 % a lamivudínu asi 80 - 85 %. Priemerný čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie v sére (t_{max}) je asi 2 až 3 hodiny (po podaní dávky vo forme tablety) pri dolutegravire, 1,5 hodiny pri abakavire a 1,0 hodina pri lamivudíne.

Expozícia dolutegraviru bola medzi zdravými osobami a osobami infikovanými HIV-1 zvyčajne podobná. Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zistilo, že u dospelých osôb infikovaných HIV-1 boli farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave (geometrický priemer

[%CV]) po podávaní dolutegraviru 50 mg filmom obalených tabliet jedenkrát denne takéto: $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg.h/ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml a C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Po jednorazovej 600 mg dávke abakaviru je priemerná (CV) hodnota C_{max} 4,26 µg/ml (28 %) a priemerná (CV) hodnota AUC_{∞} je 11,95 µg.h/ml (21 %). Po opakovanom perorálnom podávaní lamivudínu v dávke 300 mg jedenkrát denne počas siedmich dní je priemerná (CV) hodnota rovnovážnej C_{max} 2,04 µg/ml (26 %) a priemerná (CV) hodnota AUC_{24} je 8,87 µg.h/ml (21 %).

Efekt jedla s vysokým obsahom tuku na Triumeq dispergovateľnú tabletu bol hodnotený v štúdii s dvoma kohortami s dvoma spôsobmi skríženia liečby s jednorazovou dávkou. Po podaní Triumequ dispergovateľných tabliet s jedlom s vysokým obsahom tuku bola hodnota C_{max} v plazme nižšia pre dolutegravir (29 %), abakavir (55 %) a lamivudín (36 %). Hodnoty AUC pre všetky 3 zložky neboli ovplyvnené jedlom. Tieto výsledky svedčia o tom, že Triumeq dispergovateľné tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem dolutegraviru (po perorálnom podaní vo forme suspenzie, Vd/F) sa odhaduje na 12,5 l. Štúdie s intravenóznym podávaním ukázali, že priemerný zdanlivý distribučný objem je 0,8 l/kg pri abakavire a 1,3 l/kg pri lamivudíne.

Na základe údajov získaných *in vitro* sa dolutegravir vo vysokej miere viaže (z > 99 %) na ľudské plazmatické bielkoviny. Väzba dolutegraviru na plazmatické bielkoviny nezávisí od koncentrácie dolutegraviru. Celkový pomer koncentrácie izotopom značenej látky súvisiacej s liekom v krvi a v plazme bol v priemere medzi 0,441 až 0,535, čo poukazuje na minimálnu súvislosť izotopom značenej látky s bunkovými zložkami krvi. Neviazaná časť dolutegraviru v plazme je zvýšená pri nízkych hladinách sérového albumínu (< 35 g/l), čo sa pozorovalo u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Štúdie skúmajúce väzbu na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa pri terapeutických koncentráciách viaže na ľudské plazmatické bielkoviny len v malej až strednej miere (približne zo 49 %). Lamivudín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok a obmedzenú väzbu na plazmatické bielkoviny *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abakavir a lamivudín sú prítomné v cerebrospinálnej tekutine (CSF).

U 13 osôb bez predchádzajúcej liečby, ktorí užívali stabilnú dávku dolutegraviru plus abakavir/lamivudín, bola koncentrácia dolutegraviru v CSF v priemere 18 ng/ml (čo je porovnateľné s plazmatickou koncentráciou neviazaného liečiva a prevyšujúce IC_{50}). Štúdie s abakavirom preukazujú, že pomer hodnoty AUC v CSF a v plazme je medzi 30 až 44 %. Pozorované hodnoty maximálnych koncentrácií sú 9-násobne vyššie ako hodnota IC_{50} abakaviru rovnajúca sa 0,08 µg/ml alebo 0,26 µmol, keď sa abakavir podáva v dávke 600 mg dvakrát denne. Priemerný pomer koncentrácie lamivudínu v CSF/seré 2 - 4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 12 %. Skutočný rozsah prieniku lamivudínu do CNS a jeho súvislosť s klinickou účinnosťou nie sú známe.

Dolutegravir je prítomný v ženskom a mužskom genitálnom systéme. Hodnota AUC v cervikovaginálnej tekutine, v cervikálnom tkanive a vo vaginálnom tkanive predstavovala 6 - 10 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave. Hodnota AUC v sperme predstavovala 7 % a v rektálnom tkanive 17 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave.

Biotransformácia

Dolutegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom CYP3A (9,7 % celkovej dávky podanej v štúdii hmotnostnej rovnováhy vykonanej s ľuďmi). Dolutegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme; renálna eliminácia nezmeneného liečiva je nízka (< 1 % dávky). Päťdesiattri percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme stolicou. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúmene čreva. Tridsaťdva percent celkovej perorálnej dávky sa vylučuje močom, v ktorom je zastúpený éterový glukuronid dolutegraviru (18,9 % celkovej dávky), N-dealkylovaný metabolit (3,6 % celkovej dávky) a metabolit tvorený oxidáciou na benzylovom uhlíku (3,0 % celkovej dávky).

Abakavir sa primárne metabolizuje v pečeni, pričom približne 2 % podanej dávky sa vylúčia obličkami v nezmenenej forme. Hlavnými cestami metabolizácie u človeka sú metabolizácia alkoholdehydrogenázou, pri ktorej vzniká 5'-karboxylová kyselina, a glukuronidácia, pri ktorej vzniká 5'-glukuronid, pričom tieto metabolity tvoria 66 % podanej dávky. Tieto metabolity sa vylučujú močom.

Metabolizmus lamivudínu predstavuje menej významnú cestu eliminácie. Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť liekových interakcií na úrovni metabolizmu je nízka, keďže v pečeni sa metabolizuje v malej miere (5 - 10 %).

Liekové interakcie

Preukázalo sa, že v podmienkach *in vitro* dolutegravir nevykazuje žiadnu priamu alebo vykazuje len slabú inhibíciu (IC_{50} > 50 µmol/l) enzýmov cytochrómu P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 alebo UGT2B7, alebo transportérov Pg-p, BCRP, BSEP, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteínu 2 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (multi-drug resistance related protein 2, MRP2) alebo MRP4. V podmienkach *in vitro* dolutegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že by dolutegravir ovplyvňoval farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi významných enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir nebol substrátom ľudských transportérov OATP 1B1, OATP 1B3 alebo OCT 1.

V podmienkach *in vitro* abakavir neinhiboval ani neindukoval enzýmy CYP (iné než CYP1A1 a CYP3A4 [obmedzený potenciál], pozri časť 4.5) a nevykazoval žiadnu alebo vykazoval len slabú inhibíciu OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP a P-gp alebo MATE2-K. Preto sa nepredpokladá, že abakavir ovplyvní plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov.

Abakavir nebol významne metabolizovaný enzýmami CYP. V podmienkach *in vitro* abakavir nebol substrátom OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 alebo MRP4, preto sa nepredpokladá, že lieky, ktoré modulujú tieto transportéry, ovplyvnia plazmatické koncentrácie abakaviru.

V podmienkach *in vitro* lamivudín neinhiboval ani neindukoval enzýmy CYP (napríklad CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2D6) a nevykazoval žiadnu alebo vykazoval len slabú inhibíciu OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 alebo MATE2-K. Preto sa nepredpokladá, že lamivudín ovplyvní plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov.

Lamivudín nebol významne metabolizovaný enzýmami CYP.

Eliminácia

Dolutegravir má terminálny polčas približne 14 hodín. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdanlivý perorálny klírens (CL/F) u HIV-infikovaných pacientov približne 1 l/h.

Priemerný polčas abakaviru je asi 1,5 hodiny. Geometrický priemer terminálneho polčasu intracelulárne aktívnej látky karbovirtrifosfátu (TP) v rovnovážnom stave je 20,6 hodiny. Po opakovanom perorálnom podávaní abakaviru v dávke 300 mg dvakrát denne nedochádza k významnej kumulácii abakaviru. Abakavir sa eliminuje prostredníctvom metabolizácie v pečeni a metabolity sa následne vylučujú predovšetkým močom. Metabolity a nezmenený abakavir tvoria v moči asi 83 % podanej dávky abakaviru. Zvyšok sa vylučuje stolicou.

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 18 až 19 hodín. U pacientov užívajúcich lamivudín v dávke 300 mg jedenkrát denne bol terminálny intracelulárny polčas lamivudínu-TP 16 až 19 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 L/h/kg, pričom prevláda renálny klírens (> 70 %) sprostredkovaný transportným systémom pre organické katióny. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená dysfunkciou obličiek. U pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min je potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V randomizovanom klinickom skúšaní zisťujúcom optimálne rozmedzie dávky sa u osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli liečené dolutegravirom v monoterapii (ING111521), preukázal rýchly a od dávky závislý antivírusový účinok, s priemerným poklesom HIV-1 RNA o 2,5 $\log_{10}$ na 11. deň pri podávaní 50 mg dávky. Táto antivírusová odpoveď sa zachovala počas 3 až 4 dní po podaní poslednej dávky v skupine s 50 mg dávkou.

Intracelulárna farmakokinetika

Geometrický priemer terminálneho intracelulárneho polčasu karboviru-TP v rovnovážnom stave bol 20,6 hodiny v porovnaní s geometrickým priemerom plazmatického polčasu abakaviru rovnajúcemu sa 2,6 hodiny. Terminálny intracelulárny polčas lamivudínu-TP bol predĺžený na 16 - 19 hodín, čo podporuje podávanie dávky ABC a 3TC jedenkrát denne.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre dolutegravir, abakavir a lamivudín.

Dolutegravir sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. Jednorazová 50 mg dávka dolutegraviru bola podaná 8 osobám so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childa-Pugha) a 8 zodpovedajúcim zdravým dospelým kontrolným osobám. Zatiaľ čo celková koncentrácia dolutegraviru v plazme bola u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami podobná, pozorovalo sa 1,5- až 2-násobné zvýšenie expozície neviazanému dolutegraviru. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nepovažuje za potrebnú. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dolutegraviru sa nesledoval.

Abakavir sa primárne metabolizuje v pečeni. Farmakokinetika abakaviru sa sledovala u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childa-Pugha), ktorí užili jednorazovú 600 mg dávku. Výsledky ukázali, že hodnota AUC sa zvýšila v priemere 1,89-násobne [1,32; 2,70] a eliminačný polčas sa predĺžil 1,58-násobne [1,22; 2,04]. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť odporúčanie na zníženie dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru.

Údaje získané u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je významne ovplyvnená dysfunkciou pečene.

Na základe údajov získaných o abakavire sa Triumeq neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre dolutegravir, lamivudín a abakavir.

Renálny klírens nezmeneného liečiva je vedľajšia cesta eliminácie dolutegraviru. Štúdia farmakokinetiky dolutegraviru sa uskutočnila u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely medzi osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) a zodpovedajúcimi zdravými osobami. Dolutegravir sa nesledoval u pacientov podstupujúcich dialýzu, ale neočakávajú sa rozdiely v expozícii.

Abakavir sa primárne metabolizuje v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučia približne 2 % abakaviru. Farmakokinetika abakaviru u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Štúdie s lamivudínom ukazujú, že plazmatická koncentrácia (AUC) je u pacientov s dysfunkciou obličiek zvýšená z dôvodu zníženého klírensu.

Na základe údajov o lamivudíne sa Triumeq dispergovateľné tablety neodporúčajú používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časť 4.2).

Staršie osoby
Populačná farmakokinetická analýza dolutegraviru s použitím údajov získaných od dospelých infikovaných HIV-1 ukázala, že vek nemal žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru.

Farmakokinetické údaje dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu získané u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

Pediatrická populácia
Farmakokinetika dolutegraviru filmom obalených a dispergovateľných tabliet u dojčiat, detí a dospievajúcich vo veku ≥ 4 týždne až < 18 rokov infikovaných HIV-1 bola hodnotená v dvoch prebiehajúcich štúdiách (IMPAACT P1093/ING112578 a ODYSSEY/201296). Priemerné hodnoty $AUC_{0\text{-}24h}$ a C_{24h} dolutegraviru u pediatrických osôb infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg boli porovnateľné s hodnotami u dospelých osôb, ktorým bolo podávaných 50 mg jedenkrát denne alebo 50 mg dvakrát denne. Priemerná hodnota C_{max} je vyššia v pediatrickej populácii, ale nárast nie je považovaný za klinicky významný, keďže bezpečnostné profily boli podobné u pediatrických a dospelých osôb.

Farmakokinetika Triumequ filmom obalených a dispergovateľných tabliet bola hodnotená v štúdii (IMPAACT 2019) u detí vo veku < 12 rokov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej liečby alebo so skúsenosťou s predchádzajúcou liečbou. Priemerné hodnoty $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{24h} a C_{max} dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu v odporúčaných dávkach pre Triumeq filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety u pediatrických osôb infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg až menej ako 40 kg boli v rámci pozorovaných rozsahov expozície v odporúčaných dávkach jednotlivých liekov u dospelých a pediatrických pacientov.

Farmakokinetické údaje pre abakavir a lamivudín sú dostupné pre deti a dospievajúcich, ktorí dostávali perorálny roztok a tablety v odporúčaných dávkovacích režimoch. Farmakokinetické parametre sú porovnateľné s výsledkami u dospelých. U detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 6 kg až menej ako 25 kg sú pri odporúčaných dávkach predpokladané expozície ($AUC_{0\text{-}24h}$) abakaviru a lamivudínu s Triumeqom dispergovateľnými tabletami v rámci predpokladaného rozsahu expozície jednotlivých zložiek na základe populačného farmakokinetického modelovania a simulácie.

Polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky
Nepreukázalo sa, že bežný polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky mení farmakokinetiku dolutegraviru v klinicky významnej miere. V metaanalýze s použitím farmakogenomických vzoriek odobratých v klinických štúdiách so zdravými osobami mali osoby s genotypmi UGT1A1 (n = 7) spôsobujúcimi slabý metabolizmus dolutegraviru o 32 % nižší klírens dolutegraviru a o 46 % vyššiu hodnotu AUC v porovnaní s osobami s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 (n = 41).

Pohlavie
Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických skúšaní fázy IIb a fázy III s dospelými neodhalili žiaden klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu dolutegraviru. Nepreukázalo sa, že by bolo potrebné upraviť dávku dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu kvôli vplyvu pohlavia na FK parametre.

Rasa
Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických skúšaní fázy IIb a fázy III s dospelými neodhalili žiaden klinicky významný vplyv rasy na expozíciu dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po perorálnom podaní jednorazovej dávky osobám japonského pôvodu sa zdá byť podobná pozorovaným parametrom u osôb západného (amerického) pôvodu. Nepreukázalo sa, že by bolo potrebné upraviť dávku dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu kvôli vplyvu rasy na FK parametre.

Súbežná infekcia vírusom hepatitis B alebo C
Populačná farmakokinetická analýza poukázala na to, že súbežná infekcia vírusom hepatitídy C nemala žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru. K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje týkajúce sa osôb so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

K dispozícii nie sú údaje o účinkoch kombinácie dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu získané u zvierat, s výnimkou negatívneho *in vivo* mikronukleového testu na potkanoch, v ktorom sa skúšali účinky kombinácie abakaviru a lamivudínu.

Mutagenita a karcinogenita

Dolutegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch.

Ani abakavir, ani lamivudín nebol mutagénny v testoch na baktériách, ale v zhode s inými nukleozidovými analógmi inhibujú replikáciu DNA v bunke v *in vitro* teste na cicavčích bunkách, akým je test na bunkách myšieho lymfómu. Výsledky *in vivo* mikronukleového testu na potkanoch s kombináciou abakaviru a lamivudínu boli negatívne.

Lamivudín nevykazoval žiaden genotoxický účinok v *in vivo* štúdiách. Abakavir má pri vysokých testovaných koncentráciách slabý potenciál spôsobiť poškodenie chromozómov *in vitro* aj *in vivo*.

Karcinogénny potenciál kombinácie dolutegraviru, abakaviru a lamivudínu sa netestoval. Dolutegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch. V dlhodobých štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach nevykazoval perorálne podávaný lamivudín žiaden karcinogénny potenciál. Štúdie karcinogenity na myšiach a potkanoch s perorálne podávaným abakavirom preukázali zvýšený výskyt zhubných a nezhubných nádorov. Zhubné nádory sa vyskytovali v predkožkovej žľaze samcov a v klitorisovej žľaze samíc u oboch zvieracích druhov a u potkanov v štítnej žľaze samcov a v pečeni, močovom mechúri, lymfatických uzlinách a podkoží samíc.

Väčšina týchto nádorov sa vyskytla pri najvyššej dávke abakaviru 330 mg/kg/deň u myší a 600 mg/kg/deň u potkanov. Výnimkou bol nádor predkožkovej žľazy, ktorý sa vyskytol pri dávke

110 mg/kg u myší. Systémová expozícia, pri ktorej sa nepozoroval žiaden nežiaduci účinok, bola u myší a potkanov 3-násobne a 7-násobne vyššia ako systémová expozícia dosiahnutá u ľudí počas liečby. Hoci klinický význam týchto zistení nie je známy, tieto údaje naznačujú, že klinický prínos prevažuje nad potenciálnym karcinogénnym rizikom pre ľudí.

Toxicita po opakovanom podávaní

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami dolutegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (až do 26 týždňov) a na opiciach (až do 38 týždňov). Hlavným účinkom dolutegraviru bola gastrointestinálna intolerancia alebo gastrointestinálne podráždenie u potkanov a opíc pri dávkach, ktoré viedli k systémovej expozícii predstavujúcej približne 38-násobok a 1,5-násobok, v uvedenom poradí, klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg, na základe AUC. Keďže gastrointestinálna (GI) intolerancia sa považuje za dôsledok lokálneho podania liečiva, prepočty na mg/kg alebo mg/m^2 sú vhodnými determinantmi bezpečnostného pokrytia pre túto toxicitu. GI intolerancia sa u opíc vyskytla pri dávke ekvivalentnej 30-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/kg (na základe 50 kg človeka) a pri dávke ekvivalentnej 11-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/m^2 pre celkovú dennú klinickú dávku 50 mg.

V toxikologických štúdiách sa preukázalo, že abakavir zvyšuje hmotnosť pečene u potkanov a opíc. Klinický význam tohto zistenia nie je známy. K dispozícii nie sú údaje z klinických štúdií preukazujúce, že abakavir je hepatotoxický. U ľudí sa navyše nepozorovala autoindukcia metabolizmu abakaviru ani indukcia metabolizmu iných liekov metabolizovaných v pečeni.

Po dvojročnom podávaní abakaviru sa v srdci myší a potkanov pozorovala mierna degenerácia myokardu. Systémové expozície boli ekvivalentné 7- až 21-násobku predpokladanej systémovej expozície u ľudí. Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený.

Reprodukčná toxikológia

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách sa preukázalo, že dolutegravir, lamivudín a abakavir prechádzajú placentou.

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným potkanom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 17. dňa gravidity nevyvolalo toxické účinky na samice, vývojovú toxicitu ani teratogenitu (50-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po 50 mg podávaných v kombinácii s abakavirom a lamivudínom, na základe AUC).

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným králikom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 18. dňa gravidity nevyvolalo vývojovú toxiciu ani teratogenitu (0,74-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po 50 mg podávaných v kombinácii s abakavirom a lamivudínom, na základe AUC). U králikov boli pozorované toxické účinky na samice (znížený príjem potravy, nedostatočná/žiadna stolica/moč, znížený prírastok telesnej hmotnosti) pri dávke 1 000 mg/kg (0,74-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po 50 mg podávaných v kombinácii s abakavirom a lamivudínom, na základe AUC).

Lamivudín nebol teratogénny v štúdiách na zvieratách, ale zistilo sa zvýšenie skorej embryonálnej úmrtnosti u králikov pri relatívne nízkych systémových expozíciách v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u ľudí. U potkanov sa podobný účinok nepozoroval ani pri veľmi vysokej systémovej expozícii.

Preukázala sa toxicita abakaviru pre vyvíjajúce sa embryo a plod u potkanov, ale nie u králikov. Nálezy zahŕňali zníženú telesnú hmotnosť plodu, opuch plodu a zvýšený výskyt zmien/malformácií skeletu, skorých intrauterinných úmrtí a mŕtvonarodených. Na základe tejto embryofetálnej toxicity nie je možné vyvodiť žiaden záver týkajúci sa teratogénneho potenciálu abakaviru.

Štúdie fertility na potkanoch preukázali, že dolutegravir, abakavir a lamivudín nemajú žiaden vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
acesulfám draselný
krospovidón
manitol (E421)
mikrokryštalická celulóza
povidón
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza, oxid kremičitý, koloidný, bezvodý)
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearyl-fumarát sodný
jahodová krémová príchuť
sukralóza

Obal tablety
žltý oxid železitý (E172)
makrogol
čiastočne hydrolyzovaný poly(vinyl)alkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné, biele fľašky z HDPE (polyetylénu s vysokou hustotou) uzavreté polypropylénovými detskými bezpečnostnými uzávermi, s polyetylénovou krycou membránou zatavenou za indukčného tepla.

Každá fľaška obsahuje 90 dispergovateľných tabliet a vysúšadlo.

Plastová odmerná nádobka s ryskou každých 5 ml medzi 15 ml a 40 ml je súčasťou balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dispergovateľná tableta sa musí rozpustiť v pitnej vode. Tableta (tablety) sa má (majú) úplne rozpustiť v 20 ml pitnej vody (pri použití 4, 5 alebo 6 tabliet) alebo v 15 ml pitnej vody (pri použití 3 tabliet)

v priloženej odmernej nádobke pred prehltnutím a musí byť podaná v priebehu 30 minút od prípravy (pozri časť 4.2 a Návod na použitie krok za krokom).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/940/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. septembra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety:
GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Španielsko

alebo

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Poľsko

Dispergovateľné tablety:
GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Španielsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA FĽAŠKU (LEN JEDNOTLIVÉ BALENIA)

1. NÁZOV LIEKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (vo forme sodnej soli), 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu), 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Oddeľte priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti.

UPOZORNENIE

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakcie z precitlivenosti sa IHNEĎ skontaktujte so svojím lekárom.

Tu potiahnite (pri priloženej pohotovostnej karte)

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/940/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA FĽAŠKU (LEN MULTIBALENIA – S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (vo forme sodnej soli), 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu), 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE! V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakcie z precitlivenosti sa IHNEĎ skontaktujte so svojím lekárom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/940/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA (BEZ BLUE BOXU – SÚČASŤ MULTIBALENIA)

1. NÁZOV LIEKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (vo forme sodnej soli), 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu), 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Oddeľte priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti.

UPOZORNENIE

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakcie z precitlivenosti sa IHNEĎ skontaktujte so svojím lekárom.

Tu potiahnite (pri priloženej pohotovostnej karte)

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/940/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FĽAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (vo forme sodnej soli), 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu), 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA FĽAŠKU 5 mg/60 mg/30 mg dispergovateľné tablety

1. NÁZOV LIEKU

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergovateľné tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru (vo forme sodnej soli), 60 mg abakaviru (vo forme sulfátu), 30 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dispergovateľná tableta
90 dispergovateľných tabliet

Toto balenie obsahuje odmernú nádobku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Oddeľte priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti.

UPOZORNENIE

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakcie z precitlivenosti sa IHNEĎ skontaktujte so svojím lekárom.

Tu potiahnite (pri priloženej pohotovostnej karte)

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.Vysúšadlo neprehĺtajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/940/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FĽAŠKY 5 mg/60 mg/30 mg dispergovateľné tablety

1. NÁZOV LIEKU

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergovateľné tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru (vo forme sodnej soli), 60 mg abakaviru (vo forme sulfátu), 30 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dispergovateľná tableta
90 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.
Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.
Vysúšadlo nevyberajte.
Vysúšadlo neprehĺtajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/940/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

POHOTOVOSTNÁ KARTA PRE PACIENTA K TABLETÁM A DISPERGOVATEĽNÝM TABLETÁM TRIUMEQU

STRANA 1

DÔLEŽITÉ - POHOTOVOSTNÁ KARTA PRE PACIENTA
Triumeq (dolutegravir / abakavir / lamivudín) tablety
a dispergovateľné tablety
Noste túto kartu vždy pri sebe

Pretože Triumeq obsahuje abakavir, u niektorých pacientov užívajúcich Triumeq môže vzniknúť reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia). Táto reakcia **môže ohrozovať život**, ak sa v liečbe Triumeqom pokračuje. **IHNEĎ SA SKONTAKTUJTE SO SVOJÍM LEKÁROM, ktorý vám poradí, či máte Triumeq prestať užívať:**

1) ak sa u vás objaví kožná vyrážka ALEBO
2) ak sa u vás objaví jeden alebo viac príznakov aspoň z DVOCH nasledujúcich skupín

- horúčka
- dýchavičnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ
- nauzea alebo vracanie alebo hnačka alebo bolesť brucha
- silná únava alebo ubolenosť alebo celkový pocit choroby

Ak ste prestali užívať Triumeq kvôli tejto reakcii, **UŽ NIKDY NESMIETE ZNOVU UŽIŤ** Triumeq ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir, pretože **v priebehu niekoľkých hodín** môže u vás dôjsť k zníženiu krvného tlaku ohrozujúcemu život alebo k smrti.

(pozri druhú stranu karty)

STRANA 2

Ak si myslíte, že máte reakciu z precitlivenosti na Triumeq, musíte sa ihneď skontaktovať so svojím lekárom. Sem napíšte kontaktné údaje vášho lekára:

Lekár:.....…… Tel. č.:.....……

Ak váš lekár nie je dostupný, musíte súrne vyhľadať náhradnú lekársku pomoc (napr. lekársku pohotovosť v najbližšej nemocnici).

Ak máte všeobecné otázky týkajúce sa informácií o Triumequ, obráťte sa na:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Triumeq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Triumeq
3. Ako užívať Triumeq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Triumeq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Triumeq a na čo sa používa

Triumeq je liek, ktorý obsahuje tri liečivá používané na liečbu infekcie spôsobenej vírusom HIV: abakavir, lamivudín a dolutegravir. Abakavir a lamivudín patria do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)* a dolutegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *inhibítory integrázy (INI)*.

Triumeq sa používa na liečbu **infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti)** u dospelých, dospievajúcich a detí, ktoré vážia aspoň 25 kg.

Predtým ako vám váš lekár predpíše Triumeq, dá vám urobiť vyšetrenie, aby zistil, či ste nosičom konkrétneho typu génu označovaného ako HLA-B*5701. Triumeq sa nemá používať u pacientov, o ktorých je známe, že sú nosičmi génu HLA-B*5701. Pacienti s týmto génom majú vysoké riziko vzniku závažnej reakcie z precitlivenosti (alergickej reakcie), ak používajú Triumeq (pozri „reakcie z precitlivenosti“ v časti 4).

Triumeq infekciu HIV nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Triumeqom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Triumeq

Neužívajte Triumeq

- ak ste **alergický** (*precitlivený*) na dolutegravir, abakavir (alebo na ktorýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir) alebo na lamivudín, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
  Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4.
- ak užívate liek nazývaný **fampridín** (známy aj ako dalfampridín; používa sa pri roztrúsenej skleróze).

→ Ak si myslíte, že sa vás niektoré z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

DÔLEŽITÉ - Reakcie z precitlivenosti

Triumeq obsahuje abakavir a dolutegravir. Obidve tieto liečivá môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Už nikdy nesmiete znovu užiť abakavir ani lieky obsahujúce abakavir, ak máte reakciu z precitlivenosti: môže ohroziť život.

Musíte si pozorne prečítať celú informáciu pod názvom „Reakcie z precitlivenosti", ktorá je uvedená v rámčeku v časti 4.

Balenie Triumequ obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na precitlivenosť. **Oddeľte túto kartu a majte ju vždy pri sebe**.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Triumequ

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Triumeq alebo iné kombinované lieky proti infekcii HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov v porovnaní s inými ľuďmi. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak máte **stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene**
- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene** vrátane hepatitídy B alebo C (ak máte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestávajte Triumeq užívať bez odporúčania svojho lekára, keďže hepatitída by sa vám mohla vrátiť).
- ak máte **problémy s obličkami**.
  → Ak sa vás ktorékoľvek z uvedeného týka, porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Triumeq. Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia vrátane krvných vyšetrení. Ďalšie informácie si pozrite v časti 4.

<u>Reakcie z precitlivenosti na abakavir</u>
Reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia) môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B*5701.

→ Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4 tejto písomnej informácie.

<u>Riziko kardiovaskulárnych udalostí</u>
Nedá sa vylúčiť, že abakavir môže zvýšiť riziko vzniku kardiovaskulárnych udalostí.

→ Ak máte kardiovaskulárne problémy, ak fajčíte alebo máte ďalšie ochorenia, ktoré môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych ochorení, akými sú vysoký krvný tlak alebo cukrovka, **povedzte to svojmu lekárovi**. Neprestávajte užívať Triumeq, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

<u>Dávajte si pozor na významné príznaky</u>
U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie a zápalu
- bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Triumequ.

→ **Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Deti
Tento liek nie je určený deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg, pretože dávka jednotlivých zložiek tohto lieku nemôže byť upravená podľa ich telesnej hmotnosti.

Iné lieky a Triumeq
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Triumeq neužívajte s nasledujúcim liekom:
- fampridín (známy aj ako dalfampridín); používa sa pri **roztrúsenej skleróze**.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Triumeq účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Triumeq môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky. Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených *v nasledujúcom zozname*, **povedzte to svojmu lekárovi**:
- metformín na liečbu **cukrovky**
- lieky nazývané **antacidá** na liečbu **poruchy trávenia** a **pálenia záhy. Neužívajte antacidum** v priebehu 6 hodín pred užitím Triumequ alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití *(pozri aj časť 3)*.
- výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík. **Ak Triumeq užívate s jedlom**, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík môžete užívať v rovnakom čase ako Triumeq. **Ak Triumeq neužívate s jedlom, neužívajte výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík** v priebehu 6 hodín pred užitím Triumequ alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití *(pozri aj časť 3)*.
- emtricitabín, etravirín, efavirenz, nevirapín alebo tipranavir/ritonavir na liečbu **infekcie HIV**
- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce sorbitol a iné cukrové alkoholy (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne
- ďalšie lieky obsahujúce lamivudín, ktoré sa používajú na liečbu **infekcie HIV** alebo **infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B**
- kladribín, ktorý sa používa na liečbu **vlasatobunkovej leukémie**
- rifampicín na liečbu tuberkulózy (TBC) a iných **bakteriálnych infekcií**
- trimetoprim/sulfametoxazol, čo je antibiotikum na liečbu **bakteriálnych infekcií**
- fenytoín a fenobarbital na liečbu **epilepsie**
- oxkarbamazepín a karbamazepín na liečbu **epilepsie** alebo **bipolárnej poruchy**
- **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), čo je rastlinný liek na liečbu **depresie**
- **metadón**, ktorý sa používa ako **náhrada heroínu**. Abakavir zvyšuje rýchlosť, ktorou sa metadón vylučuje z tela. Ak užívate metadón, budú vás vyšetrovať kvôli abstinenčným príznakom. Môžete potrebovať zmenu dávky metadónu.
- riociguát, ktorý sa používa na liečbu **vysokého krvného tlaku v krvných cievach** (pľúcnych tepnách), ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc. Možno budete potrebovať, aby vám váš lekár znížil dávku riociguátu, pretože abakavir môže zvýšiť hladinu riociguátu v krvi.

→ Ak užívate niektorý z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám upraví dávku alebo že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:
→ **porozprávajte sa so svojím lekárom** o rizikách a prínosoch užívania Triumequ.

Užívanie Triumequ v čase, keď otehotniete alebo počas prvých šiestich týždňov tehotenstva môže zvýšiť riziko vzniku určitého typu vrodenej poruchy, nazývanej porucha neurálnej trubice, ako napr. rázštep chrbtice (deformácia miechy).

Pokiaľ počas užívania Triumequ môžete otehotnieť:

→ **porozprávajte sa so svojím lekárom** a prediskutujte, či je potrebná antikoncepcia, ako napríklad kondóm alebo antikoncepčné tablety.

Ak otehotniete alebo ak plánujete otehotnieť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom. Lekár prehodnotí vašu liečbu. Neprestaňte užívať Triumeq bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojím lekárom, pretože to môže ublížiť vám aj vášmu nenarodenému dieťaťu.

Dojčenie
Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Triumequ môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Triumeq u vás môže vyvolať závraty a ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

→ **Neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že vaša pozornosť nebola ovplyvnená.

Triumeq obsahuje sodík.
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Triumeq

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- **Zvyčajná dávka je jedna tableta jedenkrát denne.**

Tabletu prehltnite a zapite trochou tekutiny. Triumeq sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Použitie u detí a dospievajúcich
Deti a dospievajúci vážiaci aspoň 25 kg môžu užívať dávku pre dospelých, ktorou je jedna tableta jedenkrát denne.

Ak vážite menej ako 25 kg, nemôžete užívať Triumeq filmom obalené tablety, pretože dávka jednotlivých zložiek tohto lieku nemôže byť upravená podľa vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár vám môže predpísať Triumeq dispergovateľné tablety alebo jeho zložky samostatne.

Triumeq je dostupný vo forme filmom obalených a dispergovateľných tabliet. Filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety nie sú rovnaké. Preto sa filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety nemajú zamieňať bez predošlej konzultácie s vaším lekárom.

Neužívajte antacidum v priebehu 6 hodín pred užitím Triumequ alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití. Ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny, napríklad ranitidín a omeprazol, sa môžu užívať v rovnakom čase ako Triumeq.

→ Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania antacíd s Triumeqom.

Ak Triumeq užívate s jedlom, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík môžete užívať v rovnakom čase ako Triumeq. **Ak Triumeq neužívate s jedlom**, neužívajte výživový doplnok alebo multivitamín obsahujúci vápnik, železo alebo horčík v priebehu 6 hodín pred užitím Triumequ alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití.

→ Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania výživových doplnkov alebo multivitamínov obsahujúcich vápnik, železo alebo horčík s Triumeqom.

Ak užijete viac Triumequ, ako máte
Ak užijete priveľa tabliet Triumequ, **požiadajte o radu svojho lekára alebo lekárnika.** Ak je to možné, ukážte mu balenie Triumequ.

Ak zabudnete užiť Triumeq
Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Ale ak máte vašu ďalšiu dávku užiť do 4 hodín, vynechanú dávku preskočte a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým.

→ **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak ste prestali užívať Triumeq
Ak ste prestali užívať Triumeq z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

Porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako Triumeq začnete znovu užívať. Váš lekár skontroluje, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že súviseli s reakciou z precitlivenosti, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Triumeq ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir alebo dolutegravir**. Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Ak vám váš lekár povie, že Triumeq môžete začať znovu užívať, je možné, že vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď sa liečite na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Triumequ alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného HIV ochorenia. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojím lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví**.

Abakavir môže spôsobiť reakciu z precitlivenosti (závažnú alergickú reakciu), najmä u ľudí, ktorí sú nosičmi konkrétneho typu génu označovaného ako HLA-B*5701. **Reakcia z precitlivenosti** popísaná v tejto písomnej informácii v rámčeku pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“ môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B*5701. **Je veľmi dôležité, aby ste si informáciu o tejto závažnej reakcii prečítali a porozumeli jej.**

Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spájaných s užívaním Triumequ sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

Reakcie z precitlivenosti

Triumeq obsahuje abakavir a dolutegravir. Obidve tieto liečivá môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti.

Tieto reakcie z precitlivenosti sa častejšie pozorovali u ľudí užívajúcich lieky, ktoré obsahujú abakavir.

U koho tieto reakcie vzniknú?

Reakcia z precitlivenosti môže vzniknúť u ktorejkoľvek osoby, ktorá užíva Triumeq, a môže ohrozovať jej život, ak v užívaní Triumequ pokračuje.

Vznik tejto reakcie je u vás pravdepodobnejší, ak máte gén označovaný ako HLA-B*5701 (ale táto reakcia u vás môže vzniknúť aj vtedy, ak tento gén nemáte). Pred predpísaním Triumequ vám musia urobiť vyšetrenie na prítomnosť tohto génu. Ak viete, že tento gén máte, povedzte to svojmu lekárovi.

Aké sú príznaky?

Najčastejšie príznaky sú:
horúčka (vysoká teplota) a **kožná vyrážka**.
Ďalšie časté príznaky sú:
nauzea (napínanie na vracanie), vracanie, hnačka, bolesť brucha (žalúdka), silná únava.

Medzi ďalšie príznaky patria:

bolesť kĺbov alebo svalov, opuch krku, dýchavičnosť, bolesť hrdla, kašeľ, občasné bolesti hlavy, zápal oka (konjunktivitída), vredy v ústach, nízky krvný tlak, mravčenie alebo necitlivosť rúk alebo nôh.

Kedy k týmto reakciám dochádza?

Reakcie z precitlivenosti sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby Triumeqom, ale pravdepodobnejšie k nim dôjde počas prvých 6 týždňov liečby.

Ihneď sa skontaktujte so svojím lekárom:
1. **ak sa u vás objaví kožná vyrážka ALEBO**
2. **ak sa u vás objavia príznaky aspoň z 2 nasledujúcich skupín:**
   - **horúčka**
   - **dýchavičnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ**
   - **nauzea alebo vracanie, hnačka alebo bolesť brucha**
   - **silná únava alebo ubolenosť alebo celkový pocit choroby.**

Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste Triumeq prestali užívať.

Ak ste prestali užívať Triumeq

Ak ste prestali užívať Triumeq kvôli reakcii z precitlivenosti, **už NIKDY nesmiete ZNOVU užiť Triumeq ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir**. Ak ho znovu užijete, v priebehu niekoľkých hodín vám krvný tlak môže nebezpečne klesnúť, čo môže spôsobiť smrť. Taktiež už nikdy nesmiete znovu užiť lieky obsahujúce dolutegravir.

Ak ste prestali užívať Triumeq z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

Porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako Triumeq začnete znovu užívať. Váš lekár skontroluje, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Triumeq ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir**. Taktiež vám môže povedať, aby ste už nikdy znovu neužili žiaden iný liek obsahujúci dolutegravir. Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Reakcie z precitlivenosti občas vznikli u osôb, ktoré znovu začali užívať lieky obsahujúce abakavir, ale ktoré mali pred pozastavením jeho užívania iba jeden z príznakov uvedených na pohotovostnej karte.

U pacientov, ktorí v minulosti užívali lieky obsahujúce abakavir bez toho, že by mali akékoľvek príznaky precitlivenosti, veľmi zriedkavo vznikla reakcia z precitlivenosti, keď tieto lieky začali znovu užívať.

Ak vám váš lekár povie, že Triumeq môžete začať znovu užívať, je možné, že vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

Ak ste precitlivený na Triumeq, vráťte všetky nepoužité tablety Triumequ na bezpečnú likvidáciu. Poraďte sa o tom so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Balenie Triumequ obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na reakcie z precitlivenosti. **Oddeľte túto kartu a majte ju vždy pri sebe**.

Veľmi časté vedľajšie účinky
Môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb**:
- bolesť hlavy
- hnačka
- napínanie na vracanie (*nauzea*)
- ťažkosti so zaspávaním (*insomnia*)
- nedostatok energie (*únava*)

Časté vedľajšie účinky
Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**:
- reakcia z precitlivenosti *(pozri „Reakcie z precitlivenosti“ uvedené vyššie v tejto časti)*
- nechutenstvo
- vyrážka
- svrbenie (*pruritus*)
- vracanie
- bolesť žalúdka (*brucha*)
- žalúdočná (*brušná*) nepohoda
- prírastok telesnej hmotnosti
- porucha trávenia
- vetry (*flatulencia*)
- závraty
- nezvyčajné sny
- nočné mory
- depresia (pocity hlbokého smútku a bezcennosti)
- úzkosť
- únava
- ospalosť
- horúčka (*vysoká teplota*)
- kašeľ
- podráždený nos alebo výtok z nosa
- vypadávanie vlasov
- bolesť svalov alebo nepríjemné pocity vo svaloch
- bolesť kĺbov
- pocit slabosti
- celkový pocit choroby

Častý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť krvnými vyšetreniami, je:
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
- zvýšenie hladiny enzýmov tvorených vo svaloch (*kreatínfosfokináza*)

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb**:
- zápal pečene (*hepatitída*)
- samovražedné myšlienky a samovražedné správanie (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím)
- panický záchvat

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami, sú:
- znížený počet krvných buniek dôležitých pre zráženie krvi (*trombocytopénia*)
- nízky počet červených krviniek *(anémia)* alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*)
- zvýšenie hladiny cukru (glukózy) v krvi
- zvýšenie hladiny triacylglycerolov (typ tukov) v krvi

Zriedkavé vedľajšie účinky
Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb:**
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*)
- rozpad svalového tkaniva
- zlyhanie pečene (prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok alebo nezvyčajne tmavý moč)
- samovražda (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím)

→ **Bezodkladne povedzte svojmu lekárovi,** ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy súvisiace s duševným zdravím (pozri aj iné problémy súvisiace s duševným zdravím vyššie).

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami, sú:
- zvýšenie hladiny bilirubínu (vyšetrenie funkcie pečene)
- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného *amyláza*.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky
Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000 osôb:**
- necitlivosť, pocit brnenia a pichania na koži (mravčenie)
- pocit slabosti v končatinách
- kožná vyrážka, pri ktorej sa môžu tvoriť pľuzgiere a ktorá vyzerá ako terčíky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou plochou s tmavým kruhom po okraji) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozšírená vyrážka s pľuzgiermi a odlupujúca sa koža, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca odlupovanie kože na viac než 30 % plochy tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi).

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť krvnými vyšetreniami, je:
- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*čistá aplázia červených krviniek*).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky

→ **Porozprávajte sa so svojím lekárom**. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

Kombinovaná liečba, akou je liečba Triumeqom, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV alebo AIDS majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Takéto infekcie mohli byť „tiché“ a nezistené oslabeným imunitným systémom predtým, ako sa liečba začala. Po začatí liečby imunitný systém

zosilnie a môže napadnúť infekcie, čo môže spôsobovať príznaky infekcie alebo zápalu. Príznaky zvyčajne zahŕňajú **horúčku** a niektoré z nasledujúceho:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie a zápalu alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:

→ **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

→ **povedzte to svojmu lekárovi**.

Vplyv na telesnú hmotnosť, hladiny lipidov a glukózy v krvi

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a niekedy to súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Triumeq

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fľaške po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Triumeq obsahuje

- Liečivá sú dolutegravir, abakavir a lamivudín. Každá tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru, 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 300 mg lamivudínu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), mikrokryštalická celulóza, povidón (K29/32), sodná soľ karboxymetylškrobu, stearát horečnatý, čiastočne hydrolyzovaný poly(vinyl)alkohol, oxid titaničitý, makrogol, mastenec, čierny oxid železitý a červený oxid železitý.
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ako vyzerá Triumeq a obsah balenia

Triumeq filmom obalené tablety sú purpurové, dvojito vypuklé, oválne tablety s vyrazením „572 Tri“ na jednej strane.
Filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách obsahujúcich 30 tabliet.
Fľaška obsahuje vysúšadlo na zníženie vlhkosti. Po otvorení fľašky nechajte vysúšadlo vo fľaške, nevyberajte ho.
K dispozícii sú aj multibalenia obsahujúce 90 filmom obalených tabliet (3 balenia po 30 filmom obalených tabliet). Vo vašej krajine nemusia byť dostupné všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Španielsko
alebo
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Poľsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

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

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergovateľné tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako dieťa vo vašej starostlivosti.
- Ak sa u dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Triumeq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Triumeq
3. Ako užívať Triumeq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Triumeq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie krok za krokom

1. Čo je Triumeq a na čo sa používa

Triumeq je liek, ktorý obsahuje tri liečivá používané na liečbu infekcie spôsobenej vírusom HIV: abakavir, lamivudín a dolutegravir. Abakavir a lamivudín patria do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)* a dolutegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *inhibítory integrázy (INI)*.

Triumeq sa používa na liečbu **infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti)** u detí vo veku 3 mesiace alebo starších a ktoré vážia aspoň 6 kg a menej ako 25 kg.

Predtým ako dieťaťu vo vašej starostlivosti váš lekár predpíše Triumeq, dá mu urobiť vyšetrenie, aby zistil, či je nosičom konkrétneho typu génu označovaného ako HLA-B*5701. Triumeq sa nemá používať u pacientov, o ktorých je známe, že sú nosičmi génu HLA-B*5701. Pacienti s týmto génom majú vysoké riziko vzniku závažnej reakcie z precitlivenosti (alergickej reakcie), ak používajú Triumeq (pozri „reakcie z precitlivenosti“ v časti 4).

Triumeq infekciu HIV nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Triumeqom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť liečby dieťaťa.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Triumeq

Nepoužívajte Triumeq

- ak je dieťa vo vašej starostlivosti **alergické** (*precitlivené*) na dolutegravir, abakavir (alebo na ktorýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir) alebo na lamivudín, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
  Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4.
- ak dieťa vo vašej starostlivosti užíva liek nazývaný **fampridín** (známy aj ako dalfampridín; používa sa pri roztrúsenej skleróze).

→ Ak si myslíte, že sa dieťaťa niečo z uvedeného týka, povedzte to vášmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

DÔLEŽITÉ – Reakcie z precitlivenosti

Triumeq obsahuje abakavir a dolutegravir. Obidve tieto liečivá môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Dieťa vo vašej starostlivosti už nikdy nesmie znovu užiť abakavir ani lieky obsahujúce abakavir, ak má reakciu z precitlivenosti: môže to ohroziť jeho život.

Musíte si pozorne prečítať celú informáciu pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“, ktorá je uvedená v rámčeku v časti 4.

Balenie Triumequ obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na precitlivenosť. **Oddeľte túto kartu a majte ju vždy pri sebe**.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Triumequ

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Triumeq alebo iné kombinované lieky proti infekcii HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov v porovnaní s inými ľuďmi. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak má dieťa vo vašej starostlivosti **stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene**
- ak dieťa vo vašej starostlivosti v minulosti prekonalo **ochorenie pečene** vrátane hepatitídy B alebo C (ak má dieťa infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestávajte Triumeq používať bez odporúčania vášho lekára, keďže hepatitída by sa mu mohla vrátiť).
- ak má dieťa vo vašej starostlivosti **problémy s obličkami**.
  → Ak sa čokoľvek z uvedeného týka dieťaťa, porozprávajte sa s vaším lekárom predtým, ako dieťa začne užívať Triumeq. Počas užívania lieku môže potrebovať dodatočné vyšetrenia vrátane krvných vyšetrení. Ďalšie informácie si pozrite v časti 4.

<u>Reakcie z precitlivenosti na abakavir</u>
Reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia) môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B*5701.

→ Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4 tejto písomnej informácie.

<u>Riziko kardiovaskulárnych udalostí</u>
Nedá sa vylúčiť, že abakavir môže zvýšiť riziko vzniku kardiovaskulárnych udalostí.

→ Ak má dieťa vo vašej starostlivosti kardiovaskulárne problémy, ak fajčí alebo má ďalšie ochorenia, ktoré môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych ochorení, akými sú vysoký krvný tlak alebo cukrovka, **povedzte to vášmu lekárovi**. Neprestávajte podávať Triumeq, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

<u>Dávajte si pozor na významné príznaky</u>
U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie a zápalu
- bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste na ne mohli dávať pozor počas podávania Triumequ.

→ **Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Deti
Triumeq nie je určený na použitie u detí mladších ako 3 mesiace alebo vážiacich menej ako 6 kg, pretože nižšie dávky tohto lieku neboli vyhodnotené v týchto skupinách.

Deti musia **dodržiavať plánované návštevy u lekára** (*pre viac informácií pozri časť 3 Ako podať Triumeq*).

Iné lieky a Triumeq
Ak dieťa vo vašej starostlivosti teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Triumeq účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Triumeq môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky. Ak dieťa vo vašej starostlivosti užíva ktorýkoľvek z liekov uvedených *v nasledujúcom zozname*, **povedzte to vášmu lekárovi**:

- metformín na liečbu **cukrovky**
- lieky nazývané **antacidá** na liečbu **poruchy trávenia** a **pálenia záhy. Neužívajte antacidum** v priebehu 6 hodín pred užitím Triumequ alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití *(pozri aj časť 3)*.
- výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík. **Ak Triumeq užívate s jedlom**, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík môžete užívať v rovnakom čase ako Triumeq. **Ak Triumeq neužívate s jedlom, neužívajte výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík** v priebehu 6 hodín pred užitím Triumequ alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití *(pozri aj časť 3)*.
- emtricitabín, etravirín, efavirenz, nevirapín alebo tipranavir/ritonavir na liečbu **infekcie HIV**
- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce sorbitol a iné cukrové alkoholy (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne
- ďalšie lieky obsahujúce lamivudín, ktoré sa používajú na liečbu **infekcie HIV** alebo **infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B**
- kladribín, ktorý sa používa na liečbu **vlasatobunkovej leukémie**
- rifampicín na liečbu tuberkulózy (TBC) a iných **bakteriálnych infekcií**
- trimetoprim/sulfametoxazol, čo je antibiotikum na liečbu **bakteriálnych infekcií**
- fenytoín a fenobarbital na liečbu **epilepsie**
- oxkarbamazepín a karbamazepín na liečbu **epilepsie** alebo **bipolárnej poruchy**
- **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), čo je rastlinný liek na liečbu **depresie**
- **metadón**, ktorý sa používa ako **náhrada heroínu**. Abakavir zvyšuje rýchlosť, ktorou sa metadón vylučuje z tela. Ak užívate metadón, budú vás vyšetrovať kvôli abstinenčným príznakom. Môžete potrebovať zmenu dávky metadónu.
- riociguát, ktorý sa používa na liečbu **vysokého krvného tlaku v krvných cievach** (pľúcnych tepnách), ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc. Možno budete potrebovať, aby vám váš lekár znížil dávku riociguátu, pretože abakavir môže zvýšiť hladinu riociguátu v krvi.

→ Ak dieťa vo vašej starostlivosti užíva niektorý z uvedených liekov, **povedzte to vášmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že dieťaťu upraví dávku alebo že potrebuje dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo
Pacientky, ktoré sú tehotné, myslia si, že sú tehotné alebo ak plánujú otehotnieť:

→ **porozprávajte sa so svojím lekárom** o rizikách a prínosoch užívania Triumequ.

Užívanie Triumequ v čase, keď otehotniete alebo počas prvých šiestich týždňov tehotenstva môže zvýšiť riziko vzniku určitého typu vrodenej poruchy, nazývanej porucha neurálnej trubice, ako napr. rázštep chrbtice (deformácia miechy).

Pacientky, ktoré počas užívania Triumequ môžu otehotnieť:
→ **porozprávajte sa so svojím lekárom** a prediskutujte, či je potrebná antikoncepcia, ako napríklad kondóm alebo antikoncepčné tablety.

Ak otehotniete alebo ak plánujete otehotnieť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom. Lekár prehodnotí vašu liečbu. Neprestaňte užívať Triumeq bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojím lekárom, pretože to môže ublížiť vám aj vášmu nenarodenému dieťaťu.

Dojčenie
Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Triumequ môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Triumeq u vás môže vyvolať závraty a ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.
→ **Neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že vaša pozornosť nebola ovplyvnená.

Triumeq obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dispergovateľnej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako podať Triumeq

Vždy podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár rozhodne o správnej dávke Triumequ pre dieťa vo vašej starostlivosti na základe jeho telesnej hmotnosti.

Dieťa vo vašej starostlivosti nemôže užiť Triumeq, ak je mladšie ako 3 mesiace alebo váži menej ako 6 kg, pretože nie je známe, či je Triumeq bezpečný a účinný. Váš lekár má dieťaťu predpísať samostatné zložky.

Triumeq sa môže podávať **s jedlom alebo bez jedla**.

Dispergovateľné tablety musia byť rozpustené v pitnej vode. Tablety majú byť úplne rozpustené v priloženej odmernej nádobke pred prehltnutím. Tablety sa nesmú hrýzť, rezať alebo drviť. Ak dieťa vo vašej starostlivosti nemôže použiť priloženú odmernú nádobku, možno budete potrebovať perorálnu striekačku na podanie lieku. Poraďte sa so svojím lekárom.

Dávka Triumequ **pre dieťa** sa musí upravovať, ako sa dieťaťu zvyšuje telesná hmotnosť.
→ Preto je dôležité, aby deti **dodržiavali plánované návštevy u lekára.**

Triumeq je dostupný vo forme filmom obalených a dispergovateľných tabliet. Filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety nie sú rovnaké. Preto sa nemajú filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety zamieňať bez predošlej konzultácie s vaším lekárom.

Nepodávajte antacidum v priebehu 6 hodín pred podaním Triumequ alebo aspoň 2 hodiny po jeho podaní. Ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny, napríklad ranitidín a omeprazol, sa môžu užívať v rovnakom čase ako Triumeq.

→ Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania antacíd s Triumeqom.

Ak Triumeq podávate s jedlom, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík môžete podať v rovnakom čase ako Triumeq. **Ak Triumeq nepodávate s jedlom**, nepodávajte výživový doplnok alebo multivitamín obsahujúci vápnik, železo alebo horčík v priebehu 6 hodín pred podaním Triumequ alebo aspoň 2 hodiny po jeho podaní.

→ Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania výživových doplnkov alebo multivitamínov obsahujúcich vápnik, železo alebo horčík s Triumeqom.

Ak podáte viac Triumequ, ako máte
Ak podáte priveľa dispergovateľných tabliet Triumequ, **požiadajte o radu svojho lekára alebo lekárnika.** Ak je to možné, ukážte mu balenie Triumequ.

Ak zabudnete podať Triumeq
Ak vynecháte dávku, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete. Ale ak máte ďalšiu dávku podať do 4 hodín, vynechanú dávku preskočte a podajte ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte v liečbe dieťaťa tak, ako predtým.

→ **Nepodávajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak ste prestali podávať Triumeq
Ak ste dieťaťu prestali podávať Triumeq z akéhokoľvek dôvodu – najmä preto, lebo sa domnievate, že má vedľajšie účinky, alebo preto, lebo má ďalšie ochorenie:

Porozprávajte sa s vaším lekárom predtým, ako Triumeq začnete znovu podávať. Váš lekár skontroluje, či príznaky dieťaťa súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že súviseli s reakciou z precitlivenosti, **povie vám, aby ste už nikdy znovu nepodali Triumeq ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir alebo dolutegravir**. Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Ak vám váš lekár povie, že Triumeq môžete začať znovu podávať, je možné, že vás požiada, aby ste prvé dávky podali v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď sa dieťa lieči na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Triumequ alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného HIV ochorenia. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa s vaším lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách zdravotného stavu dieťaťa**.

Abakavir môže spôsobiť reakciu z precitlivenosti (závažnú alergickú reakciu), najmä u ľudí, ktorí sú nosičmi konkrétneho typu génu označovaného ako HLA-B*5701. **Reakcia z precitlivenosti**, popísaná v tejto písomnej informácii v rámčeku pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“, môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B*5701. **Je veľmi dôležité, aby ste si informáciu o tejto závažnej reakcii prečítali a porozumeli jej.**

Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spájaných s užívaním Triumequ sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

Reakcie z precitlivenosti

Triumeq obsahuje abakavir a dolutegravir. Obidve tieto účinné látky môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti.

Tieto reakcie z precitlivenosti sa častejšie pozorovali u ľudí užívajúcich lieky, ktoré obsahujú abakavir.

U koho tieto reakcie vzniknú?

Reakcia z precitlivenosti môže vzniknúť u ktorejkoľvek osoby, ktorá užíva Triumeq, a môže ohrozovať jej život, ak v užívaní Triumequ pokračuje.

Vznik tejto reakcie je u dieťaťa pravdepodobnejší, ak má gén označovaný ako HLA-B*5701 (ale táto reakcia u neho môže vzniknúť aj vtedy, ak tento gén nemá). Pred predpísaním Triumequ dieťaťu vo vašej starostlivosti musia urobiť vyšetrenie na prítomnosť tohto génu. Ak viete, že tento gén má, povedzte to vášmu lekárovi.

Aké sú príznaky?

Najčastejšie príznaky sú:
horúčka (vysoká teplota) a **kožná vyrážka**.
Ďalšie časté príznaky sú:
nauzea (napínanie na vracanie), vracanie, hnačka, bolesť brucha (žalúdka), silná únava.

Medzi ďalšie príznaky patria:

bolesť kĺbov alebo svalov, opuch krku, dýchavičnosť, bolesť hrdla, kašeľ, občasné bolesti hlavy, zápal oka (konjunktivitída), vredy v ústach, nízky krvný tlak, mravčenie alebo necitlivosť rúk alebo nôh.

Kedy k týmto reakciám dochádza?

Reakcie z precitlivenosti sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby Triumeqom, ale pravdepodobnejšie k nim dôjde počas prvých 6 týždňov liečby.

Ihneď sa skontaktujte s vaším lekárom:
1. **ak sa u dieťaťa objaví kožná vyrážka ALEBO**
2. **ak sa u dieťaťa objavia príznaky aspoň z 2 nasledujúcich skupín:**
   - **horúčka**
   - **dýchavičnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ**
   - **nauzea alebo vracanie, hnačka alebo bolesť brucha**
   - **silná únava alebo ubolenosť alebo celkový pocit choroby.**

Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste Triumeq prestali podávať.

Ak ste prestali podávať Triumeq

Ak ste prestali podávať Triumeq dieťaťu kvôli reakcii z precitlivenosti, dieťa **už NIKDY nesmie ZNOVU užiť Triumeq ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir**. Ak ho znovu užije, v priebehu niekoľkých hodín mu krvný tlak môže nebezpečne klesnúť, čo môže spôsobiť smrť. Taktiež už nikdy nesmie znovu užiť lieky obsahujúce dolutegravir.

Ak dieťa prestalo užívať Triumeq z akéhokoľvek dôvodu – najmä preto, lebo sa domnievate, že má vedľajšie účinky, alebo preto, lebo má ďalšie ochorenie:

Porozprávajte sa s vaším lekárom predtým, ako začne dieťa znovu užívať Triumeq. Váš lekár skontroluje, či príznaky dieťaťa súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať,

že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste mu už nikdy znovu nepodali Triumeq ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir**. Taktiež vám môže povedať, aby ste už nikdy znovu nepodali žiaden iný liek obsahujúci dolutegravir. Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Reakcie z precitlivenosti občas vznikli u osôb, ktoré znovu začali užívať lieky obsahujúce abakavir, ale ktoré mali pred pozastavením jeho užívania iba jeden z príznakov uvedených na pohotovostnej karte.

U pacientov, ktorí v minulosti užívali lieky obsahujúce abakavir bez toho, že by mali akékoľvek príznaky precitlivenosti, veľmi zriedkavo vznikla reakcia z precitlivenosti, keď tieto lieky začali znovu užívať.

Ak vám váš lekár povie, že Triumeq môžete začať znovu podávať, je možné, že vás požiada, aby ste prvé dávky dieťaťu podali v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

Ak je dieťa precitlivené na Triumeq, vráťte všetky nepoužité tablety Triumequ na bezpečnú likvidáciu. Poraďte sa o tom s vaším lekárom alebo lekárnikom.

Balenie Triumequ obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na reakcie z precitlivenosti. **Oddeľte túto kartu a majte ju vždy pri sebe**.

Veľmi časté vedľajšie účinky
Môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb**:
- bolesť hlavy
- hnačka
- napínanie na vracanie (*nauzea*)
- ťažkosti so zaspávaním (*insomnia*)
- nedostatok energie (*únava*)

Časté vedľajšie účinky
Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**:
- reakcia z precitlivenosti *(pozri „Reakcie z precitlivenosti“ uvedené vyššie v tejto časti)*
- nechutenstvo
- vyrážka
- svrbenie (*pruritus*)
- vracanie
- bolesť žalúdka (*brucha*)
- žalúdočná (*brušná*) nepohoda
- prírastok telesnej hmotnosti
- porucha trávenia
- vetry (*flatulencia*)
- závraty
- nezvyčajné sny
- nočné mory
- depresia (pocity hlbokého smútku a bezcennosti)
- úzkosť
- únava
- ospalosť
- horúčka (*vysoká teplota*)
- kašeľ
- podráždený nos alebo výtok z nosa
- vypadávanie vlasov
- bolesť svalov alebo nepríjemné pocity vo svaloch
- bolesť kĺbov

- pocit slabosti
- celkový pocit choroby

Častý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť krvnými vyšetreniami, je:
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
- zvýšenie hladiny enzýmov tvorených vo svaloch (*kreatínfosfokináza*)

Menej časté vedľajšie účinky
Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb**:
- zápal pečene (*hepatitída*)
- samovražedné myšlienky a samovražedné správanie (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím)
- panický záchvat

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami, sú:
- znížený počet krvných buniek dôležitých pre zrážanie krvi (*trombocytopénia*)
- nízky počet červených krviniek *(anémia)* alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*)
- zvýšenie hladiny cukru (glukózy) v krvi
- zvýšenie hladiny triacylglycerolov (typ tukov) v krvi

Zriedkavé vedľajšie účinky
Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb:**
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*)
- rozpad svalového tkaniva
- zlyhanie pečene (prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok alebo nezvyčajne tmavý moč)
- samovražda (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím)

→ **Bezodkladne povedzte vášmu lekárovi,** ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy súvisiace s duševným zdravím (pozri aj iné problémy súvisiace s duševným zdravím vyššie).

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami, sú:
- zvýšenie hladiny bilirubínu (vyšetrenie funkcie pečene)
- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného *amyláza*.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky
Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000 osôb:**
- necitlivosť, pocit brnenia a pichania na koži (mravčenie)
- pocit slabosti v končatinách
- kožná vyrážka, pri ktorej sa môžu tvoriť pľuzgiere a ktorá vyzerá ako terčíky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou plochou s tmavým kruhom po okraji) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozšírená vyrážka s pľuzgiermi a odlupujúca sa koža, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca odlupovanie kože na viac než 30 % plochy tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi).

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť krvnými vyšetreniami, je:
- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*čistá aplázia červených krviniek*).

Ak sa u dieťaťa vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky

→ **Porozprávajte sa s vaším lekárom**. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

Kombinovaná liečba, akou je liečba Triumeqom, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV alebo AIDS majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Takéto infekcie mohli byť „tiché“ a nezistené oslabeným imunitným systémom predtým, ako sa liečba začala. Po začatí liečby imunitný systém zosilnie a môže napadnúť infekcie, čo môže spôsobovať príznaky infekcie alebo zápalu. Príznaky zvyčajne zahŕňajú **horúčku** a niektoré z nasledujúceho:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako dieťa začne užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela.

Ak sa u dieťaťa vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie a zápalu alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:

→ **bezodkladne to povedzte vášmu lekárovi**. Nepodávajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

→ **povedzte to vášmu lekárovi**.

Vplyv na telesnú hmotnosť, hladiny lipidov a glukózy v krvi

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a niekedy to súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Triumeq

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fľaške po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Triumeq obsahuje

- Liečivá sú dolutegravir, abakavir a lamivudín. Každá tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 5 mg dolutegraviru, 60 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 30 mg lamivudínu.
- Ďalšie zložky sú acesulfám draselný, krospovidón, manitol (E421), mikrokryštalická celulóza, povidón, silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza, oxid kremičitý, koloidný, bezvodý), sodná soľ karboxymetylškrobu, stearyl-fumarát sodný, jahodová krémová príchuť, sukralóza, čiastočne hydrolyzovaný poly(vinyl)alkohol, makrogol, mastenec, oxid titaničitý (E171) a žltý oxid železitý (E172).
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dispergovateľnej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ako vyzerá Triumeq a obsah balenia

Triumeq dispergovateľné tablety sú žlté, dvojito vypuklé, tablety kapsulového tvaru s vyrazeným „SV WTU“ na jednej strane.
Dispergovateľné tablety sa dodávajú vo fľaškách obsahujúcich 90 tabliet.
Fľaška obsahuje vysúšadlo na zníženie vlhkosti. Po otvorení fľašky nechajte vysúšadlo vo fľaške, nevyberajte ho.
Odmerná nádobka je súčasťou balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

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 A.E.B.E.
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

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie krok za krokom

Pred podaním dávky lieku si prečítajte návod na použitie.
Postupujte podľa jednotlivých krokov, na prípravu použite pitnú vodu a podajte dávku dieťaťu.

Dôležitá informácia

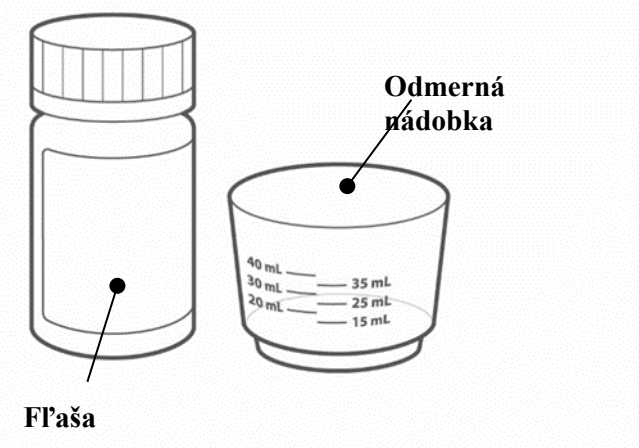
Vždy podajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u vášho lekára alebo lekárnika.

Tablety sa **nesmú** hrýzť, rezať alebo drviť.

Ak vynecháte dávku, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete. Ale ak máte ďalšiu dávku podať do 4 hodín, vynechanú dávku preskočte a podajte ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte v liečbe dieťaťa tak, ako predtým. Nepodávajte dvojnásobnú dávku alebo viac, ako vám predpísal váš lekár.

Ak vaše dieťa neužije alebo nemôže užiť plnú dávku, kontaktujte vášho lekára.

Ak podáte viac priveľa lieku, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.



Vaše balenie obsahuje:

- fľašu obsahujúcu 90 tabliet.
- odmernú nádobku.

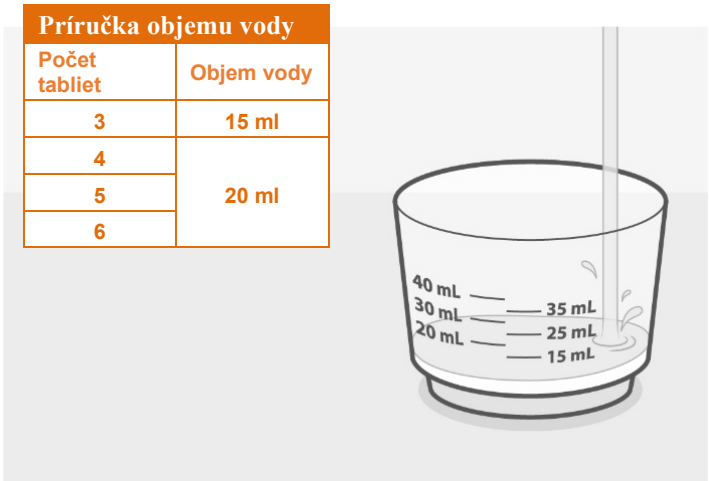
Tiež budete potrebovať:

- čistú pitnú vodu.
- ak dieťa vo vašej starostlivosti nemôže použiť priloženú odmernú nádobku, možno budete potrebovať perorálnu striekačku na podanie lieku. Poraďte sa so svojím lekárom.

Príprava

1. Nalejte vodu

Príručka objemu vody	
Počet tabliet	Objem vody
3	15 ml
4	20 ml
5	
6	

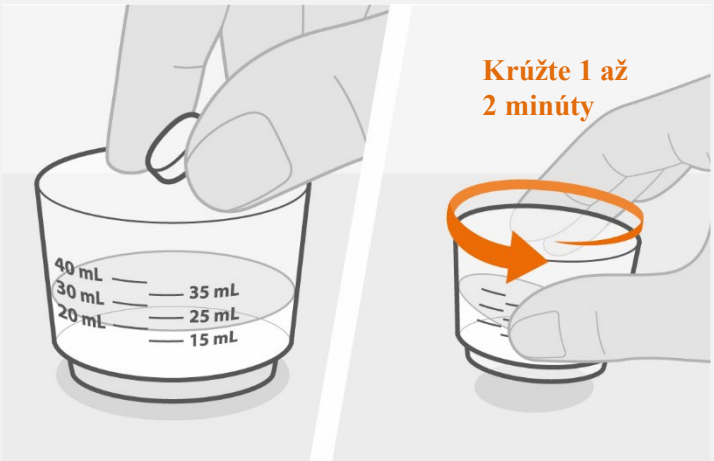


- Nalejte čistú pitnú vodu do odmernej nádobky.
  Príručka objemu vody vyššie udáva potrebné množstvo vody na predpísanú dávku.

Použite iba pitnú vodu.

- **Nepoužívajte** iný nápoj alebo jedlo na prípravu dávky.

2. Príprava lieku



- Pridajte do vody predpísané množstvo tabliet.
- Jemne krúžte odmernou nádobkou 1 až 2 minúty na rozpustenie tablety (tabliet). Liek sa zakalí. Dajte pozor, aby ste žiadny liek nevyliali.
- Skontrolujte, či je liek pripravený. Ak spozorujete kúsky tablety, krúžte odmernou nádobkou, až kým nezmiznú.

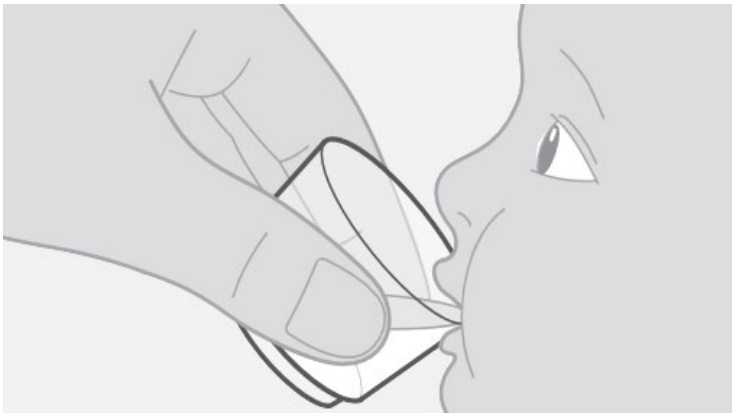
Ak vylejete časť lieku, utrite ho.

Zlikvidujte zvyšok pripraveného lieku a pripravte novú dávku.

Dávku lieku musíte podať do 30 minút od prípravy dávky. Ak uplynulo viac ako 30 minút, vylejte celú dávku do nádoby, vypláchnite vodou a pripravte novú dávku lieku.

Podanie lieku

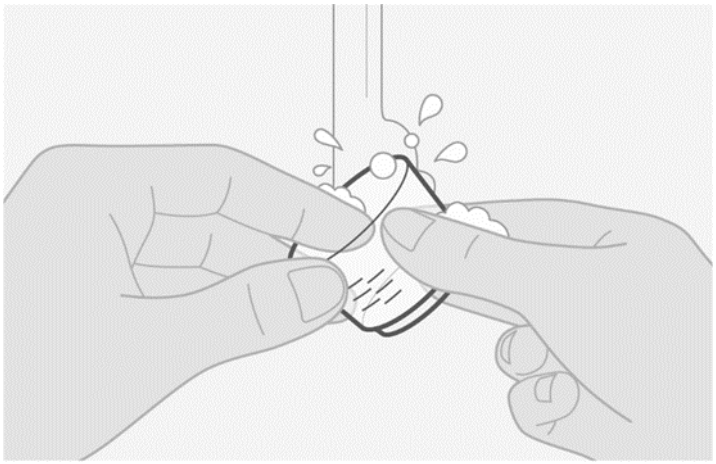
3. Podajte liek



- Uistite sa, že dieťa je vzpriamene. Podajte všetok pripravený liek dieťaťu.
- Pridajte ďalších 15 ml alebo menej pitnej vody do odmernej nádobky, zakrúžte a všetko podajte dieťaťu.
- **Ak nejaký liek ostane v nádobke, zopakujte predošlý krok, aby ste sa uistili, že dieťa dostane plnú dávku.**

Čistenie

4. Vyčistite odmernú nádobku



- Umyte odmernú nádobku vodou.

- Odmerná nádobka musí byť vyčistená pred prípravou ďalšej dávky.

Informácie o uchovávaní

Uchovávajte tablety vo fľaške. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Vo fľaške sa nachádza vysúšadlo, ktoré pomáha udržať tablety suché. Vysúšadlo **neprehĺtajte**. Vysúšadlo **nevyberajte**.

Všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.

Informácie o likvidácii

Keď sa všetky tablety z fľašky použijú alebo už nie sú potrebné, zlikvidujte fľašku a odmernú nádobku. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Novú odmernú nádobku dostanete v ďalšom balení.