

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 a dospievajúcich starších ako 12 rokov a vážiacich aspoň 40 kg, ktorí sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) (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 a dospievajúci (vážiaci aspoň 40 kg)

Odporúčaná dávka Triumequ pre dospelých a dospievajúcich je jedna tableta jedenkrát denne.

Triumeq sa nemá podávať dospelým alebo dospievajúcim, ktorí vážia menej ako 40 kg, pretože je to tableta s fixnou dávkou, ktorá sa nedá znížiť.

Triumeq je tableta s fixnou dávkou a nemá sa predpisovať pacientom, u ktorých sú potrebné úpravy dávky. V prípadoch, keď je indikované ukončenie podávania alebo úprava dávky jedného z liečiv, sú dispozícii jednozložkové lieky obsahujúce dolutegravir, abakavir alebo lamivudín. V týchto prípadoch si má lekár prečítať jednotlivé súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

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.

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 < 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 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 mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pozri časti 4.4 a 4.8.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Prenos HIV

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej liečbe značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

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 chybnnej 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, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. 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, prosím, 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 reaktívacie

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 reaktíviou 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 reaktívácie. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C sa odporúča sledovanie biochemických parametrov funkcie pečene. (Pozri odsek „Pacienti s chronickou hepatítidou 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 rôznu 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 antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Infarkt myokardu

Observačné štúdie preukázali súvislosť medzi infarktomyokardu a použitím abakaviru. Do štúdií boli zaradení najmä pacienti po predchádzajúcej antiretrovirusovej liečbe. Údaje z klinických skúšaní ukázali obmedzený počet prípadov infarktu myokardu a nedokázali vylúčiť malé zvýšenie rizika. Údaje, ktoré sú k dispozícii z pozorovaných skupín pacientov a z randomizovaných skúšaní celkovo vykazujú istú nekonzistentnosť, a tak nie je možné ani potvrdiť, ani vyvrátiť príčinnú súvislosť medzi liečbou abakavirom a rizikom infarktu myokardu. Doteraz sa nezistil biologický mechanizmus, ktorý by vysvetľoval možné zvýšenie rizika. Pri predpisovaní Triumequ sa majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

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 antiretrovirusový liek nevylicí 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

Keďže pre pacientov s rezistenciou na inhibítory integrázy je odporúčaná dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denne, Triumeq sa neodporúča používať u pacientov s rezistenciou na inhibítory integrázy.

Liekové interakcie

Keďže odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s etravirínom (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenzom, nevirapínom, rifampicínom, tipranavirom/ritonavir, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom a ľubovníkom bodkovaným, Triumeq sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich tieto liečivá (pozri časť 4.5).

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

Triumeq sa odporúča podávať 2 hodiny pred užitím výživových doplnkov alebo multivitamínov obsahujúcich vápnik, železo alebo horčík alebo 6 hodín po ich užití (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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Triumeq obsahuje dolutegravir, abakavir a lamivudín, preto sú akékoľvek interakcie zistené pri týchto liečivách podávaných jednotlivito 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 transportérom organických kationov (organic cation transporter, OCT) 2 a efluxnými transportérmi MATE-1 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 MATE-1; 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

žiadan 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 žiadan 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 MATE-1. V podmienkach *in vivo* bol u pacientov pozorovaný 10 - 14 % pokles klírensu kreatinínu (vylúčené množstvo závisí od transportu OCT2 a MATE-1). V podmienkach *in vivo* dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OCT2 alebo MATE-1 (napr. 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* 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}“). 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
Antiretrovirové lieky		
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirín ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy znížil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Keďže pre pacientov užívajúcich etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy sa odporúča dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denne, Triumeq sa neodporúča používať u pacientov, ktorí užívajú etravirín bez súbežného podávania atazanaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru alebo lopinaviru/ritonaviru (pozri ďalej v tabuľke).
Lopinavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Keďže dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s efavirenzom, súbežné podávanie efavirenz s Triumeqom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
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 efavirenz. Keďže dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s nevirapínom, súbežné podávanie nevirapínu s Triumeqom sa neodporúča.

Rilpivirín	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
Tenofovir Emtricitabín, didanozín, stavudín, zidovudín.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 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))
<i>Inhibítory proteázy</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibícia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Keďže odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s tipranavirom/ritonavikom, súbežné podávanie tipranaviru/ritonaviru s Triumeqom sa neodporúča.
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir znižujú koncentrácie dolutegraviru, ale na základe obmedzených údajov to nevedlo k zníženej účinnosti v štúdiách fázy III. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Nelfinavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

	(Nesledovalo sa)	
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Lopinavir+ritonavir/ abakavir	Abakavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Iné antivirotiká		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % Boceprevir ↔ (historické kontroly)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Daklatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 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 kationov)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Triumequ, pokiaľ pacient nemá poruchu funkcie obličiek (pozri časť 4.2).
Antimykobakteriálne lieky		
Rifampicín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Keďže dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s rifampicínom, súbežné podávanie rifampicínu s Triumeqom sa neodporúča.

Rifabutín	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Antikonvulzíva		
Karbamazepín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Keďže odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s karbamazepínom, DTG/ABC/3TC FDC sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich karbamazepín.
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)	Keďže odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito induktormi metabolických enzýmov, DTG/ABC/3TC FDC sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich tieto induktory metabolických enzýmov.
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 <i>in vitro</i> 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 dávkovania 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 dávkovania.
Rôzne		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/dolutedgravir 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.
<i>Sorbitol</i>		
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.
<i>Antacidá a výživové doplnky</i>		
Antacidá obsahujúce horčík/hliník/dolutedgravir	Dolutedgravir ↓ 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 jeho užití alebo 6 hodín pred jeho užitím).
Výživové doplnky obsahujúce vápnik/dolutedgravir	Dolutedgravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	Výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania Triumequ (minimálne 2 hodiny po jeho užití alebo 6 hodín pred jeho užitím).
Výživové doplnky obsahujúce železo/dolutedgravir	Dolutedgravir ↓ 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 %	
<i>Kortikosteroidy</i>		
Prednizón	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Antidiabetiká</i>		
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).
<i>Rastlinné lieky</i>		
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)	Keďže odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s ľubovníkom bodkovaným, používanie DTG/ABC/3TC FDC sa neodporúča.
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinylostradiol (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.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby Triumeqom podstúpiť tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú Triumeq, majú počas celej liečby používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Pri rozhodovaní o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa spravidla majú vziať do úvahy údaje získané u zvierat aj klinické skúsenosti u gravidných žien.

Z predbežných údajov zo štúdie zameranej na dohľad vyplynulo, že u matiek, ktoré boli v čase počatia vystavené dolutegraviru (zložka Triumequ), existuje zvýšený výskyt porúch neurálnej trubice (0,9 %) v porovnaní s matkami, ktoré boli liečené liekmi bez obsahu dolutegraviru (0,1 %).

Výskyt porúch neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje v rozmedzí 0,5 - 1 prípad na 1 000 živonarodených detí (0,05 - 0,1 %). Vzhľadom na to, že k poruchám neurálnej trubice dochádza počas prvých 4 týždňov vývoja plodu (čo je obdobie, keď sa neurálne trubice uzatvárajú), toto riziko sa vzťahuje na ženy, ktoré sú vystavené dolutegraviru v čase počatia a v ranom štádiu gravidity. Z dôvodu potenciálneho rizika vzniku porúch neurálnej trubice spájaného s dolutegravírom sa Triumeq nemá používať prvého trimestra gravidity, okrem prípadov kedy neexistuje iná alternatíva.

Po expozícii tehotných žien dolutegraviru v druhom a treťom trimestri nevyplynuli z viac ako 1 000 výsledkov žiadne dôkazy o zvýšenom riziku malformácií a negatívnych vplyvov na plod/novonarodené dieťa. Avšak nakoľko mechanizmus účinku, ktorým dolutegravir môže ovplyvňovať tehotenstvo u žien, nie je známy, bezpečnosť pri jeho používaní v druhom a treťom trimestri nie je možné potvrdiť. Triumeq sa má počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva používať iba v prípade, ak očakávaný prínos liečby pre matku prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

V štúdiách reprodukčnej toxicity vykonaných s dolutegravírom na zvieratách neboli zistené žiadne nežiaduce vplyvy na vývoj, vrátane porúch neurálnej trubice (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že dolutegravir u zvierat prechádza placentou.

Malé množstvo údajov u gravidných žien, ktoré užívali jednotlivé liečivá abakavir a lamivudín v kombinácii, nepoukazuje na malformácie (viac ako 400 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri). Pokiaľ ide o lamivudín, veľké množstvo údajov (viac ako 3 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje na malformácie. Malé množstvo údajov (viac ako 600 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.

U pacientok súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B, ktoré sú liečené liekom obsahujúcim lamivudín, akým je Triumeq, a následne otehotnejú, sa má vziať do úvahy možnosť recidívy hepatitídy po ukončení liečby lamivudínom.

Mitochondriálna dysfunkcia

V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôznu 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

Nie je známe, či sa dolutegravir vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje získané u zvierat preukázali vylučovanie dolutegraviru do mlieka. U potkanov v období laktácie, ktorým bola podaná jednorazová perorálna dávka 50 mg/kg na 10. deň po pôrode, sa dolutegravir zistil v mlieku v koncentráciách typicky vyšších ako v krvi.

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 infikované HIV za žiadnych okolností 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 neprekázali žiaden vplyv dolutegraviru, abakaviru alebo lamivudínu na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti 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, o ktorých sa usúdilo, že majú možnú alebo pravdepodobnú súvislosť s dolutegravirom a abakavirom/lamivudínom, boli nauzea (12 %), insomnie (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 precitlivosťou na abakavir. Preto sa u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto príznakov má starostlivo vyhodnotiť prítomnosť tejto precitlivosti (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých sa nedala vylúčiť precitlivosť 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 udalosťou, ktorá mala možnú súvislosť s liečbou dolutegravirom a abakavirom/lamivudínom, pozorovanou u jednotlivých pacientov bola reakcia z precitlivosti, 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, o ktorých sa usúdilo, že majú prinajmenšom možnú súvislosť s liečbou 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií súvisiacich s kombináciou dolutegravir + abakavir/lamivudín v analýze súhrnných údajov z: klinických skúšaní 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
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	
Menej časté:	neutropénia ¹ , anémia ¹ , trombocytopenia ¹
Veľmi zriedkavé:	čistá aplázia červených krviniek ¹
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	
Časté:	precitlivenosť (pozri časť 4.4)
Menej časté:	syndróm imunitnej reaktívacie (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Časté:	anorexia ¹
Menej časté:	hypertriglyceridémia, hyperglykémia
Veľmi zriedkavé:	laktátová acidóza ¹
<i>Psychické poruchy:</i>	
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)
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy
Časté:	závraty, somnolencia, letargia ¹
Veľmi zriedkavé:	periférna neuropatia ¹ , parestézia ¹
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	
Časté:	kašeľ ¹ , nosové príznaky ¹
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Veľmi časté:	nauzea, hnačka
Časté:	vracanie, flatulencia, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, abdominálna distenzia, brušný dyskomfort, gastroezofágová refluxová choroba, dyspepsia
Zriedkavé:	pankreatitída ¹
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	
Menej časté:	hepatitída
Zriedkavé:	akútne zlyhanie pečene ¹
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté:	vyrážka, pruritus, alopecia ¹
Veľmi zriedkavé:	multiformný erytém ¹ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , toxická epidermálna nekrolýza ¹

<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Časté:	artralgia ¹ , svalové poruchy ¹ (vrátane myalgie ¹)
Zriedkavé:	rabdomyolýza ¹
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Veľmi časté:	únava
Časté:	asténia, horúčka ¹ , malátnosť ¹
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	
Časté:	zvýšenie hladiny CK, zvýšenie hladín ALT/AST
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.	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie z precitlivosti

Abakavir aj dolutegravir sa spájajú s rizikom reakcií z precitlivosti (HSR), ktoré sa častejšie pozorovali pri abakavire. Pri reakcii z precitlivosti 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 akýmkoľvek 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, prosím, v časti 4.4.

Precitlivosť na dolutegravir

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

Precitlivosť 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 precitlivosti, sú uvedené tučným písmom.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých vznikne reakcia z precitlivosti, 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 malátnosť².

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

<i>Krv a lymfatický systém</i>	Lymfopénia
<i>Pečeň/pankreas</i>	Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene , hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Kostrová a svalová sústava</i>	Myalgia , zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy
<i>Obličky a močové cesty</i>	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 reaktívacie

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 štúdií SINGLE sa po 96 týždňoch liečby pozorovala priemerná zmena oproti východiskovej hodnote o 12,6 $\mu\text{mol/l}$. 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

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa účinkov Triumequ v pediatrickej populácii. Jeho jednotlivé liečivá sa skúmali u dospievajúcich (12- až 17-ročných).

Na základe obmedzených dostupných údajov o dolutegravire ako jedinom liečive podávanom v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu dospievajúcich (12- až 17-ročných) sa nezistili žiadne ďalšie typy nežiaducich reakcií 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 antiretrovirusovej 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 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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

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 retrovirusovej 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 (analog 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 laboratórných kmeňov a klinických izolátov HIV v niekoľkých bunkových typoch vrátane transformovaných T-bunkových línií, línií odvodených od monocytov/makrofágov a primárnych kultúr aktivovaných mononukleárných 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 laboratórných 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-1IIIIB a HIV-1HXB2 sa pohybovala v rozmedzí od 1,4 do 5,8 μ mol/l. Medián alebo priemer hodnôt IC_{50} lamivudínu proti laboratórnym kmeňom HIV-1 sa pohyboval v rozmedzí od 0,007 do 2,3 μ mol/l. Priemerná hodnota IC_{50} proti laboratórnym kmeňom HIV-2 (LAV2 a EHO) sa pohybovala v rozmedzí od 1,57 do 7,5 μ mol/l pri abakavire a od 0,16 do 0,51 μ mol/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 μ mol/l, proti podtypom skupiny O od 0,022 do 1,21 μ mol/l a proti izolátom HIV-2 od 0,024 do 0,49 μ mol/l. Hodnoty IC_{50} lamivudínu proti podtypom HIV-1 (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,001 do 0,170 μ mol/l, proti podtypom skupiny O od 0,030 do 0,160 μ mol/l a proti izolátom HIV-2 od 0,002 do 0,120 μ mol/l v mononukleárných 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 antagonistizovaná, keď sa podával v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom, zalcitabínom alebo zidovudínom, s nenukleozidovým inhibítormi reverznej transkriptázy (NNRTI) nevirapínom alebo s inhibítormi 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 IC₉₀ 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 mutáciu Q148 sa pozoruje zvyšujúca sa násobná zmena hodnoty IC₅₀ 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 IC₅₀ 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 (background 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 dvojitych 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 antiretrovírotikami z iných skupín, napr. PI alebo NNRTI, je nepravdepodobná.

Účinky na elektrokardiogram

Pri dávkach dolutegraviru približne 3-násobne prekročujúcich 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 STRIVING (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 v dávke 50 mg 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 štúdiu 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 %)	
Nepřítomnosť virologickej odpovede†	5 %	6 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	7 %	13 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdiu/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	2 %	10 %
Ukončenie účasti na štúdiu/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov§	5 %	3 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	0	< 1 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa východiskových kovariantov		
Východisková plazmatická vírusová záťaž (kópie/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100 000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm ³)		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 až < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Pohlavie		
Mužské	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Ženské	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Rasa		
Belošská	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afroamerický/africký pôvod/iné	109 / 130 (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 %)
<p>* 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 štúdiu, „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.</p>		

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/mm³ v porovnaní s 208 bunkami/mm³, v uvedenom poradí ($p < 0,001$). Čas do dosiahnutia vírusovej supresie aj zmena oproti východiskovým analýzám 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 ukazovateli 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 superiorna 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 v dávke 50 mg 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 noninferiorný oproti raltegraviru, a to aj v podskupine pacientov liečených abakavirom/lamivudínom ako základným režimom.

Tabuľka 4: Demografické charakteristiky a virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdiu 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 štúdiu/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	2 %	1 %
Ukončenie účasti na štúdiu/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 štúdiu.		
Poznámky: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

V FLAMINGO bolo 485 pacientov liečených dolutegravirom v dávke 50 mg jedenkrát denne, alebo darunavirom/ritonavirovom (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 štúdiu 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 belošká 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 štúdiu/užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti‡	1 %	4 %
Ukončenie účasti na štúdiu/užívania skúšaného lieku z iných dôvodov§	2 %	5 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	< 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
<p>* 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 \geq 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 štúdiu, „stratený“ zo sledovania, odchýlka od protokolu. ** p < 0,001. Poznámky: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

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 50 mg/600 mg/300 mg, alebo atazanaviru 300 mg plus ritonaviru 100 mg plus tenofovir dizoproxyly/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 štúdiu 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 %
<u>Dôvody</u>		
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 štúdiu	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 jedenkrát denne (skorá zmena liečby). Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B bola jedným z hlavných kritérií vylúčenia z účasti na štúdiu. 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 štúdií 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 %
<u>Dôvody</u>				
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 štúdií	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 noninferiorna 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, multicentrickej, otvorenej štúdií fázy I/II (P1093/ING112578) sa hodnotili farmakokinetické parametre, bezpečnosť, tolerabilita a účinnosť dolutegraviru v kombinovaných režimoch u dojčiat, detí a dospievajúcich infikovaných HIV-1.

V 24. týždni dosiahlo 16 z 23 (69 %) dospelých (vo veku od 12 rokov do 17 rokov) liečených dolutegravírom podávaným jedenkrát denne (35 mg n = 4; 50 mg n = 19) plus OBR vírusovú záťaž nižšiu ako 50 kópií/ml.

V 24. týždni sa u 20 z 23 detí a dospelých (87 %) zistil pokles HIV-1 RNA o > 1 log₁₀ kópií/ml oproti východiskovej hodnote alebo HIV-1 RNA < 400 kópií/ml. U štyroch osôb došlo k virologickému zlyhaniu, pričom žiadna z nich nemala v čase virologického zlyhania rezistenciu na INI.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Preukázalo sa, že tableta Triumequ je bioekvivalentná tablete obsahujúcej dolutegravir ako jediné liečivo a tablete s fixnou kombinovanou dávkou abakaviru/lamivudínu (ABC/3TC FDC) podávanými osobitne. Preukázalo sa to v bioekvivalenčnej štúdií 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). V tejto štúdií sa v podskupine osôb (n = 12) hodnotil vplyv jedla s vysokým obsahom tuku na tabletu Triumequ. Po podaní Triumequ 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 nalačno. Toto sa nepovažuje za klinicky významné (pozri Absorpcia). Vplyv jedla na plazmatickú expozíciu abakaviru a lamivudínu po podaní Triumequ s jedlom s vysokým obsahom tuku bol veľmi podobný vplyvu jedla, ktorý sa predtým pozoroval pri ABC/3TC FDC. Tieto výsledky svedčia o tom, že Triumeq sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

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 g 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 AUC₂₄ je 8,87 µg.h/ml (21 %).

Po podaní Triumequ 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 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 sa môže 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 ($< 35\text{ g/l}$), 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 štúdiu 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 vylúčia 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 lúмене 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 ($IC_{50} > 50 \mu\text{mol/l}$) enzýmov cytochrómu P₄₅₀ (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 (napríklad CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2D6) 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 5 až 7 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 < 50 ml/min je potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V randomizovanom klinickom skúšaní zisťujúcim 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 log₁₀ 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 v porovnaní s plazmatickým polčasom lamivudínu rovnajúcim sa 5 - 7 hodinám, čo podporuje podávanie dávky ABC a 3TC jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

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 dávkovania 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 a 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. Štúdiá farmakokinetiky dolutegraviru sa uskutočnila u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} < 30 ml/min). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely medzi osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} < 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 < 50 ml/min.

Staršie osoby

Populačná farmakokinetická analýza dolutegraviru s použitím údajov získaných u 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 u 10 dospievajúcich infikovaných HIV-1, ktorí boli po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe (12- až 17-ročných), ukázala, že dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne viedol k expozícii dolutegraviru porovnateľnej s expozíciou pozorovanou u dospelých, ktorí užívali dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov získaných u dospievajúcich, ktorí užívali dennú dávku abakaviru 600 mg a lamivudínu 300 mg. Farmakokinetické parametre sú porovnateľné s tými, ktoré boli hlásené u dospelých.

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 abakavírom 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/m² 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/m² 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 toxicitu 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
magnéziumstearát

Obal tablety

čiasťočne 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

Uchovávajúte 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

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
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

06/2019

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