

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (sve formě sodné soli dolutegraviru), 600 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 300 mg lamivudinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Triumeq je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností alespoň 25 kg (viz body 4.4 a 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg)
Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně.

Potahované tablety Triumeq se nemají podávat dospělým, dospívajícím ani dětem s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, protože se jedná o tabletu s fixní dávkou, kde nelze dávku snižovat. Dispergovatelné tablety Triumeq se mají podávat dětem ve věku nejméně 3 měsíce s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg.

V případě, kdy je indikováno ukončení podávání nebo úprava dávky jedné z léčivých látek, jsou dostupné léčivé přípravky obsahující samostatně dolutegravir, abakavir nebo lamivudin. V těchto případech se lékař musí řídit jednotlivými souhrny údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

V případě potřeby úpravy dávky vzhledem k lékovým interakcím, např. s rifampicinem, karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, třezalkou tečkovanou, etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem nebo tipranavirem/ritonavirem (viz body 4.4 a 4.5), je vhodná samostatná dávka dolutegraviru (v potahovaných nebo dispergovatelných tabletách).

Dispergovatelné tablety

Triumeq je k dispozici ve formě dispergovatelných tablet pro pacienty ve věku nejméně 3 měsíce s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg. Biologická dostupnost dolutegraviru z potahovaných tablet a dispergovatelných tablet není srovnatelná; proto se nesmí vzájemně nahrazovat (viz bod 5.2).

Vynechaná dávka

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Užívání přípravku Triumeq se u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min nedoporučuje (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Expozice lamivudinu se však významně zvyšuje u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Triumeq u dětí mladších než 3 měsíce s tělesnou hmotností nižší než 6 kg nebyly stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty transportéru organických kationtů (OCT) 2, mimo jiné včetně fampridinu (také známým jako dalfampridin; viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce (viz také bod 4.8)

Jak abakavir tak i dolutegravir jsou spojeny s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR) (viz bod 4.8), které mají některé společné znaky, jako jsou horečka a/nebo vyrážka, s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Klinicky není možné určit, zda jsou HSR u přípravku Triumeq spojeny s abakavirem nebo dolutegravirem. Hypersenzitivní reakce byly pozorovány častěji u abakaviru; některé

z nich byly život ohrožující a ve vzácných případech fatální, pokud nebyly náležitě léčeny. Riziko HSR způsobených abakavirem je významně vyšší u pacientů, kteří mají pozitivní test na alelu HLA-B*5701. Nicméně u pacientů, kteří tuto alelu nemají, byly HSR na abakavir hlášeny, avšak s nižší frekvencí.

Proto je nutno vždy dodržet následující:

- Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B*5701.
- Léčba přípravkem Triumeq se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B*5701, u nichž bylo podezření na HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir.
- **Léčbu přípravkem Triumeq je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B*5701, je-li podezření na HSR. Odklad ukončení léčby přípravkem Triumeq po nástupu hypersenzitivity může vést k okamžité a život ohrožující reakci. Je nutno monitorovat klinický stav včetně jaterních aminotransferáz a bilirubinu.
- Po ukončení léčby přípravkem Triumeq z důvodu podezření na HSR se **již nikdy nesmí znovu podat Triumeq ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir nebo dolutegravir.**
- Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.
- Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem a dolutegravirem, je nutno poučit pacienty, aby zlikvidovali všechny zbývající tablety přípravku Triumeq.

Klinický popis HSR

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

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

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

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

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

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

Porucha funkce jater

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

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

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C

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

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

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

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

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

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

neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Kardiovaskulární příhody

Ačkoli jsou dostupné údaje z klinických a observačních studií s abakavirem nekonzistentní, několik studií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (zejména infarktu myokardu) u pacientů léčených abakavirem. Proto je při předepisování přípravku Triumeq nutno učinit opatření s cílem minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

Při léčbě pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem navíc mají být zváženy alternativní možnosti léčby k režimu s abakavirem.

Osteonekróza

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

Oportunní infekce

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

Podávání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min užívajících přípravek Triumeq, může dojít k 1,6 až 3,3násobně vyšší expozici lamivudinu (AUC) než u pacientů s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min. Nejsou k dispozici žádné bezpečnostní údaje z randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících přípravek Triumeq s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávali lamivudin v upravené dávce. V původních registračních studiích pro lamivudin v kombinaci se zidovudinem byly vyšší expozice lamivudinu spojeny s vyšší mírou hematologických toxicit (neutropenie a anémie), nicméně k přerušeni léčby kvůli neutropenii nebo anémii došlo u < 1 % pacientů. Mohou se vyskytnout další nežádoucí účinky související s lamivudinem (jako jsou gastrointestinální a jaterní poruchy).

Pacienti s trvalou clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávají přípravek Triumeq, mají být sledováni ohledně nežádoucích účinků souvisejících s lamivudinem, zejména hematologických toxicit. Pokud se vyvine nová nebo zhorší stávající neutropenie nebo anémie, doporučuje se upravit dávku lamivudinu (podle souhrnu údajů o přípravku pro lamivudin), čehož nelze dosáhnout pomocí přípravku Triumeq. Pokud je indikována úprava dávky lamivudinu, je třeba léčbu přípravkem Triumeq ukončit a k nastavení léčebného režimu použít léčivé přípravky obsahující jednotlivé složky.

Léková rezistence

Užívání přípravku Triumeq se u pacientů s rezistencí k inhibitorům integrázy nedoporučuje. Je to proto, že doporučená dávka dolutegraviru je u dospělých pacientů s rezistencí k inhibitorům integrázy 50 mg dvakrát denně a pro doporučení dávky dolutegraviru u dospívajících, dětí a kojenců s rezistencí k inhibitorům integrázy nejsou k dispozici dostatečná údaje.

Lékové interakce

Doporučená dávka dolutegraviru při podávání s rifampicinem, karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, třezalkou tečkovanou, etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem nebo tipranavirem/ritonavirem je 50 mg dvakrát denně (viz bod 4.5).

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

Užívá-li se s jídlem, lze Triumeq a doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat v tutéž dobu. Je-li přípravek Triumeq užíván nalačno, doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík se doporučuje podávat 2 hodiny po užití přípravku Triumeq nebo 6 hodin před ním (viz bod 4.5).

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

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

Triumeq se nesmí užívat s žádnými jinými léčivými přípravky obsahujícími dolutegravir, abakavir, lamivudin nebo emtricitabin s výjimkou případů, kde je nutná úprava dávky dolutegraviru kvůli lékovým interakcím (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Triumeq obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu

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

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

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

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

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

Vliv dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

Dolutegravir inhiboval *in vitro* renální transportéry OCT2 a MATE1. U pacientů bylo *in vivo* pozorováno 10–14% snížení clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na OCT2 a transportéru MATE-1). *In vivo* může dolutegravir zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, u nichž je exkrece závislá na OCT2 a/nebo MATE-1 (např. fampridinu [také známým jako dalfampridin], metforminu) (viz tabulka 1).

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

In vitro prokázal abakavir potenciál inhibovat CYP1A1 a vykazoval omezený potenciál k inhibici metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP3A4. Abakavir byl inhibitorem MATE1; klinické souvislosti nejsou známy.

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

Stanovené a teoretické interakce s vybranými antiretrovirovými a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka interakcí

Interakce mezi dolutegravirem, abakavirem, lamivudinem a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, beze změny jako „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C_{max}“, koncentrace na konci dávkovacího intervalu jako „C_τ“). Tabulka nepředstavuje úplný výčet, je však reprezentativní pro studované třídy.

Tabulka 1 Lékové interakce

| Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti | Interakce Geometrický průměr změn (%) | Doporučení týkající se společného podávání |
|---|--|---|
| Antiretrovirotika | | |
| <i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i> | | |
| Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižuje koncentraci dolutegraviru v plazmě. Doporučená dávka dolutegraviru je u pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Triumeq je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Triumeq, aby se udržel účinek během současného podání etravirinu bez potencovaných |

| | | |
|--|--|--|
| | | inhibitorů proteázy (pro tuto úpravu dávky je k dispozici přípravek obsahující pouze dolutegravir, viz bod 4.2). |
| Lopinavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔ | Není nutná úprava dávky. |
| Darunavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔ | Není nutná úprava dávky. |
| Efavirenz/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících efavirenz je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Triumeq je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Triumeq, aby se udržel účinek během současného podání efavirenzu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici přípravek obsahující pouze dolutegravir, viz bod 4.2). |
| Nevirapin/dolutegravir | Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, vzhledem k indukci se očekává podobné snížení expozice jako bylo pozorováno u efavirenzu.) | Současné podávání s nevirapinem může snižovat koncentraci dolutegraviru v plazmě vzhledem k indukci enzymů, nebylo však studováno. Vliv nevirapinu na expozici dolutegraviru je pravděpodobně podobný nebo nižší než u efavirenzu. Při současném podávání s nevirapinem je dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Triumeq je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Triumeq, aby se udržel účinek během současného podání nevirapinu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici přípravek obsahující pouze dolutegravir, viz bod 4.2). |
| Rilpivirin | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔ | Není nutná úprava dávky. |
| <i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i> | | |
| Tenofovir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % | Při současném podávání přípravku Triumeq s nukleosidovými inhibitory transkriptázy není nutná úprava dávky. |

| | | |
|--|--|--|
| Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin | C_{max} ↓ 3 % C_{τ} ↓ 8 % Tenofovir ↔ Interakce nebyly studovány. | Triumeq se nedoporučuje užívat v kombinaci s přípravky obsahujícími emtricitabin, protože jak lamivudin (v přípravku Triumeq) tak i emtricitabin jsou cytidinová analoga (tj. riziko intracelulárních interakcí, viz bod 4.4). |
| <i>Inhibitory proteázy</i> | | |
| Atazanavir/dolutegravir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % C_{τ} ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Není nutná úprava dávky. |
| Atazanavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % C_{τ} ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ | Není nutná úprava dávky. |
| Tipranavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_{τ} ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Při současném podávání s tipranavirem/ritonavirem je dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Triumeq je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Triumeq, aby se udržel účinek během současného podání tipranaviru/ritonaviru (pro tuto úpravu dávky je k dispozici přípravek obsahující pouze dolutegravir, viz bod 4.2). |
| Fosamprenavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_{τ} ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Fosamprenavir/ritonavir snižují koncentraci dolutegraviru, na základě omezených údajů to však ve studiích fáze III nevedlo ke snížené účinnosti. Není nutná úprava dávky. |
| Lopinavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↔ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abakavir | Není nutná úprava dávky. |

| | | |
|--|--|---|
| Lopinavir+ritonavir/ abakavir | AUC ↓ 32 % | |
| Darunavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Není nutná úprava dávky. |
| Další antivirotika | | |
| Daklatasvir/dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasvir ↔ | Daklatasvir nemění koncentraci dolutegraviru v plazmě v klinicky významné míře. Dolutegravir nemění koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky. |
| Antiinfektiva | | |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/abakavir Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně po 5 dní/300 mg jednotlivá dávka) | Interakce nebyla studována. Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (inhibice transportéru organických kationtů) | Není nutná úprava dávky přípravku Triumeq, pokud pacient nemá poruchu funkce ledvin (viz bod 4.2). |
| Antituberkulotika | | |
| Rifampicin/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Při současném podávání s rifampicinem je dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Triumeq je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Triumeq, aby se udržel účinek během současného podání rifampicinu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici přípravek obsahující pouze dolutegravir, viz bod 4.2). |
| Rifabutin | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Není nutná úprava dávky. |
| Antiepileptika | | |
| Karbamazepin/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 % | Při současném podávání s karbamazepinem je doporučená dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Triumeq je tableta |

| | | |
|--|---|---|
| | | s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Triumeq, aby se udržel účinek během současného podání karbamazepinu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici přípravek obsahující pouze dolutegravir, viz bod 4.2). |
| Fenobarbital/dolutegravir Fenytoin/dolutegravir Oxkarbazepin/dolutegravir | Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, očekává se snížení vzhledem k indukci UGT1A1 a enzymů CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu.) | Při současném podávání s těmito induktory enzymů je doporučená dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Triumeq je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Triumeq, aby se udržel účinek během současného podání těchto induktorů enzymů (pro tuto úpravu dávky je k dispozici přípravek obsahující pouze dolutegravir, viz bod 4.2). |
| Antihistaminika (antagonisté H₂ receptorů histaminu) | | |
| Ranitidin | Interakce nebyla studována. Klinicky významná interakce není pravděpodobná. | Není nutná úprava dávky. |
| Cimetidin | Interakce nebyla studována. Klinicky významná interakce není pravděpodobná. | Není nutná úprava dávky. |
| Cytotoxické látky | | |
| Kladribin/lamivudin | Interakce nebyla studována. <i>In vitro</i> inhibuje lamivudin intracelulární fosforylaci kladribinu, což při kombinaci v klinické praxi vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu. Některá klinická zjištění také podporují možnost interakce mezi lamivudinem a kladribinem. | Současné podávání přípravku Triumeq s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| Opioidy | | |
| Methadon/abakavir (40 až 90 mg jednou denně po dobu 14 dní/600 mg jednotlivá dávka, poté 600 mg dvakrát denně po dobu 14 dní) | Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35 % Methadon: CL/F ↑22 % | Úprava dávky methadonu pravděpodobně u většiny pacientů nebude nutná; v některých případech může být nutná retitrace dávky methadonu. |

| Retiniody | | |
|--|---|---|
| Sloučeniny retinoidů (např. isotretinoin) | Interakce nebyla studována. Možná interakce daná společnou cestou eliminace prostřednictvím alkoholdehydrogenázy (složka abakaviru). | Pro úpravu dávky nejsou dostatečné údaje. |
| Varia | | |
| <i>Alkohol</i> | | |
| Ethanol/dolutegravir Ethanol/lamivudin Ethanol/abakavir (0,7 g/kg jednotlivá dávka/600 mg jednotlivá dávka) | Interakce nebyla studována (inhibice alkoholdehydrogenázy). Abakavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔ | Není nutná úprava dávky. |
| <i>Sorbitol</i> | | |
| Roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin | Jednorázová dávka 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 % | Je-li to možné, vyvarovat se chronického současného podávání přípravku Triumeq s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Nelze-li se vyhnout chronickému současnému podávání, zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1. |
| <i>Blokátor draslíkových kanálů</i> | | |
| Fampridin (také známý jako dalfampridin)/ dolutegravir | Fampridin ↑ | Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání fampridinu s přípravkem Triumeq je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| <i>Antacida a doplňky</i> | | |
| Hořčík/ antacida obsahující hliník/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty) | Antacida obsahující hořčík/hliník je nutno užívat s velkým časovým odstupem od podání přípravku Triumeq (minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před podáním). |
| Suplementace vápníku/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty) | - Je-li užito s jídlem, lze Triumeq a doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat v tutéž dobu. - Je-li přípravek Triumeq podáván nalačno, tyto doplňky je třeba užívat minimálně 2 hodiny po podání nebo |
| Suplementace železa/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % | |

| | | |
|---|--|---|
| | C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty) | 6 hodin před podáním přípravku Triumeq. Uvedené snížené expozice dolutegraviru byly pozorovány při užívání dolutegraviru a těchto doplňků nalačno. Při stavu sytosti byly změny expozice po užití společně s doplňkem vápníku nebo železa modifikovány vlivem potravy, což vedlo k expozici podobné jako při podání dolutegraviru nalačno. |
| Multivitaminy (obsahující vápník, železo a hořčík)/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % | |
| <i>Kortikosteroidy</i> | | |
| Prednison | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % C_{τ} ↑ 17 % | Není nutná úprava dávky. |
| <i>Antidiabetika</i> | | |
| Metformin/dolutegravir | Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg dvakrát denně: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 % | Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s dolutegravirem nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem ke zvýšenému riziku laktátové acidózy kvůli zvýšeným koncentracím metforminu u těchto pacientů (viz bod 4.4). |
| <i>Rostlinné přípravky</i> | | |
| Třezalka tečkovaná/dolutegravir | Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno. Očekává se snížení vzhledem k indukci UGT1A1 a enzymů CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu) | Při současném podávání s třezalkou tečkovanou je doporučená dávka dolutegraviru 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Triumeq je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Triumeq, aby se udržel účinek během současného podání třezalky tečkované (pro tuto úpravu dávky je k dispozici přípravek obsahující pouze dolutegravir, viz bod 4.2). |
| <i>Perorální antikoncepce</i> | | |
| Ethinylestradiol (EE) a norelgestromin (NGMN)/dolutegravir | Vliv dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Vliv dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 % | Dolutegravir nemá farmakodynamický vliv na luteinizační hormon (LH), folikuly stimulující hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání perorální antikoncepce s přípravkem Triumeq není nutná úprava dávky. |

| <i>Antihypertenziva</i> | | |
|-------------------------|---|---|
| Riocigvát/abakavir | Riocigvát ↑ <i>In vitro</i> inhibuje abakavir CYP1A1. Souběžné podání jednorázové dávky riocigvátu (0,5 mg) pacientům s HIV, kteří dostávali Triumeq vedlo k přibližně trojnásobně vyšší AUC _(0-∞) riocigvátu ve srovnání s historickou AUC _(0-∞) riocigvátu hlášenou u zdravých pacientů. | Může být nutné snížit dávku riocigvátu. Doporučení pro dávkování naleznete v informaci o preskripci riocigvátu. |

Pediatriká populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Triumeq lze použít během těhotenství, je-li to klinicky nutné.

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačuje žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu spojenou s dolutegravirem. Velké množství údajů o těhotných ženách léčených abakavirem (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačuje žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu. Velké množství údajů o těhotných ženách léčených lamivudinem (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačuje žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu.

Z použití této trojkombinace v těhotenství neexistuje žádné nebo existuje jen omezené množství dat (méně než 300 exponovaných žen).

Dvě velké sledovací studie výsledků porodů (více než 14 000 výsledků těhotenství) v Botswaně (Tsepamo) a Eswatini a další zdroje nenaznačují zvýšené riziko defektů neurální trubice po expozici dolutegraviru. Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5–1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %).

Údaje ze studie Tsepamo nevykazují žádný významný rozdíl v prevalenci defektů neurální trubice (0,11 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 9 400 expozic) ve srovnání s těmi, které dostávaly antiretrovirovou léčbu bez dolutegraviru při početí (0,11 %) nebo ve srovnání s ženami neinfikovanými virem HIV (0,07 %).

Údaje ze studie Eswatini ukazují stejnou prevalenci defektů neurální trubice (0,08 %) u dětí, jejichž matky při početí používaly dolutegravir (více než 4 800 expozic), jako měly děti žen neinfikovaných virem HIV (0,08 %).

Údaje analyzované z antiretrovirového registru těhotných (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*) u více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru dolutegravirem ve srovnání s více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru abakavirem a ve srovnání s více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru lamivudinem nenaznačují zvýšené riziko výskytu závažných vrozených vad při léčbě dolutegravirem, lamivudinem nebo abakavirem ve srovnání se základní mírou výskytu nebo u žen infikovaných HIV. Neexistují žádné nebo existuje jen omezené množství dat v APR (méně než 300 expozic v těhotenství) o použití dolutegraviru + lamivudinu + abakaviru u těhotných žen.

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat nebyly zjištěny žádné nežádoucí výsledky vývoje včetně defektů neurální trubice (viz bod 5.3).

Dolutegravir prostupuje lidskou placentou. U těhotných žen infikovaných HIV byl medián koncentrace dolutegraviru v pupečníku plodu přibližně 1,3krát vyšší než periferní plazmatická koncentrace u matky.

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence jsou nedostatečné.

Studie na zvířatech s abakavirem prokázaly toxicitu pro vyvíjející se embryo a plod u potkanů, nikoli však u králíků. Studie na zvířatech s lamivudinem prokázaly zvýšení časných embryonálních úmrtí u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3).

Abakavir a lamivudin mohou inhibovat celulární replikaci DNA a abakavir se ve zvířecích modelech jevil jako kancerogenní (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů není zřejmý.

Mitochondriální dysfunkce

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

Kojení

Dolutegravir se vylučuje v malém množství do mateřského mléka (prokázáný medián poměru mezi koncentrací dolutegraviru v mateřském mléce a v plazmě matky byl 0,033). K dispozici nejsou dostatečné informace o účincích dolutegraviru u novorozenců/kojených dětí.

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

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

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s dolutegravirem a abakavirem/lamivudinem byly nauzea (12 %), insomnie (7 %), závrať (6 %) a bolest hlavy (6 %).

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

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

Nežádoucí účinky v tabulce

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

Tabulka 2 Seznam nežádoucích účinků v tabulce spojených s kombinací dolutegraviru a abakaviru/lamivudinu podle analýzy souhrnných údajů z: klinických studií fáze IIb až fáze IIIb nebo postmarketingové zkušenosti a nežádoucích účinků léčby dolutegravirem, abakavirem a lamivudinem z klinických studií a postmarketingové zkušenosti, při použití s dalšími antiretrovirotiky

| Frekvence | Nežádoucí účinek |
|--|--|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i> | |
| Méně časté: | Neutropenie ¹ , anemie ¹ , trombocytopenie ¹ |
| Velmi vzácné: | Čistá aplazie červené krevní řady ¹ |
| <i>Poruchy imunitního systému:</i> | |
| Časté: | Hypersenzitivita (viz bod 4.4) |
| Méně časté: | Syndrom imunitní reaktivace (viz bod 4.4) |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy:</i> | |
| Časté: | Anorexie ¹ |
| Méně časté: | Hypertriacylglycerolemie, hyperglykemie |
| Velmi vzácné: | Laktátová acidóza ¹ |
| <i>Psychiatrické poruchy:</i> | |
| Velmi časté: | Insomnie |
| Časté: | Abnormální sny, deprese, úzkost ¹ , noční můry, poruchy spánku |
| Méně časté: | Sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu (zejména u pacientů s depresí nebo psychiatrickou poruchou v anamnéze), panická ataka |
| Vzácné: | Dokonaná sebevražda (zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění) |
| <i>Poruchy nervového systému:</i> | |
| Velmi časté: | Bolest hlavy |
| Časté: | Závrať, somnolence, letargie ¹ |
| Velmi vzácné: | Periferní neuropatie ¹ , parestezie ¹ |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i> | |
| Časté: | Kašel ¹ , nosní příznaky ¹ |

| | |
|--|--|
| <i>Gastrointestinální poruchy:</i> | |
| Velmi časté: | Nauzea, průjem |
| Časté: | Zvracení, flatulence, bolest břicha, bolest v nadbříšku, distenze břicha, břišní diskomfort, gastroezofageální reflux, dyspepsie |
| Vzácné: | Pankreatitida ¹ |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest:</i> | |
| Časté: | Zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST) |
| Méně časté: | Hepatitida |
| Vzácné: | Akutní selhání jater ¹ , zvýšení hladiny bilirubinu ² |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i> | |
| Časté: | Vyrážka, svědění, alopecie ¹ |
| Velmi vzácné: | Erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsonův syndrom ¹ , toxická epidermální nekrolýza ¹ |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i> | |
| Časté: | Artralgie ¹ , onemocnění svalů ¹ (včetně myalgie ¹) |
| Vzácné: | Rhabdomyolýza ¹ |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i> | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Astenie, horečka ¹ , malátnost ¹ |
| <i>Vyšetření:</i> | |
| Časté: | Zvýšení CPK, zvýšení tělesné hmotnosti |
| Vzácné: | Zvýšení amylázy ¹ |
| ¹ Tento nežádoucí účinek byl identifikován z klinických studií nebo postmarketingového používání u dolutegraviru, abakaviru nebo lamivudinu při užívání s dalšími antiretrovirovými nebo postmarketingového používání přípravku Triumeq. ² v kombinaci se zvýšením hladin aminotransferáz | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

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

Hypersenzitivita k dolutegraviru

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

Hypersenzitivita k abakaviru

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

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

| | |
|-----------------------------------|--|
| <i>Kůže</i> | Vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální) |
| <i>Gastrointestinální ústrojí</i> | Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha , ulcerace v ústech |
| <i>Respirační ústrojí</i> | Dyspnoe, kašel , bolest v krku, syndrom respirační tísně (šoková plíce) u dospělých, respirační selhání |
| <i>Varia</i> | Horečka, letargie, malátnost , otoky, lymfadenopatie, hypotenze, konjunktivitida, anafylaxe |
| <i>Neurologické/psychiatrické</i> | Bolest hlavy , parestezie |
| <i>Hematologické</i> | Lymfopenie |
| <i>Játra/slinivka břišní</i> | Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů , hepatitida, selhání jater |
| <i>Muskuloskeletální</i> | Myalgie , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy |
| <i>Urologické</i> | Zvýšení hladiny kreatininu, selhání ledvin |

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

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

Metabolické parametry

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

Osteonekróza

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

Změny v laboratorních vyšetřeních

Během prvního týdne léčby dolutegravirem se vyskytla zvýšení hladiny kreatininu v séru a přetrvávala po 96 týdnů. Ve studii SINGLE byla průměrná změna od počáteční hodnoty pozorovaná po 96 týdnech léčby

12,6 $\mu\text{mol/l}$. Tyto změny se nepovažují za klinicky významné, protože nevyvolávají změnu glomerulární filtrace.

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

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

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

Pediatrická populace

Na základě údajů ze studie IMPAACT 2019 u 57 dětí infikovaných virem HIV-1 (ve věku méně než 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 6 kg), které dostávaly doporučené dávky přípravku Triumeq ve formě buď potahovaných tablet nebo dispergovatelných tablet, nebyly pozorovány žádné další bezpečnostní problémy než ty, které byly pozorovány u dospělé populace.

Na základě údajů o dolutegraviru užitém v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léky k léčbě kojenců, dětí a dospívajících nebyly zjištěny žádné další bezpečnostní problémy než ty, které byly pozorovány u dospělé populace.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Antivirová aktivita in vitro

Ukázalo se, že dolutegravir, abakavir a lamivudin inhibují replikaci laboratorních řetězců a klinických izolátů HIV v množině buněčných typů včetně transformovaných T buněčných linií, linií odvozených od monocytů/makrofágů a primárních kultur aktivovaných mononukleárních buněk periferní krve (PBMC) a monocytů/makrofágů. Koncentrace léčivé látky nutné k ovlivnění virové replikace o 50 % (poloviční maximální inhibiční koncentrace = IC₅₀) se lišila podle viru a typu hostitelské buňky.

IC₅₀ pro dolutegravir v různých laboratorních řetězcích byla 0,5 nmol za použití PBMC a za použití MT-4 buněk byla v rozmezí 0,7–2 nmol. Podobné IC₅₀ byly pozorovány u klinických izolátů bez velkého rozdílu mezi subtypy; v panelu 24 HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, E, F a G a skupiny O byla průměrná hodnota IC₅₀ 0,2 nmol (rozpětí 0,02–2,14). Průměrná IC₅₀ u 3 HIV-2 izolátů byla 0,18 nmol (rozpětí 0,09–0,61).

Průměrná IC₅₀ pro abakavir proti laboratorním řetězcům HIV-1_{IIIB} a HIV-1_{HXB2} byla v rozmezí od 1,4 do 5,8 μmol. Mediány nebo průměry hodnot IC₅₀ pro lamivudin proti laboratorním řetězcům HIV-1 byly v rozmezí 0,007 až 2,3 μmol. Průměrná IC₅₀ proti laboratorním řetězcům HIV-2 (LAV2 a EHO) byla v rozmezí 1,57 až 7,5 μmol pro abakavir a 0,16 až 0,51 μmol pro lamivudin.

Hodnoty IC₅₀ pro abakavir proti HIV-1 subtypům (A–G) skupiny M byly v rozmezí 0,002 až 1,179 μmol, proti skupině O 0,022 až 1,21 μmol a proti izolátům HIV-2 0,024 až 0,49 μmol. Pro lamivudin byly hodnoty IC₅₀ proti HIV-1 subtypům (A–G) v rozmezí 0,001 až 0,170 μmol, proti skupině O 0,030 až 0,160 μmol a proti izolátům HIV-2 0,002 až 0,120 μmol v mononukleárních buňkách periferní krve.

HIV-1 izoláty (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12 a subtyp C nebo CRF_AC, n = 13) od 37 neléčených pacientů v Africe a Asii byly citlivé k abakaviru (násobky změny IC₅₀ < 2,5) a k lamivudinu (násobky změny IC₅₀ < 3,0) s výjimkou dvou CRF02_AG izolátů s násobky změny 2,9 a 3,4 pro abakavir. Izoláty skupiny O od antivirotiky dosud neléčených pacientů testované na účinnost lamivudinu byly vysoce citlivé.

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

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

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

Antivirová účinnost abakaviru v buněčné kultuře nebyla antagonizována v kombinaci s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem,

tenofovirom, zalcitabinem nebo zidovudinem; nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) nevirapinem nebo inhibitorem proteázy (PI) amprenavirem.

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

Účinky lidského séra

Ve 100% lidském séru byla průměrná bílkovinná změna účinnosti dolutegraviru 75násobná, což vedlo k hodnotě IC₉₀ upravené pro bílkoviny 0,064 µg/ml. Studie vazby na bílkoviny plazmy *in vitro* naznačují, že se abakavir v terapeutických koncentracích váže na bílkoviny lidské plazmy mírně až středně (~ 49 %). Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v terapeutickém rozmezí dávek a ukazuje nízkou vazbu na bílkoviny plazmy (nižší než 36 %).

Rezistence

Rezistence in vitro: (dolutegravir)

Pro studium rezistence *in vitro* se používá seriálová pasáž. Během 112denní pasáže laboratorních řetězců IIB se vybrané mutace objevovaly pomalu se substitucí na pozicích S153Y a F. Tyto mutace nebyly selektovány u pacientů léčených dolutegravirem v klinických studiích. Za použití řetězců NL432 byly selektovány mutace E92Q (násobek změny 3) a G193E (násobek změny 3). Tyto mutace byly selektovány u pacientů s již existující rezistencí k raltegraviru, kteří byli dále léčeni dolutegravirem (označené jako sekundární mutace pro dolutegravir).

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

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

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

Rezistence in vivo: (dolutegravir)

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

U pacientů, u nichž léčba dříve selhala, ale kteří dosud nebyli léčeni třídou integrázových inhibitorů (studie SAILING), byly pozorovány substituce inhibitoru integrázy u 4/354 pacientů (sledování po 48 týdnů) léčených dolutegravirem, což bylo způsobeno kombinací s investigátorem vybraným základním režimem (BR). Z těchto 4 měli 2 pacienti jedinečnou integrázovou substituci R263K s maximem násobku změny 1,93; 1 pacient měl polymorfni integrázovou substituci V151V/I s maximem násobku změny 0,92 a 1 pacient měl

preexistující integrázové mutace a předpokládá se, že byl již dříve léčen inhibitorem integrázy nebo byl při přenosu infikován virem rezistentním k integrázovým inhibitorům. Mutace R263K byla selektována také *in vitro* (viz výše).

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

Izoláty HIV-1 rezistentní na abakavir byly selektovány *in vitro* a *in vivo* a jsou spojeny se specifickými genotypovými změnami v oblasti RT kodonu (kodony M184V, K65R, L74V a Y115). Během *in vitro* selekce u abakaviru se mutace M184V vyskytla jako první a vedla k přibližně dvojnásobnému zvýšení IC₅₀, pod klinickou hranicí abakaviru při 4,5násobné změně. Pokračující pasáž při zvyšujících se koncentracích léčiva vedla k selekci u dvojitých RT mutantů 65R/184V nebo trojitých RT mutantů 74V/115Y/184V. Dvě mutace vyústily do 7 až 8násobné změny citlivosti abakaviru a pro více než 8násobnou změnu citlivosti byly nutné kombinace tří mutací.

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

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

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

Účinky na EKG

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Triumeq u dosud neléčených pacientů infikovaných HIV je založena na analýzách údajů z řady klinických studií. Analýzy zahrnovaly dvě randomizované mezinárodní dvojitě zaslepené aktivně kontrolované studie SINGLE (ING114467) a SPRING-2 (ING113086), mezinárodní otevřenou aktivně kontrolovanou studii FLAMINGO (ING114915) a randomizovanou otevřenou aktivně kontrolovanou multicentrickou non-inferiorní studii ARIA (ING117172).

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

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

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

| | 48 týdnů | |
|--|--|--|
| | DTG 50 mg + ABC/3TC jednou denně N = 414 | EFV/TDF/FTC jednou denně N = 419 |
| HIV-1 RNA < 50 kopií/ml | 88 % | 81 % |
| Rozdíl v léčbě* | 7,4% (95% CI: 2,5 %, 12,3 %) | |
| Bez virologické odpovědi† | 5 % | 6 % |
| Bez virologických údajů ve 48. týdnu | 7 % | 13 % |
| <u>Důvody</u> | | |
| Ukončení studie/podávání zkoumaného přípravku kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí‡ | 2 % | 10 % |
| Ukončení studie/podávání zkoumaného přípravku z jiných důvodů§ | 5 % | 3 % |
| Chybějící údaje během návštěvy, ale pokračuje ve studii | 0 | < 1 % |
| HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích kovariant | | |
| Výchozí virová nálož v plazmě (kopie/ml) | n/N (%) | n/N (%) |
| ≤ 100 000 | 253/280 (90 %) | 238/288 (83 %) |
| > 100 000 | 111/134 (83 %) | 100/131 (76 %) |
| Výchozí počet CD4+ (buňky/mm³) | | |
| < 200 | 45/57 (79 %) | 48/62 (77 %) |
| 200 až < 350 | 143/163 (88 %) | 126/159 (79 %) |
| ≥ 350 | 176/194 (91 %) | 164/198 (83 %) |
| Pohlaví | | |
| Mužské | 307/347 (88 %) | 291/356 (82 %) |
| Ženské | 57/67 (85 %) | 47/63 (75 %) |
| Rasa | | |
| Běloši | 255/284 (90 %) | 238/285 (84 %) |
| Afroamerický/africký původ/jiní | 109/130 (84 %) | 99/133 (74 %) |
| Věk (roky) | | |
| < 50 | 319/361 (88 %) | 302/375 (81 %) |
| ≥ 50 | 45/53 (85 %) | 36/44 (82 %) |

* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.

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

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

§ Zahrnuje důvody jako odvolání souhlasu, ztráta kontroly, přestěhování, odchylka od protokolu.

Poznámky: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg ve formě fixní dávky v kombinaci (FDC) Kivexa/Epzicom

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

V primární 48týdenní analýze byl podíl pacientů s virologickou supresí v rameni dolutegravir + ABC/3TC (88 %) superiority oproti rameni EFV/TDF/FTC, $p = 0,003$; tentýž rozdíl v léčbě byl pozorován u pacientů definovaných výchozí hladinou HIV RNA ($<$ nebo $> 100\,000$ kopií/ml). Medián doby do virové suprese byl nižší ve skupině dostávající BC/3TC + DTG (28 dní vs. 84 dní, $p < 0,0001$). Upravená průměrná změna počtu CD4+ T buněk od výchozího stavu byla 267 buněk/mm³, resp. 208 buněk/mm³ ($p < 0,001$). Jak doba do virové suprese tak i změna od analýzy ve výchozím stavu byly předem specifikovány a upraveny pro opakování. V 96. týdnu byla odpověď 80 %, resp. 72 %. Rozdíl ve výstupu zůstal statisticky významný ($p = 0,006$). Statisticky vyšší odpověď u DTG + ABC/3TC byla způsobena vyšším podílem odstoupení z důvodu nežádoucích účinků v rameni s EFV/TDF/FTC bez ohledu na rozložení virové nálože. Celkové rozdíly v léčbě v 96. týdnu jsou aplikovatelné na pacienty s vyšší i nižší výchozí virovou náloží. V otevřené fázi studie SINGLE byla virová suprese ve 144. týdnu zachována; rameno dolutegravir + ABC/3TC (71 %) bylo superiority k rameni EFV/TDF/FTC (63 %); rozdíl v léčbě byl 8,3 % (2,0; 14,6).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie STRIIVING (201147) je 48týdenní randomizovaná otevřená aktivně kontrolovaná multicentrická non-inferiorní studie u pacientů bez předchozích selhání léčby a bez dokumentované rezistence k jakékoli třídě. Virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) jedinci byli náhodně vybráni (v poměru 1:1), aby pokračovali ve svém dosavadním ART režimu (2 NRTI plus buď PI, NNRTI nebo INI) nebo přešli na fixní kombinaci ABC/DTG/3TC v potahovaných tabletách jednou denně (včasné převedení léčby z jedné na jinou = Early Switch). Jedním z hlavních vylučovacích kritérií byla současná infekce virem hepatitidy B.

Pacienti byli převážně běloši (66 %) nebo černoši (28 %) mužského pohlaví (87 %). Hlavními cestami přenosu byl homosexuální (73 %) nebo heterosexuální (29 %) styk. Podíl s pozitivní sérologií HCV byl 7 %. Medián doby od prvního zahájení ART byl přibližně 4,5 roku.

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

| Výsledky studie (HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml) v týdnu 24 a týdnu 48 – Snapshot analýza (ITT-E populace) | | | | |
|--|--|---|--|--|
| | ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%) | Aktuální ART N = 278 n (%) | Včasné převedení léčby na ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%) | Pozdní převedení léčby na ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%) |
| Doba výsledku | Den 1 až T 24 | Den 1 až T 24 | Den 1 až T 48 | T 24 až T 48 |
| Virologický úspěch | 85 % | 88 % | 83 % | 92 % |
| Virologické selhání | 1 % | 1 % | < 1 % | 1 % |
| Důvody | | | | |
| Údaje v období nejsou pod prahem | 1 % | 1 % | < 1 % | 1 % |
| Žádné virologické údaje | 14 % | 10 % | 17 % | 7 % |
| Ukončeno kvůli NÚ nebo úmrtí | 4 % | 0 % | 4 % | 2 % |
| Ukončeno z jiných důvodů | 9 % | 10 % | 12 % | 3 % |
| Chybějící údaje z období, ale stále ve studii | 1 % | < 1 % | 2 % | 2 % |
| ABC/DTG/3TC FDC = fixní kombinace abakavir/dolutegravir/lamivudin; NÚ = nežádoucí účinek; ART = antiretrovirová léčba; HIV-1 = virus lidské imunodeficiency typu 1; ITT-E = expozice intent-to-treat; T = týden. | | | | |

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

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

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

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

Pediatriká populace

V 48týdenní otevřené multicentrické klinické studii fáze I/II pro stanovení dávky (IMPAACT P1093/ING112578) byly hodnoceny farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a účinnost dolutegraviru v kombinaci s dalšími antiretrovirovými u pacientů infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let, kteří dosud nebyli léčeni nebo již byli léčeni jinými přípravky než INSTI. Pacienti byli stratifikováni podle věku: pacienti ve věku 12 až méně než 18 let byli zařazeni do kohorty I a pacienti ve věku 6 až méně než 12 let byli zařazeni do kohorty IIA. V obou kohortách 67 % (16/24) pacientů, kteří dostávali doporučenou dávku (určenou na základě tělesné hmotnosti a věku), dosáhlo ve 48. týdnu méně než 50 kopií/ml HIV-1 RNA (snapshot algoritmus).

Potahované tablety a dispergovatelné tablety s fixní dávkou kombinace DTG/ABC/3TC byly hodnoceny u dosud neléčených nebo již léčených pacientů infikovaných virem HIV-1 ve věku < 12 let a s tělesnou hmotností ≥ 6 kg až < 40 kg v otevřené, multicentrické klinické studii (IMPAACT 2019). Analýzy účinnosti v 48. týdnu zahrnují údaje 57 pacientů s tělesnou hmotností alespoň 6 kg, kteří dostávali doporučenou dávku a lékovou formu (určené na základě tělesné hmotnosti). Celkově 79 % (45/57) pacientů s tělesnou hmotností alespoň 6 kg dosáhlo ve 48. týdnu méně než 50 kopií na ml a 95 % (54/57) pacientů méně než 200 kopií na ml HIV-1 RNA (snapshot algoritmus).

Abakavir a lamivudin podávané jednou denně v kombinaci s třetím antiretrovirotikem byly hodnoceny v randomizované multicentrické klinické studii (ARROW) u dosud neléčených pacientů s HIV-1. Pacienti randomizovaní do skupiny s dávkováním jednou denně ($n = 331$) s tělesnou hmotností alespoň 25 kg dostávali abakavir 600 mg a lamivudin 300 mg buď jako jednotlivé entity, nebo ve fixní kombinaci. V 96. týdnu 69 % pacientů, kteří dostávali abakavir a lamivudin jednou denně v kombinaci s třetím antiretrovirotikem, mělo méně než 80 kopií/ml HIV-1 RNA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prokázalo se, že potahované tablety Triumeq jsou bioekvivalentní s jednosložkovými potahovanými tabletami dolutegraviru a kombinovanými tabletami s fixní dávkou abakaviru/lamivudinu (ABC/3TC FDC) podávanými samostatně. To bylo prokázáno dvojité zkrříženou bioekvivalenční studií u zdravých dobrovolníků ($n = 66$) s jednou dávkou přípravku Triumeq (nalačno) proti tabletě dolutegraviru 1x 50 mg a tabletě abakaviru/lamivudinu 600 mg/300 mg (nalačno).

Relativní biologická dostupnost abakaviru a lamivudinu podávaných ve formě dispergovatelných tablet je srovnatelná s potahovanými tabletami. Relativní biologická dostupnost dolutegraviru podávaného ve formě dispergovatelných tablet je přibližně 1,7krát vyšší než u potahovaných tablet. Dispergovatelné tablety Triumeq tudíž nejsou přímo zaměnitelné s potahovanými tabletami Triumeq (viz bod 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti dolutegraviru, lamivudinu a abakaviru jsou popsány dále.

Absorpce

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

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

Účinek potravy s vysokým obsahem tuku na potahované tablety Triumeq byl hodnocen na podskupině pacientů ($n = 12$) v dvojité zkrřížené bioekvivalenční studii s jednorázovou dávkou. Plazmatické C_{max} a AUC dolutegraviru po podání přípravku Triumeq ve formě potahovaných tablet s potravou s vysokým obsahem tuku byly o 37 %, resp. 48 % vyšší než po podání přípravku Triumeq ve formě potahovaných tablet nalačno. U abakaviru byla C_{max} snížena o 23 % a AUC zůstala nezměněna. Expozice lamivudinu byla podobná s jídlem i bez něj. Tyto výsledky ukazují, že Triumeq ve formě potahovaných tablet lze užívat s jídlem i nalačno.

Distribuce

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

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

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

U 13 dosud neléčených pacientů dostávajících stabilní režim dolutegraviru a abakaviru/lamivudinu byly koncentrace dolutegraviru v CSF přibližně 18 ng/ml (srovnatelné s nevázanou koncentrací v plazmě a vyšší než IC₅₀). Studie s abakavirem prokazují poměr CSF k AUC v plazmě mezi 30 a 44 %. Pozorované hodnoty vrcholových koncentrací 0,08 µg/ml nebo 0,26 µmol jsou u abakaviru 9násobně vyšší než IC₅₀, je-li abakavir podáván v dávce 600 mg dvakrát denně. Průměrný poměr CSF/koncentrace lamivudinu v séru byl za 2–4 hodiny po perorálním podání přibližně 12 %. Skutečný rozsah penetrace lamivudinu a jeho vztah ke klinické účinnosti nejsou známy.

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

Biotransformace

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

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

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

Lékové interakce

In vitro dolutegravir nevykázal přímou nebo vykázal jen slabou inhibici (IC₅₀ > 50 µM) enzymů cytochromu P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 nebo UGT2B7 nebo transportérů Pgp, BCRP, BSEP, polypeptidů transportujících organické anionty 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteinů spojených s rezistencí k více léčivům 2 (MRP2) nebo MRP4. Dolutegravir *in vitro* neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě těchto údajů se

neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty významných enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5).

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

In vitro abakavir neinhiboval ani neindukoval enzymy CYP (jiné než CYP1A1 a CYP3A4 [omezený potenciál], viz bod 4) a nevykázal žádnou nebo jen slabou inhibici OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP a P-gp nebo MATE2-K. Neočekává se proto, že by abakavir ovlivňoval koncentrace léčivých látek v plazmě, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů.

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

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

Lamivudin nebyl významně metabolizován enzymy CYP.

Eliminace

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

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

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 18 až 19 hodin. U pacientů dostávajících lamivudin 300 mg jednou denně byl terminální intracelulární poločas lamivudinu-TP 16 až 19 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 L/hod/kg, jedná se převážně o renální clearance (> 70 %) pomocí transportního systému organických kationtů. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin ukazují, že eliminace lamivudinu je ovlivněna poruchou funkce ledvin. U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min je nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

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

V randomizované studii s rozpětím dávek se u pacientů infikovaných HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) prokázala rychlá a na dávce závislá antivirová aktivita s průměrnými poklesy HIV-1 RNA od výchozího stavu do 11. dne 2,5 log₁₀ u 50mg dávky. Tato virová odpověď se ve skupině s 50 mg udržovala po 3 až 4 dny po poslední dávce.

Intracelulární farmakokinetika

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

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

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

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

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

Na základě údajů získaných pro lamivudin se užívání přípravku Triumeq nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min.

Starší osoby

Populační farmakokinetická analýza dolutegraviru s použitím údajů od dospělých pacientů infikovaných HIV-1 ukázala, že věk neměl klinicky významný účinek na expozici dolutegraviru.

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika potahovaných a dispergovatelných tablet dolutegraviru u kojenců, dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let byla hodnocena ve dvou probíhajících studiích (IMPAACT P1093/ING112578 a ODYSSEY/201296). Průměrná hodnota AUC_{0-24h} a C_{24h} dolutegraviru u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 s tělesnou hmotností alespoň 6 kg byla srovnatelná s hodnotou u dospělých po podávání 50 mg jednou denně nebo 50 mg dvakrát denně. Průměrná hodnota C_{max} je vyšší u pediatrických pacientů, avšak zvýšení není považováno za klinicky významné, protože bezpečnostní profil byl podobný u pediatrických i dospělých pacientů.

Farmakokinetika potahovaných a dispergovatelných tablet přípravku Triumeq u dětí ve věku < 12 let infikovaných virem HIV-1, dosud neléčených nebo již léčených, byla hodnocena v klinické studii

(IMPAACT 2019). Průměrné hodnoty AUC_{0-24h} , C_{24h} a C_{max} dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu při doporučených dávkách pro potahované a dispergovatelné tablety přípravku Triumeq u pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1 s tělesnou hmotností alespoň 6 kg až méně než 40 kg byly v rámci pozorovaných expozičních rozmezí při podání doporučených dávek jednotlivých přípravků u dospělých a pediatrické populace.

U abakaviru a lamivudinu jsou k dispozici farmakokinetické údaje u dětí a dospívajících, kteří dostávali doporučené režimy dávkování perorálního roztoku a tablet. Farmakokinetické parametry jsou srovnatelné s parametry hlášenými u dospělých. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 6 kg až méně než 25 kg jsou při doporučeném dávkování předpokládané expoziční (AUC_{0-24h}) abakaviru a lamivudinu u dispergovatelných tablet Triumeq v rozmezí předpokládané expoziční jednotlivých složek na základě populačních farmakokinetických modelů a simulací.

Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivé přípravky

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

Pohlaví

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

Rasa

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

Současná infekce hepatitidou B nebo C

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Mutagenita a kancerogenita

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

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

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

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

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

Toxicita po opakovaném podávání

Vliv prodloužené denní léčby vysokými dávkami dolutegraviru byl hodnocen ve studiích toxicity s opakovanými perorálními dávkami u potkanů (až do 26 týdnů) a u opic (až do 38 týdnů). Primárním vlivem dolutegraviru byla gastrointestinální intolerance nebo podráždění u potkanů a opic v dávkách, které odpovídaly systémové expozici přibližně 38, resp. 1,5násobku 50mg klinické expozice u člověka stanovené na základě AUC. Vzhledem k tomu, že gastrointestinální (GI) intolerance je pravděpodobně způsobena lokálním podáním léčivého přípravku, vhodnými determinanty bezpečnosti pokrývajícími tuto toxicitu jsou mg/kg nebo mg/m². GI intolerance u opic se vyskytla při 30násobku ekvivalentní dávky u člověka v mg/kg (na základě 50kg osoby) a při 11násobku ekvivalentní dávky u člověka v mg/m² pro celkovou denní klinickou dávku 50 mg.

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

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

Reprodukční toxikologie

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

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

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

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

U abakaviru byla zjištěna embryonální a fetální toxicita u potkanů, nikoli však u králíků. Tyto nálezy zahrnovaly sníženou fetální tělesnou hmotnost, fetální edém a vzestup odchylek/malformací skeletu, časných

intrauterinních úmrtí a mrtvě narozených. Na základě této embryofetální toxicity nelze učinit závěr o teratogenním potenciálu abakaviru.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)

Mikrokrytalická celulóza

Povidon (K 29-32)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý

Makrogol

Mastek

Černý oxid železitý

Červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z HDPE (polyethylen s vysokou hustotou) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s indukční těsnicí polyethylenem potaženou vložkou garantující neporušenost obalu.

Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet a vysoušedlo.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. září 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 20. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 60 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 30 mg lamivudinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta

Žluté bikonvexní dispergovatelné tablety ve tvaru tobolky o velikosti přibližně 14 x 7 mm, s vyraženým „SV WTU“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Triumeq je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) u dětí ve věku nejméně 3 měsíce s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg (viz body 4.4 a 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Děti (ve věku nejméně 3 měsíce s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg)

Doporučená dávka přípravku Triumeq ve formě dispergovatelných tablet se stanoví podle tělesné hmotnosti (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučené dávkování dispergovatelných tablet u dětí ve věku nejméně 3 měsíce s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg

| Tělesná hmotnost (kg) | Denní dávka | Počet tablet |
|------------------------------|---|---------------------|
| 6 až < 10 | 15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC jednou denně | 3 |
| 10 až < 14 | 20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC jednou denně | 4 |
| 14 až < 20 | 25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC jednou denně | 5 |
| 20 až < 25 | 30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC jednou denně | 6 |

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

Děti (ve věku nejméně 3 měsíce s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg), kterým jsou současně podávány silné induktory enzymů

Při souběžném podávání dispergovatelných tablet Triumeq s etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem, rifampicinem, tipranavirem/ritonavirem, karbamazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou má být doporučená dávka dolutegraviru upravena (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Doporučené dávkování dispergovatelných tablet u dětí ve věku nejméně 3 měsíce s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg při současném podávání se silnými induktory enzymů

| Tělesná hmotnost (kg) | Denní dávka | Počet tablet |
|------------------------------|--|---|
| 6 až < 10 | 15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC jednou denně A Dodatečná dávka dolutegraviru v dispergovatelných tabletách podávaná přibližně 12 hodin po přípravku Triumeq.* | 3 A Řiďte se příbalovou informací o dolutegraviru v dispergovatelných tabletách. |
| 10 až < 14 | 20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC jednou denně A Dodatečná 20mg dávka dolutegraviru v dispergovatelných tabletách podávaná přibližně 12 hodin po přípravku Triumeq.* | 4 A Řiďte se příbalovou informací o dolutegraviru v dispergovatelných tabletách. |
| 14 až < 20 | 25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC jednou denně A Dodatečná 25mg dávka dolutegraviru v dispergovatelných tabletách podávaná přibližně 12 hodin po přípravku Triumeq.* NEBO Dodatečná 40mg dávka dolutegraviru v potahovaných tabletách podávaná přibližně 12 hodin po přípravku Triumeq.* | 5 A Řiďte se příbalovou informací o dolutegraviru v dispergovatelných tabletách. NEBO Řiďte se příbalovou informací dolutegraviru v potahovaných tabletách. |
| 20 až < 25 | 30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC jednou denně A Dodatečná 30mg dávka dolutegraviru v dispergovatelných tabletách | 6 A Řiďte se příbalovou informací o dolutegraviru v dispergovatelných tabletách. |

| | | |
|--|---|--|
| | podávaná přibližně 12 hodin po přípravku Triumeq.* NEBO Dodatečná 50mg dávka dolutegraviru v potahovaných tabletách podávaná přibližně 12 hodin po přípravku Triumeq.* | NEBO Řiďte se příbalovou informací dolutegraviru v potahovaných tabletách. |
|--|---|--|

* V těchto případech je třeba, aby se lékař řídil informacemi o přípravku pro samotný dolutegravir.

V případě, kdy je indikováno ukončení podávání nebo úprava dávky jedné z léčivých látek, jsou dostupné léčivé přípravky obsahující samostatně dolutegravir, abakavir nebo lamivudin. V těchto případech se lékař musí řídit jednotlivými souhrny údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

V případě potřeby úpravy dávky vzhledem k lékovým interakcím, např. s rifampicinem, karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, třezalkou tečkovanou, etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem nebo tipranavirem/ritonavirem (viz tabulka 2 a bod 4.5), je vhodná samostatná dávka dolutegraviru (v potahovaných nebo dispergovatelných tabletách).

Potahované tablety

Triumeq je k dispozici ve formě potahovaných tablet pro pacienty s tělesnou hmotností alespoň 25 kg. Biologická dostupnost dolutegraviru z potahovaných tablet a dispergovatelných tablet není srovnatelná; proto se nesmí vzájemně nahrazovat (viz bod 5.2).

Vynechaná dávka

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pro pacienty ve věku od 65 let jsou o použití dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu dostupné pouze omezené údaje. Neexistuje však důkaz, že starší pacienti vyžadují jinou dávku než mladší dospělí pacienti (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nejsou dostupné žádné údaje o používání lamivudinu u dětí s poruchou funkce ledvin a tělesnou hmotností méně než 25 kg. Užívání přípravku Triumeq se proto nedoporučuje u dospívajících nebo dětí s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg s clearance kreatininu méně než 50 ml/min (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Triumeq u dětí ve věku nejméně 3 měsíce s tělesnou hmotností nižší než 6 kg nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání

Triumeq lze užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2). Přípravek Triumeq je třeba rozpustit v pitné vodě. Tabletů/tablet je před spolknutím třeba nechat zcela rozpustit v dodané dávkovací odměrce ve 20 ml pitné vody (při užívání 4, 5, nebo 6 tablet) nebo v 15 ml pitné vody (při užívání 3 tablet). Tablety se nemají žvýkat, dělit ani drtit. Dávka léčivého přípravku musí být podána do 30 minut od její přípravy. Uplyne-li více než 30 minut, dávku je třeba zlikvidovat a je nutno připravit novou dávku (viz bod 6.6 a podrobný návod k použití).

Pro děti, které nejsou schopné použít dodanou dávkovací odměrku, lze použít stříkačku odpovídající velikosti.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty transportéru organických kationtů (OCT) 2, mimo jiné včetně fampridinu (také známým jako dalfampridin; viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce (viz také bod 4.8)

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

Proto je nutno vždy dodržet následující:

- Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B*5701.
- Léčba přípravkem Triumeq se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B*5701, u nichž bylo podezření na HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir.
- **Léčbu přípravkem Triumeq je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B*5701, je-li podezření na HSR. Odklad ukončení léčby přípravkem Triumeq po nástupu hypersenzitivity může vést k okamžité a život ohrožující reakci. Je nutno monitorovat klinický stav včetně jaterních aminotransferáz a bilirubinu.
- Po ukončení léčby přípravkem Triumeq z důvodu podezření na HSR se **již nikdy nesmí znovu podat Triumeq ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir nebo dolutegravir.**
- Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.
- Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem a dolutegravirem, je nutno poučit pacienty, aby zlikvidovali všechny zbývající tablety přípravku Triumeq.

Klinický popis HSR

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

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

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

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

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

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

Porucha funkce jater

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

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

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C

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

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

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

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

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

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

Kardiovaskulární příhody

Ačkoli jsou dostupné údaje z klinických a observačních studií s abakavirem nekonzistentní, několik studií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (zejména infarktu myokardu) u pacientů léčených abakavirem. Proto je při předepisování přípravku Triumeq nutno učinit opatření s cílem minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie). Při léčbě pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem mají být navíc zváženy alternativní možnosti léčby k režimu s abakavirem.

Osteonekróza

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

Oportunní infekce

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

Léková rezistence

Užívání přípravku Triumeq se u pacientů s rezistencí k inhibitorům integrázy nedoporučuje, protože pro doporučení dávky dolutegraviru u dospívajících, dětí a kojenců s rezistencí k inhibitorům integrázy nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Lékové interakce

Při souběžném podávání s rifampicinem, karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, třezalkou tečkovanou, etravirinem (bez potencionovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem nebo tipranavirem/ritonavirem je třeba doporučenou dávku dolutegraviru upravit (viz bod 4.5).

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

Užívá-li se s jídlem, lze Triumeq a doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat v tutéž dobu. Je-li přípravek Triumeq užíván nalačno, doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík se doporučuje podávat 2 hodiny po užití přípravku Triumeq nebo 6 hodin před ním (viz bod 4.5).

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

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

Triumeq se nesmí užívat s žádnými jinými léčivými přípravky obsahujícími dolutegravir, abakavir, lamivudin nebo emtricitabin s výjimkou případů, kde je nutná úprava dávky dolutegraviru kvůli lékovým interakcím (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Triumeq obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu

Dolutegravir se vylučuje zejména metabolismem zprostředkovaným uridindifosfát glukuronosyltransferázou (UGT) 1A1. Dolutegravir je také substrátem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence ke karcinomu prsu (BCRP). Současné podávání přípravku Triumeq s jinými léčivými přípravky, které inhibují UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 a/nebo P-gp, může tedy zvýšit koncentrace dolutegraviru v plazmě. Léčivé přípravky, které indukují tyto enzymy nebo transportéry, mohou snižovat koncentraci dolutegraviru v plazmě a snižovat terapeutický účinek dolutegraviru (viz tabulka 3).

Absorpce dolutegraviru je snížena některými antacidy (viz tabulka 3).

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

Lamivudin je vylučován ledvinami. Aktivní renální sekrece lamivudinu v moči je zprostředkována OCT2 a transportéry vylučování léčiv a toxinů (MATE1 a MATE-2K). Ukázalo se, že trimethoprim (inhibitor těchto transportérů léčiv) zvyšuje koncentraci lamivudinu v plazmě, výsledné zvýšení však nebylo klinicky významné (viz tabulka 3). Dolutegravir je inhibitor OCT2 a MATE1, koncentrace lamivudinu však, na základě analýzy zkřížených studií, která naznačila, že dolutegravir nemá vliv na expozici lamivudinu *in vivo*, byly podobné jak při současném podávání s dolutegravirem tak bez něj. Lamivudin je také substrátem transportéru vychytávání v játrech OCT1. Vzhledem k tomu že vylučování játry je minoritním způsobem clearance lamivudinu, nemají interakce způsobené inhibicí OCT1 pravděpodobně klinický význam.

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

Vliv dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

Dolutegravir inhiboval *in vitro* renální transportéry OCT2 a MATE1. U pacientů bylo *in vivo* pozorováno 10–14% snížení clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na OCT2 a transportéru MATE-1). *In vivo* může dolutegravir zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, u nichž je exkrece závislá na OCT2 a/nebo MATE-1 (např. fampridinu [také známým jako dalfampridin], metforminu) (viz tabulka 3).

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

In vitro prokázal abakavir potenciál inhibovat CYP1A1 a vykazoval omezený potenciál k inhibici metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP3A4. Abakavir byl inhibitorem MATE1; klinické souvislosti nejsou známy.

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

Stanovené a teoretické interakce s vybranými antiretrovirotiky a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka interakcí

Interakce mezi dolutegravirem, abakavirem, lamivudinem a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 3 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, beze změny jako „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C_{max}“, koncentrace na konci dávkovacího intervalu jako „C_t“). Tabulka nepředstavuje úplný výčet, je však reprezentativní pro studované třídy.

Tabulka 3: Lékové interakce

| Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti | Interakce Geometrický průměr změn (%) | Doporučení týkající se společného podávání |
|---|---|--|
| Antiretrovirotika | | |
| <i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i> | | |
| Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % | Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižuje koncentraci dolutegraviru v plazmě. Doporučeno |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>C_{τ} ↓ 88 %</p> <p>Etravirin ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)</p> | <p>dávku dolutegraviru je u pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy třeba upravit.</p> <p>Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2).</p> |
| Lopinavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir | <p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{\max} ↑ 7 % C_{τ} ↑ 28 %</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔</p> | Není nutná úprava dávky. |
| Darunavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir | <p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C_{\max} ↓ 12 % C_{τ} ↓ 36 %</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔</p> | Není nutná úprava dávky. |
| Efavirenz/dolutegravir | <p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{\max} ↓ 39 % C_{τ} ↓ 75 %</p> <p>Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A)</p> | <p>Doporučenou dávku dolutegraviru u pacientů užívajících efavirenz je třeba upravit.</p> <p>Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2).</p> |
| Nevirapin/dolutegravir | <p>Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, vzhledem k indukci se očekává podobné snížení expozice jako bylo pozorováno u efavirenzu.)</p> | <p>Současné podávání s nevirapinem může snižovat koncentraci dolutegraviru v plazmě vzhledem k indukci enzymů, nebylo však studováno. Vliv nevirapinu na expozici dolutegraviru je pravděpodobně podobný nebo nižší než u efavirenzu. Při současném podávání s nevirapinem je třeba doporučenou dávku dolutegraviru upravit.</p> <p>Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2).</p> |
| Rilpivirin | <p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{\max} ↑ 13 % C_{τ} ↑ 22 %</p> <p>Rilpivirin ↔</p> | Není nutná úprava dávky. |
| <i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i> | | |
| Tenofovir | <p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{\max} ↓ 3 % C_{τ} ↓ 8 %</p> <p>Tenofovir ↔</p> | Při současném podávání přípravku Triumeq s nukleosidovými inhibitory transkriptázy není nutná úprava dávky. |

| | | |
|--|---|---|
| Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin | Interakce nebyly studovány. | Triumeq se nedoporučuje užívat v kombinaci s přípravky obsahujícími emtricitabin, protože jak lamivudin (v přípravku Triumeq) tak i emtricitabin jsou cytidinová analoga (t.j. riziko intracelulárních interakcí, viz bod 4.4). |
| <i>Inhibitory proteázy</i> | | |
| Atazanavir/dolutegravir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Není nutná úprava dávky. |
| Atazanavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ | Není nutná úprava dávky. |
| Tipranavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Při současném podávání s tipranavirem/ritonavirem je třeba doporučenou dávku dolutegraviru upravit. Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2). |
| Fosamprenavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Fosamprenavir/ritonavir snižují koncentraci dolutegraviru, na základě omezených údajů to však ve studiích fáze III nevedlo ke snížené účinnosti. Není nutná úprava dávky. |
| Lopinavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↔ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abakavir AUC ↓ 32 % | Není nutná úprava dávky. |
| Darunavir + ritonavir/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % | Není nutná úprava dávky. |

| | | |
|---|---|--|
| | C_{max} ↓ 11 % $C\tau$ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | |
| Další antivirotika | | |
| Daklatasvir/dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % $C\tau$ ↑ 45 % Daklatasvir ↔ | Daklatasvir nemění koncentraci dolutegraviru v plazmě v klinicky významné míře. Dolutegravir nemění koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky. |
| Antiinfektiva | | |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/abakavir Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně po 5 dní/300 mg jednotlivá dávka) | Interakce nebyla studována. Lamivudin: AUC ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (inhibice transportéru organických kationtů) | Není nutná úprava dávky přípravku Triumeq, pokud pacient nemá poruchu funkce ledvin (viz bod 4.2). |
| Antituberkulotika | | |
| Rifampicin/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % $C\tau$ ↓ 72 % (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Při současném podávání s rifampicinem je třeba doporučenou dávku dolutegraviru upravit. Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2). |
| Rifabutin | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % $C\tau$ ↓ 30 % (indukce UGT1A1 a enzymů CYP3A) | Není nutná úprava dávky. |
| Antiepileptika | | |
| Karbamazepin/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % $C\tau$ ↓ 73 % | Při současném podávání s karbamazepinem je třeba doporučenou dávku dolutegraviru upravit. Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2). |
| Fenobarbital/dolutegravir Fenytoin/dolutegravir Oxkarbazepin/dolutegravir | Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, očekává se snížení vzhledem k indukci UGT1A1 a enzymů CYP3A, očekává se | Při současném podávání s těmito induktory enzymů je třeba doporučenou dávku dolutegraviru upravit. Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2). |

| | | |
|--|---|--|
| | podobné snížení expozice jako u karbamazepinu.) | |
| Antihistaminika (antagonisté H₂ receptorů histaminu) | | |
| Ranitidin | Interakce nebyla studována. Klinicky významná interakce není pravděpodobná. | Není nutná úprava dávky. |
| Cimetidin | Interakce nebyla studována. Klinicky významná interakce není pravděpodobná. | Není nutná úprava dávky. |
| Cytotoxické látky | | |
| Kladribin/lamivudin | Interakce nebyla studována. <i>In vitro</i> inhibuje lamivudin intracelulární fosforylaci kladribinu, což při kombinaci v klinické praxi vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu. Některá klinická zjištění také podporují možnost interakce mezi lamivudinem a kladribinem. | Současné podávání přípravku Triumeq s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| Opioidy | | |
| Methadon/abakavir (40 až 90 mg jednou denně po dobu 14 dní/600 mg jednotlivá dávka, poté 600 mg dvakrát denně po dobu 14 dní) | Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35 % Methadon: CL/F ↑22 % | Úprava dávky methadonu pravděpodobně u většiny pacientů nebude nutná; v některých případech může být nutná retitracce dávky methadonu. |
| Retinoidy | | |
| Sloučeniny retinoidů (např. isotretinoin) | Interakce nebyla studována. Možná interakce daná společnou cestou eliminace prostřednictvím alkoholdehydrogenázy (složka abakaviru). | Pro úpravu dávky nejsou dostatečné údaje. |
| Varia | | |
| <i>Alkohol</i> | | |
| Ethanol/dolutegravir Ethanol/lamivudin | Interakce nebyla studována (inhibice alkoholdehydrogenázy). | Není nutná úprava dávky. |

| | | |
|--|---|--|
| Ethanol/abakavir (0,7 g/kg jednotlivá dávka/600 mg jednotlivá dávka) | Abakavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔ | |
| <i>Sorbitol</i> | | |
| Roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin | Jednorázová dávka 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 % | Je-li to možné, vyvarovat se chronického současného podávání přípravku Triumeq s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Nelze-li se vyhnout chronickému současnému podávání, zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1. |
| <i>Blokátor draslíkových kanálů</i> | | |
| Fampridin (také známý jako dalfampridin)/ dolutegravir | Fampridin ↑ | Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání fampridinu s přípravkem Triumeq je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| <i>Antacida a doplňky</i> | | |
| Hořčík/ antacida obsahující hliník/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty) | Antacida obsahující hořčík/hliník je nutno užívat s velkým časovým odstupem od podání přípravku Triumeq (minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před podáním). |
| Suplementace vápníku/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty) | - Je-li užito s jídlem, lze Triumeq a doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat v tutéž dobu. - Je-li přípravek Triumeq podáván nalačno, tyto doplňky je třeba užívat minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před podáním přípravku Triumeq. |
| Suplementace železa/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty) | Uvedené snížené expozice dolutegraviru byly pozorovány při užívání dolutegraviru a těchto doplňků nalačno. Při stavu sytosti byly změny expozice po užití společně s doplňkem vápníku nebo železa modifikovány vlivem potravy, což vedlo k expozici podobné jako při podání dolutegraviru nalačno. |
| Multivitaminy (obsahující vápník, železo a hořčík)/dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % | |
| <i>Kortikosteroidy</i> | | |
| Prednison | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 % | Není nutná úprava dávky. |
| <i>Antidiabetika</i> | | |

| | | |
|--|---|---|
| Metformin/dolutegravir | Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg dvakrát denně: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 % | Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s dolutegravirem nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem ke zvýšenému riziku laktátové acidózy kvůli zvýšeným koncentracím metforminu u těchto pacientů (viz bod 4.4). |
| <i>Rostlinné přípravky</i> | | |
| Třezalka tečkovaná/dolutegravir | Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno. Očekává se snížení vzhledem k indukci UGT1A1 a enzymů CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu) | Při současném podávání s třezalkou tečkovanou je třeba doporučenou dávku dolutegraviru upravit. Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2). |
| <i>Perorální antikoncepce</i> | | |
| Ethinylestradiol (EE) a norelgestromin (NGMN)/dolutegravir | Vliv dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Vliv dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % | Dolutegravir nemá farmakodynamický vliv na luteinizační hormon (LH), folikuly stimulující hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání perorální antikoncepce s přípravkem Triumeq není nutná úprava dávky. |
| <i>Antihypertenziva</i> | | |
| Riocigvát/abakavir | Riocigvát ↑ <i>In vitro</i> inhibuje abakavir CYP1A1. Souběžné podání jednorázové dávky riocigvátu (0,5 mg) pacientům s HIV, kteří dostávali Triumeq vedlo k přibližně trojnásobně vyšší AUC _(0-∞) riocigvátu ve srovnání s historickou AUC _(0-∞) riocigvátu hlášenou u zdravých pacientů. | Může být nutné snížit dávku riocigvátu. Doporučení pro dávkování naleznete v informaci o preskripci riocigvátu. |

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Triumeq lze použít během těhotenství, je-li to klinicky nutné.

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu spojenou s dolutegravirem. Velké množství údajů o těhotných ženách léčených abakavirem (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu. Velké množství údajů o těhotných ženách léčených lamivudinem (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu.

Z použití této trojkombinace v těhotenství neexistuje žádné nebo existuje jen omezené množství údajů (méně než 300 exponovaných žen).

Dvě velké sledovací studie výsledků porodů (více než 14 000 výsledků těhotenství) v Botswaně (Tsepamo) a Eswatinii a další zdroje nenaznačují zvýšené riziko defektů neurální trubice po expozici dolutegravirem. Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5–1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %).

Údaje ze studie Tsepamo nevykazují žádný významný rozdíl v prevalenci defektů neurální trubice (0,11 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 9 400 expozic) ve srovnání s těmi, které dostávaly antiretrovirovou léčbu bez dolutegraviru při početí (0,11 %) nebo ve srovnání s ženami neinfikovanými virem HIV (0,07 %).

Údaje ze studie Eswatinii ukazují stejnou prevalenci defektů neurální trubice (0,08 %) u dětí, jejichž matky při početí používaly dolutegravir (více než 4 800 expozic), jako měly děti žen neinfikovaných virem HIV (0,08 %).

Údaje analyzované z antiretrovirového registru těhotných (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*) u více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru dolutegravirem, ve srovnání s více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru abakavirem a ve srovnání s více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru lamivudinem nenaznačují zvýšené riziko výskytu závažných vrozených vad při léčbě dolutegravirem, lamivudinem nebo abakavirem ve srovnání se základní mírou výskytu nebo u žen infikovaných HIV. Neexistuje žádné nebo existuje jen omezené množství údajů v APR (méně než 300 expozic v těhotenství) o použití dolutegraviru + lamivudinu + abakaviru u těhotných žen.

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat nebyly zjištěny žádné nežádoucí výsledky vývoje včetně defektů neurální trubice (viz bod 5.3).

Dolutegravir prostupuje lidskou placentou. U těhotných žen infikovaných HIV byl medián koncentrace dolutegraviru v pupečníku plodu přibližně 1,3krát vyšší než periferní plazmatická koncentrace u matky.

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence jsou nedostatečné.

Studie na zvířatech s abakavirem prokázaly toxicitu pro vyvíjející se embryo a plod u potkanů, nikoli však u králíků. Studie na zvířatech s lamivudinem prokázaly zvýšení časných embryonálních úmrtí u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3).

Abakavir a lamivudin mohou inhibovat celulární replikaci DNA a abakavir se ve zvířecích modelech jevil jako kancerogenní (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů není zřejmý.

Mitochondriální dysfunkce

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

Kojení

Dolutegravir se vylučuje v malém množství do mateřského mléka (prokázaný medián poměru mezi koncentrací dolutegraviru v mateřském mléce a v plazmě matky byl 0,033). K dispozici nejsou dostatečné informace o účincích dolutegraviru u novorozenců/kojených dětí.

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

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

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Triumeq nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat, že během léčby dolutegravirem byly hlášeny závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s dolutegravirem a abakavirem/lamivudinem byly nauzea (12 %), insomnie (7 %), závrať (6 %) a bolest hlavy (6 %).

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

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

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s léčbou jednotlivými složkami přípravku Triumeq z klinických studií a postmarketingové zkušenosti jsou uvedeny v tabulce 4 podle orgánových systémů, orgánových tříd a absolutní frekvence výskytu. Frekvence je definována jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 4 Seznam nežádoucích účinků v tabulce spojených s kombinací dolutegraviru a abakaviru/lamivudinu podle analýzy souhrnných údajů z: klinických studií fáze IIb až fáze IIIb nebo postmarketingové zkušenosti a nežádoucích účinků léčby dolutegravirem, abakavirem a lamivudinem z klinických studií a postmarketingové zkušenosti, při použití s dalšími antiretrovirotiky

| Frekvence | Nežádoucí účinek |
|--|--|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i> | |
| Méně časté: | Neutropenie ¹ , anemie ¹ , trombocytopenie ¹ |
| Velmi vzácné: | Čistá aplazie červené krevní řady ¹ |
| <i>Poruchy imunitního systému:</i> | |
| Časté: | Hypersenzitivita (viz bod 4.4) |
| Méně časté: | Syndrom imunitní reaktivace (viz bod 4.4) |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy:</i> | |
| Časté: | Anorexie ¹ |
| Méně časté: | Hypertriacylglycerolemie, hyperglykemie |
| Velmi vzácné: | Laktátová acidóza ¹ |
| <i>Psychiatrické poruchy:</i> | |
| Velmi časté: | Insomnie |
| Časté: | Abnormální sny, deprese, úzkost ¹ , noční můry, poruchy spánku |
| Méně časté: | Sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu (zejména u pacientů s depresí nebo psychiatrickou poruchou v anamnéze), panická ataka |
| Vzácné: | Dokonaná sebevražda (zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění) |
| <i>Poruchy nervového systému:</i> | |
| Velmi časté: | Bolest hlavy |
| Časté: | Závrať, somnolence, letargie ¹ |
| Velmi vzácné: | Periferní neuropatie ¹ , parestzie ¹ |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i> | |
| Časté: | Kašel ¹ , nosní příznaky ¹ |
| <i>Gastrointestinální poruchy:</i> | |
| Velmi časté: | Nauzea, průjem |
| Časté: | Zvracení, flatulence, bolest břicha, bolest v nadbříšku, distenze břicha, břišní diskomfort, gastroezofageální reflux, dyspepsie |
| Vzácné: | Pankreatitida ¹ |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest:</i> | |
| Časté: | Zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST) |
| Méně časté: | Hepatitida |
| Vzácné: | Akutní selhání jater ¹ , zvýšení hladiny bilirubinu ² |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i> | |
| Časté: | Vyrážka, svědění, alopecie ¹ |
| Velmi vzácné: | Erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsonův syndrom ¹ , toxická epidermální nekrolýza ¹ |

| | |
|--|---|
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i> | |
| Časté: | Artralgie ¹ , onemocnění svalů ¹ (včetně myalgie ¹) |
| Vzácné: | Rhabdomyolýza ¹ |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i> | |
| Velmi časté: | Únava |
| Časté: | Astenie, horečka ¹ , malátnost ¹ |
| <i>Vyšetření:</i> | |
| Časté: | Zvýšení CPK, zvýšení tělesné hmotnosti |
| Vzácné: | Zvýšení amylázy ¹ |
| ¹ Tento nežádoucí účinek byl identifikován z klinických studií nebo postmarketingového používání u dolutegraviru, abakaviru nebo lamivudinu při užívání s dalšími antiretrovirotiky nebo postmarketingového používání přípravku Triumeq. ² v kombinaci se zvýšením hladin aminotransferáz | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

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

Hypersenzitivita k dolutegraviru

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

Hypersenzitivita k abakaviru

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

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

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

| | |
|------------------------------|--|
| <i>Hematologické</i> | Lymfopenie |
| <i>Játra/slinivka břišní</i> | Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů , hepatitida, selhání jater |
| <i>Muskuloskeletální</i> | Myalgie , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy |
| <i>Urologické</i> | Zvýšení hladiny kreatininu, selhání ledvin |

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

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

Metabolické parametry

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

Osteonekróza

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

Změny v laboratorních vyšetřeních

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

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

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

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

Pediatrická populace

Na základě údajů ze studie IMPAACT 2019 u 57 dětí infikovaných virem HIV-1 (ve věku méně než 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 6 kg), které dostávaly doporučené dávky přípravku Triumeq ve formě buď

potahovaných tablet, nebo dispergovatelných tablet, nebyly pozorovány žádné další bezpečnostní problémy než ty, které byly pozorovány u dospělé populace.

Na základě údajů o dolutegraviru užitém v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léky k léčbě kojenců, dětí a dospívajících nebyly zjištěny žádné další bezpečnostní problémy než ty, které byly pozorovány u dospělé populace.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Antivirová aktivita in vitro

Ukázalo se, že dolutegravir, abakavir a lamivudin inhibují replikaci laboratorních řetězců a klinických izolátů HIV v množině buněčných typů včetně transformovaných T buněčných linií, linií odvozených od monocytů/makrofágů a primárních kultur aktivovaných mononukleárních buněk periferní krve (PBMC) a monocytů/makrofágů. Koncentrace léčivé látky nutné k ovlivnění virové replikace o 50 % (poloviční maximální inhibiční koncentrace = IC₅₀) se lišila podle viru a typu hostitelské buňky.

IC₅₀ pro dolutegravir v různých laboratorních řetězcích byla 0,5 nmol za použití PBMC a za použití MT-4 buněk byla v rozmezí 0,7–2 nmol. Podobné IC₅₀ byly pozorovány u klinických izolátů bez velkého rozdílu mezi subtypy; v panelu 24 HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, E, F a G a skupiny O byla průměrná hodnota IC₅₀ 0,2 nmol (rozpětí 0,02–2,14). Průměrná IC₅₀ u 3 HIV-2 izolátů byla 0,18 nmol (rozpětí 0,09–0,61).

Průměrná IC₅₀ pro abakavir proti laboratorním řetězcům HIV-1IIB a HIV-1HXB2 byla v rozmezí od 1,4 do 5,8 μmol. Mediány nebo průměry hodnot IC₅₀ pro lamivudin proti laboratorním řetězcům HIV-1 byly v rozmezí 0,007 až 2,3 μmol. Průměrná IC₅₀ proti laboratorním řetězcům HIV-2 (LAV2 a EHO) byla v rozmezí 1,57 až 7,5 μmol pro abakavir a 0,16 až 0,51 μmol pro lamivudin.

Hodnoty IC₅₀ pro abakavir proti HIV-1 subtypům (A–G) skupiny M byly v rozmezí 0,002 až 1,179 μmol, proti skupině O 0,022 až 1,21 μmol a proti izolátům HIV-2 0,024 až 0,49 μmol. Pro lamivudin byly hodnoty IC₅₀ proti HIV-1 subtypům (A–G) v rozmezí 0,001 až 0,170 μmol, proti skupině O 0,030 až 0,160 μmol a proti izolátům HIV-2 0,002 až 0,120 μmol v mononukleárních buňkách periferní krve.

HIV-1 izoláty (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12 a subtyp C nebo CRF_AC, n = 13) od 37 neléčených pacientů v Africe a Asii byly citlivé k abakaviru (násobky změny IC₅₀ < 2,5) a k lamivudinu (násobky změny IC₅₀ < 3,0) s výjimkou dvou CRF02_AG izolátů s násobky změny 2,9 a 3,4 pro abakavir. Izoláty skupiny O od antivirotiky dosud neléčených pacientů testované na účinnost lamivudinu byly vysoce citlivé.

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

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

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

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

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

Účinky lidského séra

Ve 100% lidském séru byla průměrná bílkovinná změna účinnosti dolutegraviru 75násobná, což vedlo k hodnotě IC₉₀ upravené pro bílkoviny 0,064 μg/ml. Studie vazby na bílkoviny plazmy *in vitro* naznačují, že se abakavir v terapeutických koncentracích váže na bílkoviny lidské plazmy mírně až středně (~ 49 %). Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v terapeutickém rozmezí dávek a ukazuje nízkou vazbu na bílkoviny plazmy (nižší než 36 %).

Rezistence

Rezistence in vitro: (dolutegravir)

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

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

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

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

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

Rezistence in vivo: (dolutegravir)

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

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

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

Izoláty HIV-1 rezistentní na abakavir byly selektovány *in vitro* a *in vivo* a jsou spojeny se specifickými genotypovými změnami v oblasti RT kodonu (kodony M184V, K65R, L74V a Y115). Během *in vitro* selekce u abakaviru se mutace M184V vyskytla jako první a vedla k přibližně dvojnásobnému zvýšení IC₅₀, pod klinickou hranicí abakaviru při 4,5násobné změně. Pokračující pasáž při zvyšujících se koncentracích léčiva vedla k selekci u dvojíých RT mutantů 65R/184V nebo trojíých RT mutantů 74V/115Y/184V. Dvě mutace vyústily do 7 až 8násobné změny citlivosti abakaviru a pro více než 8násobnou změnu citlivosti byly nutné kombinace tří mutací.

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

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

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

Účinky na EKG

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Triumeq u dosud neléčených pacientů infikovaných HIV je založena na analýzách údajů z řady klinických studií. Analýzy zahrnovaly dvě randomizované mezinárodní dvojitě zaslepené aktivně kontrolované studie SINGLE (ING114467) a SPRING-2 (ING113086), mezinárodní otevřenou aktivně kontrolovanou studii FLAMINGO (ING114915) a randomizovanou otevřenou aktivně kontrolovanou multicentrickou non-inferiorní studii ARIA (ING117172).

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

Ve studii SINGLE bylo 833 pacientů léčeno dolutegravirem 50 mg v potahovaných tabletách jednou denně a fixní dávkou kombinace abakavir/lamivudin (DTG + ABC/3TC) nebo s fixní dávkou kombinace efavirenz/tenofovir/emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Na počátku byl medián věku pacientů 35 let, 16 % bylo žen, 32 % nebyli běloši, 7 % bylo současně infikováno virem hepatitidy C a 4 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly ve skupinách léčby podobné. Výsledky ve 48. týdnu (včetně výstupů podle výchozích klíčových proměnných) jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Virologické výsledky randomizované léčby ve studii SINGLE ve 48. týdnu (snapshot algoritmus)

| | 48 týdnů | |
|--|--|--|
| | DTG 50 mg + ABC/3TC jednou denně N = 414 | EFV/TDF/FTC jednou denně N = 419 |
| HIV-1 RNA < 50 kopií/ml | 88 % | 81 % |
| Rozdíl v léčbě* | 7,4% (95% CI: 2,5 %, 12,3 %) | |
| Bez virologické odpovědi† | 5 % | 6 % |
| Bez virologických údajů ve 48. týdnu | 7 % | 13 % |
| <u>Důvody</u> | | |
| Ukončení studie/podávání zkoumaného přípravku kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí‡ | 2 % | 10 % |
| Ukončení studie/podávání zkoumaného přípravku z jiných důvodů§ | 5 % | 3 % |
| Chybějící údaje během návštěvy, ale pokračuje ve studii | 0 | < 1 % |
| HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích kovariant | | |
| Výchozí virová nálož v plazmě (kopie/ml) | n/N (%) | n/N (%) |
| ≤ 100 000 | 253/280 (90 %) | 238/288 (83 %) |
| > 100 000 | 111/134 (83 %) | 100/131 (76 %) |
| Výchozí počet CD4+ (buňky/mm³) | | |
| < 200 | 45/57 (79 %) | 48/62 (77 %) |
| 200 až < 350 | 143/163 (88 %) | 126/159 (79 %) |
| ≥ 350 | 176/194 (91 %) | 164/198 (83 %) |
| Pohlaví | | |
| Mužské | 307/347 (88 %) | 291/356 (82 %) |
| Ženské | 57/67 (85 %) | 47/63 (75 %) |
| Rasa | | |
| Běloši | 255/284 (90 %) | 238/285 (84 %) |
| Afroamerický/africký původ/jiní | 109/130 (84 %) | 99/133 (74 %) |
| Věk (roky) | | |
| < 50 | 319/361 (88 %) | 302/375 (81 %) |
| ≥ 50 | 45/53 (85 %) | 36/44 (82 %) |

* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.

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

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

§ Zahrnuje důvody jako odvolání souhlasu, ztráta kontroly, přestěhování, odchylka od protokolu.

Poznámky: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg ve formě fixní dávky v kombinaci (FDC) Kivexa/Epzicom

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

V primární 48týdenní analýze byl podíl pacientů s virologickou supresí v rameni dolutegravir + ABC/3TC (88 %) superiority oproti rameni EFV/TDF/FTC, $p = 0,003$; tentýž rozdíl v léčbě byl pozorován u pacientů definovaných výchozí hladinou HIV RNA ($<$ nebo $> 100\,000$ kopií/ml). Medián doby do virové suprese byl nižší ve skupině dostávající BC/3TC + DTG (28 dní vs. 84 dní, $p < 0,0001$). Upravená průměrná změna počtu CD4+ T buněk od výchozího stavu byla 267 buněk/mm³, resp. 208 buněk/mm³ ($p < 0,001$). Jak doba do virové suprese tak i změna od analýzy ve výchozím stavu byly předem specifikovány a upraveny pro opakování. V 96. týdnu byla odpověď 80 %, resp. 72 %. Rozdíl ve výstupu zůstal statisticky významný ($p = 0,006$). Statisticky vyšší odpověď u DTG + ABC/3TC byla způsobena vyšším podílem odstoupení z důvodu nežádoucích účinků v rameni s EFV/TDF/FTC bez ohledu na rozložení virové nálože. Celkové rozdíly v léčbě v 96. týdnu jsou aplikovatelné na pacienty s vyšší i nižší výchozí virovou náloží. V otevřené fázi studie SINGLE byla virová suprese ve 144. týdnu zachována; rameno dolutegravir + ABC/3TC (71 %) bylo superiority k rameni EFV/TDF/FTC (63 %); rozdíl v léčbě byl 8,3 % (2,0; 14,6).

Ve studii SPRING-2 bylo 822 pacientů léčeno buď dolutegravirem 50 mg v potahovaných tabletách jednou denně nebo raltegravirem 400 mg dvakrát denně (zaslepeno), obojí s fixní dávkou ABC/3TC (přibližně 40 %) nebo TDF/FTC (přibližně 60 %) podávanou v otevřeném uspořádání. Výchozí demografické parametry a výstupy jsou shrnuty v tabulce 6. Dolutegravir byl neinferiorní k raltegraviru včetně podskupiny pacientů se základním režimem sestávajícím se z abakaviru/lamivudinu.

Tabulka 6: Demografické a virologické výsledky z randomizované léčby ve studii SPRING-2 (snapshot algoritmus)

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

Ve studii FLAMINGO bylo 485 pacientů léčeno dolutegravirem 50 mg v potahovaných tabletách jednou denně nebo darunavirem/ritonavirem (DRV/r) 800 mg/100 mg jednou denně, obojí s ABC/3TC (přibližně 33 %) nebo TDF/FTC (přibližně 67 %). Všechna léčba byla podávána v otevřeném uspořádání. Hlavní demografické parametry a výstupy jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7: Demografické a virologické výsledky ze 48. týdne z randomizované léčby ve studii FLAMINGO (snapshot algoritmus)

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

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

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

Tabulka 8: Demografické a virologické výsledky ze 48. týdne z randomizované léčby ve studii ARIA (snapshot algoritmus)

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

Studie STRIVING (201147) je 48týdenní randomizovaná otevřená aktivně kontrolovaná multicentrická non-inferiorní studie u pacientů bez předchozích selhání léčby a bez dokumentované rezistence k jakékoli třídě. Virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) jedinci byli náhodně vybráni (v poměru 1:1), aby pokračovali ve svém dosavadním ART režimu (2 NRTI plus buď PI, NNRTI nebo INI) nebo přešli na fixní kombinaci ABC/DTG/3TC v potahovaných tabletách jednou denně (včasné převedení z jedné léčby na jinou = Early Switch). Jedním z hlavních vylučovacích kritérií byla současná infekce virem hepatitidy B.

Pacienti byli převážně běloši (66 %) nebo černoši (28 %) mužského pohlaví (87 %). Hlavními cestami přenosu byl homosexuální (73 %) nebo heterosexuální (29 %) styk. Podíl s pozitivní sérologií HCV byl 7 %. Medián doby od prvního zahájení ART byl přibližně 4,5 roku.

Tabulka 9: Výsledky z randomizované léčby ve studii STRIIVING (snapshot algoritmus)

| Výsledky studie (HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml) v týdnu 24 a týdnu 48 – Snapshot analýza (ITT-E populace) | | | | |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|---|---|
| | ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%) | Aktuální ART N = 278 n (%) | Včasné převedení léčby na ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%) | Pozdní převedení léčby na ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%) |
| Doba výsledku | Den 1 až T 24 | Den 1 až T 24 | Den 1 až T 48 | T 24 až T 48 |
| Virologický úspěch | 85 % | 88 % | 83 % | 92 % |
| Virologické selhání | 1 % | 1 % | < 1 % | 1 % |
| Důvody | | | | |
| Údaje v období nejsou pod prahem | 1 % | 1 % | < 1 % | 1 % |
| Žádné virologické údaje | 14 % | 10 % | 17 % | 7 % |
| Ukončeno kvůli NÚ nebo úmrtí | 4 % | 0 % | 4 % | 2 % |
| Ukončeno z jiných důvodů | 9 % | 10 % | 12 % | 3 % |
| Chybějící údaje z období, ale stále ve studii | 1 % | < 1 % | 2 % | 2 % |
| ABC/DTG/3TC FDC = fixní kombinace abakavir/dolutegravir/lamivudin; NÚ = nežádoucí účinek; ART = antiretrovirová léčba; HIV-1 = virus lidské imunodeficiency typu 1; ITT-E = expozice intent-to-treat; T = týden. | | | | |

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

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

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

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

Pediatrická populace

V 48týdenní otevřené multicentrické klinické studii fáze I/II pro stanovení dávky (IMPAACT P1093/ING112578) byly hodnoceny farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a účinnost dolutegraviru v kombinaci s dalšími antiretrovirovými u pacientů infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let, kteří dosud nebyli léčeni nebo již byli léčeni jinými přípravky než INSTI. Pacienti byli stratifikováni podle věku: pacienti ve věku 12 až méně než 18 let byli zařazeni do kohorty I a pacienti ve věku 6 až méně než 12 let byli zařazeni do kohorty IIA. V obou kohortách 67 % (16/24) pacientů, kteří dostávali doporučenou dávku (určenou na základě tělesné hmotnosti a věku), dosáhlo ve 48. týdnu méně než 50 kopií/ml HIV-1 RNA (snapshot algoritmus).

Potahované tablety a dispergovatelné tablety s fixní dávkou kombinace DTG/ABC/3TC byly hodnoceny u dosud neléčených nebo již léčených pacientů infikovaných virem HIV-1 ve věku < 12 let a s tělesnou hmotností ≥ 6 kg až < 40 kg v otevřené, multicentrické klinické studii (IMPAACT 2019). Analýzy účinnosti v 48. týdnu zahrnují údaje 57 pacientů s tělesnou hmotností alespoň 6 kg, kteří dostávali doporučenou dávku

a lékovou formu (určené na základě tělesné hmotnosti). Celkově 79 % (45/57) pacientů s tělesnou hmotností alespoň 6 kg dosáhlo ve 48. týdnu méně než 50 kopií na ml a 95 % (54/57) pacientů méně než 200 kopií na ml HIV-1 RNA (snapshot algoritmus).

Abakavir a lamivudin podávané jednou denně v kombinaci s třetím antiretrovirotikem byly hodnoceny v randomizované multicentrické klinické studii (ARROW) u dosud neléčených pacientů s HIV-1. Pacienti randomizovaní do skupiny s dávkováním jednou denně (n = 331) s tělesnou hmotností alespoň 25 kg dostávali abakavir 600 mg a lamivudin 300 mg buď jako jednotlivé entity, nebo ve fixní kombinaci. V 96. týdnu 69 % pacientů, kteří dostávali abakavir a lamivudin jednou denně v kombinaci s třetím antiretrovirotikem, mělo méně než 80 kopií/ml HIV-1 RNA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prokázalo se, že potahované tablety Triumeq jsou bioekvivalentní s jednosložkovými potahovanými tabletami dolutegraviru a kombinovanými tabletami s fixní dávkou abakaviru/lamivudinu (ABC/3TC FDC) podávanými samostatně. To bylo prokázáno dvojitě zkříženou bioekvivalenční studií u zdravých dobrovolníků (n = 66) s jednou dávkou přípravku Triumeq (nalačno) proti tabletě dolutegraviru 1x 50 mg a tabletě abakaviru/lamivudinu 600 mg/300 mg (nalačno).

Relativní biologická dostupnost abakaviru a lamivudinu podávaných ve formě dispergovatelných tablet je srovnatelná s potahovanými tabletami. Relativní biologická dostupnost dolutegraviru podávaného ve formě dispergovatelných tablet je přibližně 1,7krát vyšší než u potahovaných tablet. Dispergovatelné tablety Triumeq tudíž nejsou přímo zaměnitelné s potahovanými tabletami Triumeq (viz bod 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti dolutegraviru, lamivudinu a abakaviru jsou popsány dále.

Absorpce

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

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

Účinek potravy s vysokým obsahem tuku na dispergovatelné tablety Triumeq byl hodnocen ve dvoukohortové zkřížené studii s jednorázovou dávkou. Po podání přípravku Triumeq ve formě dispergovatelných tablet s potravou s vysokým obsahem tuku se plazmatické C_{max} snížily u dolutegraviru (29 %), abakaviru (55 %) i lamivudinu (36 %). Hodnoty AUC pro žádnou ze 3 komponent nebyly jídlem ovlivněny. Tyto výsledky ukazují, že Triumeq ve formě dispergovatelných tablet lze užívat s jídlem i nalačno.

Distribuce

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

Na základě údajů *in vitro* se dolutegravir vysoce (> 99 %) váže na bílkoviny v lidské plazmě. Vazba dolutegraviru na bílkoviny v plazmě nebyla závislá na koncentraci dolutegraviru. Celkové poměry

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

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

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

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

Biotransformace

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

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

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

Lékové interakce

In vitro dolutegravir nevykázal přímou nebo vykázal jen slabou inhibici ($IC_{50} > 50 \mu M$) enzymů cytochromu P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 nebo UGT2B7 nebo transportérů Pgp, BCRP, BSEP, polypeptidů transportujících organické anionty 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteinů spojených s rezistencí k více léčivům 2 (MRP2) nebo MRP4. Dolutegravir *in vitro* neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty významných enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5).

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

In vitro abakavir neinhiboval ani neindukoval enzymy CYP (jiné než CYP1A1 a CYP3A4 [omezený potenciál], viz bod 4) a nevykázal žádnou nebo jen slabou inhibici OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2,

BCRP a P-gp nebo MATE2-K. Neočekává se proto, že by abakavir ovlivňoval koncentrace látek v plazmě, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů.

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

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

Lamivudin nebyl významně metabolizován enzymy CYP.

Eliminace

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

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

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 18 až 19 hodin. U pacientů dostávajících lamivudin 300 mg jednou denně byl terminální intracelulární poločas lamivudinu-TP 16 až 19 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 L/hod/kg, jedná se převážně o renální clearance (> 70 %) pomocí transportního systému organických kationtů. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin ukazují, že eliminace lamivudinu je ovlivněna poruchou funkce ledvin. U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min je nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

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

V randomizované studii s rozpětím dávek se u pacientů infikovaných HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) prokázala rychlá a na dávce závislá antivirová aktivita s průměrnými poklesy HIV-1 RNA od výchozího stavu do 11. dne 2,5 log₁₀ u 50mg dávky. Tato virová odpověď se ve skupině s 50 mg udržovala po 3 až 4 dny po poslední dávce.

Intracelulární farmakokinetika

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

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

Dolutegravir je primárně metabolizován a eliminován játry. Osmi jedincům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B) byla podána jednotlivá dávka 50 mg dolutegraviru s kontrolou s 8 zdravými dobrovolníky. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater byl ve srovnání se zdravými dobrovolníky pozorován 1,5 až 2násobný vzestup expozice nevázanému dolutegraviru. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater

není úprava dávky považována za nutnou. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku dolutegraviru nebyl studován.

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

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

Na základě údajů získaných pro lamivudin se užívání přípravku Triumeq ve formě dispergovatelných tablet nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu $< 50 \text{ ml/min}$ (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza dolutegraviru s použitím údajů od dospělých pacientů infikovaných HIV-1 ukázala, že věk neměl klinicky významný účinek na expozice dolutegraviru.

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

Pediatriká populace

Farmakokinetika potahovaných a dispergovatelných tablet dolutegraviru u kojenců, dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let byla hodnocena ve dvou probíhajících studiích (IMPAACT P1093/ING112578 a ODYSSEY/201296). Průměrná hodnota $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ a $\text{C}_{24\text{h}}$ dolutegraviru u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 s tělesnou hmotností nejméně 6 kg byla srovnatelná s hodnotami u dospělých po podávání 50 mg jednou denně nebo 50 mg dvakrát denně. Průměrná hodnota C_{max} je vyšší u pediatrických pacientů, avšak zvýšení není považováno za klinicky významné, protože bezpečnostní profil byl podobný u pediatrických i dospělých pacientů.

Farmakokinetika potahovaných a dispergovatelných tablet přípravku Triumeq u dětí ve věku < 12 let infikovaných virem HIV-1, dosud neléčených nebo již léčených, byla hodnocena v klinické studii (IMPAACT 2019). Průměrné hodnoty $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, $\text{C}_{24\text{h}}$ a C_{max} dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu při doporučených dávkách pro potahované a dispergovatelné tablety přípravku Triumeq u pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1 s tělesnou hmotností alespoň 6 kg až méně než 40 kg byly v rámci pozorovaných expozičních rozmezí při podání doporučených dávek jednotlivých přípravků u dospělých a pediatrické populace.

U abakaviru a lamivudinu jsou k dispozici farmakokinetické údaje u dětí a dospívajících, kteří dostávali doporučené režimy dávkování perorálního roztoku a tablet. Farmakokinetické parametry jsou srovnatelné s parametry hlášenými u dospělých. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 6 kg až méně než 25 kg jsou při doporučeném dávkování předpokládané expozice (AUC_{0-24h}) abakaviru a lamivudinu u dispergovatelných tablet Triumeq v rozmezí předpokládané expozice jednotlivých složek na základě populačních farmakokinetických modelů a simulací.

Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivé přípravky

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

Pohlaví

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

Rasa

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

Současná infekce hepatitidou B nebo C

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Mutagenita a kancerogenita

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

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

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

Kancerogenní potenciál kombinace dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu nebyl testován. Dolutegravir nebyl kancerogenní v dlouhodobých studiích u myši a potkanů. Perorálně podávaný lamivudin v dlouhodobých studiích na kancerogenitu u potkanů a u myši nevykázal kancerogenní potenciál. Studie na kancerogenitu perorálně podávaného abakaviru u myši a potkanů ukázaly zvýšený výskyt maligních a nonmaligních tumorů. U obou druhů se vyskytly maligní nádory na předkožce glans penis samečků

a u samic v oblasti klitoris, u potkaních sameček ve štítné žláze a u samic v játrech, močovém měchýři, lymfatických uzlinách a v podkoží.

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

Toxicita po opakovaném podávání

Vliv prodloužené denní léčby vysokými dávkami dolutegraviru byl hodnocen ve studiích toxicity s opakovanými perorálními dávkami u potkanů (až do 26 týdnů) a u opic (až do 38 týdnů). Primárním vlivem dolutegraviru byla gastrointestinální intolerance nebo podráždění u potkanů a opic v dávkách, které odpovídaly systémové expozici přibližně 38, resp. 1,5násobku 50mg klinické expozice u člověka stanovené na základě AUC. Vzhledem k tomu, že gastrointestinální (GI) intolerance je pravděpodobně způsobena lokálním podáním léčivého přípravku, vhodnými determinanty bezpečnosti pokrývajícími tuto toxicitu jsou mg/kg nebo mg/m². GI intolerance u opic se vyskytla při 30násobku ekvivalentní dávky u člověka v mg/kg (na základě 50kg osoby) a při 11násobku ekvivalentní dávky u člověka v mg/m² pro celkovou denní klinickou dávku 50 mg.

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

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

Reprodukční toxikologie

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Draselná sůl acesulfamu

Krosповidon

Mannitol (E 421)

Mikrokrystalická celulóza

Povidon

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (mikrokrystalická celulóza; koloidní bezvodý oxid křemičitý)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Natrium-stearyl-fumarát

Krémové jahodové aroma Sukralóza

Potahová vrstva tablety

Žlutý oxid železitý (E 172)

Makrogol

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledné lahvičky z bílého HDPE (polyethylen s vysokou hustotou) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s indukční těsnicí polyethylenem potaženou vložkou garantující neporušenost obalu.

Jedna lahvička obsahuje 90 dispergovatelných tablet a vysoušedlo.

Součástí balení je plastová dávkovací odměrka s vyznačenými ryskami vždy po 5 ml od 15 ml do 40 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dispergovatelné tablety je třeba rozpustit v pitné vodě. Tabletu/tablety je před spolknutím třeba nechat zcela rozpustit v dodané dávkovací odměrce ve 20 ml pitné vody (při užívání 4, 5, nebo 6 tablet) nebo v 15 ml pitné vody (při užívání 3 tablet) a podat do 30 minut od přípravy (viz bod 4.2 a podrobný návod k použití).

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/940/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. září 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 20. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÝ/ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

nebo

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
Ul.Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polsko

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

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO LAHVIČKU (POUZE JEDNOTLIVÁ BALENÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 600 mg abakaviru (ve formě abakavir- sulfátu) a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Odrhňte přiloženou kartu pacienta, která obsahuje důležité informace o bezpečnosti.

UPOZORNĚNÍ

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

Zde vytáhněte (s přiloženou kartou pacienta)

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/940/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO LAHVIČKU (VÍCEČETNÉ BALENÍ – S BLUEBOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 600 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

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

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/940/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA (BEZ BLUEBOXU – SLOŽKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 600 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Odrhňte přiloženou kartu pacienta, která obsahuje důležité informace o bezpečnosti.

UPOZORNĚNÍ

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

Zde vytáhněte (s přiloženou kartou pacienta)

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/940/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 600 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 5 mg/60 mg/30 mg dispergovatelné tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergovatelné tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 60 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 30 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelná tableta
90 dispergovatelných tablet

Toto balení obsahuje dávkovací odměrku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Odrhnete přiloženou kartu pacienta, která obsahuje důležité informace o bezpečnosti.

UPOZORNĚNÍ!

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

Zde vytáhněte (s přiloženou kartou pacienta)

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/940/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU 5 mg/60 mg/30 mg dispergovatelné tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergovatelné tablety
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 60 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 30 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelná tableta
90 dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/940/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

KARTA PACIENTA PRO POTAHOVANÉ TABLETY A DISPERGOVATELNÉ TABLETY TRIUMEQ

1. STRANA

DŮLEŽITÉ – KARTA PACIENTA

Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin), potahované tablety a dispergovatelné tablety
Mějte tuto kartu stále u sebe

Jelikož Triumeq obsahuje abakavir, může se u některých pacientů, kteří ho užívají, vyvinout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce). Tato reakce **může pacienta** při pokračujícím užívání přípravku Triumeq **ohrožit na životě**.

NEPRODLENĚ ZAVOLEJTE SVÉMU LÉKAŘI a zeptejte se ho, zda máte přestat užívat přípravek **Triumeq, pokud by se:**

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

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

(viz druhá strana)

2. STRANA

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

Lékař:..... Telefon:.....

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

Pro všeobecné informace o přípravku Triumeq kontaktujte:

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Adresa pro zaslání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety dolutegravir/abakavir/lamivudin

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Triumeq a k čemu se používá

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

Triumeq se užívá k **léčbě infekce HIV (virus lidské imunitní nedostatečnosti)** u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností alespoň 25 kg.

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

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Triumeq užívat

Neužívejte Triumeq

- jestliže jste **alergický(á)** na dolutegravir, abakavir (nebo jiný léčivý přípravek obsahující abakavir) nebo lamivudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
Pozorně si přečtěte všechny informace o hypersenzitivních reakcích v bodu 4.
- jestliže užíváte léčivý přípravek obsahující **fampridin** (také známý jako dalfampridin; používá se k léčbě roztroušené sklerózy).
- Pokud se domníváte, že se Vás cokoli z tohoto týká, poraďte se s lékařem.

Upozornění a opatření

DŮLEŽITÉ – hypersenzitivní reakce

Triumeq obsahuje abakavir a dolutegravir. Obě tyto léčivé látky mohou způsobit závažnou alergickou reakci známou jako hypersenzitivní reakce. Pokud jste prodělal(a) hypersenzitivní reakci, nesmíte nikdy znovu užívat abakavir nebo přípravky obsahující abakavir, může to být život ohrožující.

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

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

Při užívání přípravku Triumeq je zapotřebí zvláštní opatrnosti

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

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

Hypersenzitivní reakce na abakavir

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

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

Riziko kardiovaskulárních příhod

Nelze vyloučit, že podávání abakaviru zvyšuje riziko výskytu kardiovaskulárních příhod (týkajících se srdce a cév).

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

Sledujte důležité příznaky

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

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

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

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

Děti

Tento léčivý přípravek není určen dětem s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, protože dávky jednotlivých složek tohoto přípravku nelze přizpůsobit jejich tělesné hmotnosti.

Další léčivé přípravky a Triumeq

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Triumeq s následujícími léčivými přípravky:

- fampridin (také známý jako dalfampridin), používaný k léčbě **roztroušené sklerózy**.

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

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

- Metformin, k léčbě **diabetu** (cukrovky).
- Léčivé přípravky zvané **antacida**, k léčbě **špatného zažívání** nebo **pálení žáhy**. **Neužívejte antacidum** během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití (*viz také bod 3*).
- Doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík. **Užíváte-li Triumeq spolu s jídlem**, můžete užívat doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík v tutéž dobu jako Triumeq. **Neužíváte-li Triumeq spolu s jídlem, neužívejte doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík** během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití (*viz také bod 3*).
- Emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin nebo tipranavir/ritonavir, užívané k léčbě **infekce HIV**.
- Léčivé přípravky (většinou tekuté) obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně.
- Jiné léčivé přípravky obsahující lamivudin, které se užívají k léčbě **infekce HIV** nebo **infekce hepatitidou B (zánět jater typu B)**.
- Kladrubin, užívaný k léčbě tzv. **vlasatobuněčné leukemie**.
- Rifampicin, užívaný k léčbě tuberkulózy (TBC) a dalších **bakteriálních infekcí**.
- Trimethoprim/sulfamethoxazol, antibiotikum užívané k léčbě **bakteriálních infekcí**.
- Fenytoin a fenobarbital, užívané k léčbě **epilepsie**.
- Oxkarbazepin a karbamazepin, užívané k léčbě **epilepsie** a **bipolární poruchy**.
- **Třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě **deprese**.
- **Methadon**, užívaný jako **náhrada heroínu**. Abakavir zvyšuje míru vylučování methadonu z těla. Užíváte-li methadon, budou u Vás pravidelně sledovány abstinenční příznaky. Možná bude třeba změnit dávku methadonu.
- Riocigvát, k léčbě **vysokého krevního tlaku v cévách** (plicních tepnách), které vedou krev ze srdce do plic. Lékař může dle potřeby snížit dávku riocigvátu, protože abakavir může zvyšovat hladinu riocigvátu v krvi.

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

Těhotenství

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

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

Pokud otěhotníte nebo plánujete otěhotnět, informujte okamžitě svého lékaře. Lékař zkontroluje Vaši léčbu. Přípravek Triumeq nepřestávejte užívat bez předchozí rady s lékařem, protože by to mohlo poškodit Vás i Vaše nenarozené dítě.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

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

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poradte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

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

Triumeq obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Triumeq užívá

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

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

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

Použití u dětí a dospívajících

Děti a dospívající s tělesnou hmotností alespoň 25 kg mohou užívat dávku pro dospělé, tj. jednu tabletu jednou denně.

Pokud je Vaše tělesná hmotnost nižší než 25 kg, nemůžete užívat potahované tablety Triumeq, protože dávky jednotlivých složek tohoto přípravku nelze přizpůsobit Vaší tělesné hmotnosti. Váš lékař Vám musí předepsat dispergovatelné tablety Triumeq nebo jednotlivé složky samostatně.

Triumeq je k dispozici ve formě potahovaných a dispergovatelných tablet. Potahované a dispergovatelné tablety nejsou totožné. Potahované a dispergovatelné tablety proto nezaměňujte bez předchozí konzultace s lékařem.

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

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

Užíváte-li Triumeq spolu s jídlem, můžete užívat doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík v tutéž dobu jako Triumeq. **Neužíváte-li Triumeq spolu s jídlem**, neužívejte doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití.

→ Porad'te se s lékařem o užívání doplňků stravy nebo multivitaminů obsahujících vápník, železo nebo hořčík spolu s přípravkem Triumeq.

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít Triumeq

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

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

Jestliže jste přestal(a) užívat Triumeq

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

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

Abakavir může způsobit hypersenzitivní reakci (závažnou alergickou reakci) zejména u osob, které jsou nositeli zvláštního typu genu nazývaného HLA-B*5701. I u pacientů, kteří nemají gen HLA-B*5701, se může vyvinout hypersenzitivní reakce popsána v této příbalové informaci pod názvem „Hypersenzitivní reakce“. **Je velmi důležité, abyste si informaci o této závažné reakci přečetl(a) a porozuměl(a) jí.**

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

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

Hypersenzitivní reakce

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

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

Kdo je náchylnější k rozvoji těchto reakcí?

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

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

Jaké jsou příznaky?

Nejčastějšími příznaky jsou:

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

Dalšími častými příznaky jsou:

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

Další příznaky zahrnují:

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

Kdy se tyto reakce objeví?

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

Neprodlene zavolejte svého lékaře:

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

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

Jestliže jste přestal(a) Triumeq užívat

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

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

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

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

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

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

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

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

Velmi časté nežádoucí účinky

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

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

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10 osob**:

- hypersenzitivní reakce (viz „Hypersenzitivní reakce“ výše v tomto bodu),
- ztráta chuti k jídlu,
- vyrážka,
- svědění,
- zvracení,
- bolest břicha,

- špatný pocit v břiše,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- zažívací obtíže,
- plynatost,
- závratě,
- nenormální sny,
- noční můry,
- deprese (pocit hlubokého smutku a neschopnosti),
- úzkost,
- únava,
- ospalost,
- horečka (*zvýšená teplota*),
- kašel,
- podrážděný nos nebo výtok z nosu,
- vypadávání vlasů,
- bolest svalů a nepříjemné pocity,
- bolest kloubů,
- pocit slabosti,
- celkový pocit nemoci.

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

- zvýšení hladiny jaterních enzymů,
- zvýšení hladiny enzymů produkovaných ve svalech (*kreatinfosfokinázy*).

Méně časté nežádoucí účinky

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

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

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

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

Vzácné nežádoucí účinky

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

- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*),
- rozpad svalové tkáně,
- selhání jater (příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma nebo neobvykle tmavou moč),
- sebevražda (zejména u pacientů, kteří měli již dříve deprese nebo psychické problémy).

→ **Porad'te se okamžitě s lékařem**, pokud se u Vás objeví jakékoli psychické problémy (viz také další psychické problémy uvedené výše).

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

- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (test jaterních funkcí)
- zvýšení enzymu zvaného *amyláza*.

Velmi vzácné nežádoucí účinky

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

- necitlivost, brnění kůže (mravenčení),

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

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

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

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků,

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

Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV

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

Příznaky infekce a zánětu

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

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

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

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

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

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

Bolesti kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi

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

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

Příznaky osteonekrózy jsou:

- ztuhlost kloubů,
- bolesti (zvláště v oblasti kyčlí, kolen a ramen),

- pohybové obtíže.
- Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků,
→ **sdělte to svému lékaři.**

Hmotnost, hladina lipidů a glukózy v krvi

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Triumeq uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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

6. Obsah balení a další informace

Co Triumeq obsahuje

- Léčivými látkami jsou dolutegravir, abakavir a lamivudin. Jedna tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 600 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 300 mg lamivudinu.
- Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza, povidon (K 29-32), sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol, mastek, černý oxid železitý, červený oxid železitý.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jak Triumeq vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

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

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

NEBO

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, Ul.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polsko

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

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

viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV

Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.

Tel: + 34 900 923 501

es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS

Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69

Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV

Tel: + 385 800787089

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA

Tel: + 351 21 094 08 01

viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV

Tel: + 40 80067252

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergovatelné tablety dolutegravir/abakavir/lamivudin

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Triumeq a k čemu se používá

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

Triumeq se užívá k **léčbě infekce HIV (virus lidské imunitní nedostatečnosti)** u dětí ve věku 3 měsíce a starších s tělesnou hmotností alespoň 6 kg a méně než 25 kg.

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

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Triumeq podávat

Nepodávejte Triumeq

- jestliže je dítě, o něž pečujete, **alergické** na dolutegravir, abakavir (nebo jiný léčivý přípravek obsahující abakavir) nebo lamivudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pozorně si přečtěte všechny informace o hypersenzitivních reakcích v bodu 4.

- jestliže dítě, o něž pečujete, užívá léčivý přípravek obsahující **fampridin** (také známý jako dalfampridin; používá se k léčbě roztroušené sklerózy).

→ Pokud se domníváte, že se cokoli z tohoto týká Vašeho dítěte, poraďte se s lékařem.

Upozornění a opatření

DŮLEŽITÉ – hypersenzitivní reakce

Triumeq obsahuje abakavir a dolutegravir. Obě tyto léčivé látky mohou způsobit závažnou alergickou reakci známou jako hypersenzitivní reakce. Pokud dítě, o něž pečujete, prodělalo hypersenzitivní reakci, nesmí nikdy znovu užívat abakavir nebo přípravky obsahující abakavir, může to být život ohrožující.

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

Balení přípravku Triumeq obsahuje7, která Vám i zdravotnickým pracovníkům připomene hypersenzitivitu. **Odtrhněte tuto průkazku a mějte ji stále u sebe.**

Při užívání přípravku Triumeq je zapotřebí zvláštní opatrnosti

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

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

Hypersenzitivní reakce na abakavir

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

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

Riziko kardiovaskulárních příhod

Nelze vyloučit, že podávání abakaviru zvyšuje riziko výskytu kardiovaskulárních příhod (týkajících se srdce a cév).

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

Sledujte důležité příznaky

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

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

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

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

Děti

Triumeq není určen k použití u dětí mladších 3 měsíců nebo s tělesnou hmotností méně než 6 kg, protože nižší dávky tohoto přípravku nebyly v těchto skupinách hodnoceny.

Je nutné **dodržovat plánované návštěvy dítěte u lékaře** (více informací viz „*Jak se Triumeq podává*“ v bodě 3).

Další léčivé přípravky a Triumeq

Informujte svého lékaře o všech lécích, které dítě, o něž pečujete, užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

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

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

- Metformin, k léčbě **diabetu** (cukrovky).
- Léčivé přípravky zvané **antacida**, k léčbě **špatného zažívání** nebo **pálení žáhy**. **Neužívejte antacidum** během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití (viz *také bod 3*).
- Doplnky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík. **Užíváte-li Triumeq spolu s jídlem**, můžete užívat doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík v tutéž dobu jako Triumeq. **Neužíváte-li Triumeq spolu s jídlem, neužívejte doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík** během 6 hodin před užitím přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho užití (viz *také bod 3*).
- Emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin nebo tipranavir/ritonavir, užívané k léčbě **infekce HIV**.
- Léčivé přípravky (většinou tekuté) obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně.
- Jiné léčivé přípravky obsahující lamivudin, které se užívají k léčbě **infekce HIV** nebo **infekce hepatitidou B (zánět jater typu B)**.
- Kladrubin, užívaný k léčbě tzv. **vlasatobuněčné leukemie**.
- Rifampicin, užívaný k léčbě tuberkulózy (TBC) a dalších **bakteriálních infekcí**.
- Trimethoprim/sulfamethoxazol, antibiotikum užívané k léčbě **bakteriálních infekcí**.
- Fenytoin a fenobarbital, užívané k léčbě **epilepsie**.
- Oxkarbazepin a karbamazepin, užívané k léčbě **epilepsie** a **bipolární poruchy**.
- **Třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě **deprese**.
- **Methadon**, užívaný jako **náhrada heroínu**. Abakavir zvyšuje míru vylučování methadonu z těla. Užíváte-li methadon, budou u Vás pravidelně sledovány abstinenční příznaky. Možná bude třeba změnit dávku methadonu.
- Riocigvát, k léčbě **vysokého krevního tlaku v cévách** (plicních tepnách), které vedou krev ze srdce do plic. Lékař může dle potřeby snížit dávku riocigvátu, protože abakavir může zvyšovat hladinu riocigvátu v krvi.

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

Těhotenství

Pacientky, které jsou těhotné, domnívají se, že mohou být těhotné, nebo plánují otěhotnět:

→ **Poradte se se svým lékařem** o rizicích a přínosech užívání přípravku Triumeq.

Pokud otěhotníte nebo plánujete otěhotnět, informujte okamžitě svého lékaře. Lékař zkontroluje Vaši léčbu. Přípravek Triumeq nepřestávejte užívat bez předchozí rady s lékařem, protože by to mohlo poškodit Vás i Vaše nenarozené dítě.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Malé množství složek přípravku Triumeq může také přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

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

Triumeq obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dispergovatelné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Triumeq podává

Vždy podávejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se s lékařem nebo lékárníkem.

O správné dávce přípravku Triumeq pro dítě, o něž pečujete, rozhodne Váš lékař v závislosti na tělesné hmotnosti dítěte.

Je-li dítě, o něž pečujete, mladší než 3 měsíce věku, nebo je jeho tělesná hmotnost nižší než 6 kg, není pro ně Triumeq vhodný, neboť není známo, zda je pro ně přípravek Triumeq bezpečný a účinný. Váš lékař musí Vašemu dítěti předepsat jednotlivé složky samostatně.

Triumeq lze užívat **s jídlem nebo nalačno**.

Dispergovatelné tablety je třeba rozpustit v pitné vodě. Tablety je před spolknutím třeba nechat zcela rozpustit v dodané dávkovací odměrce. Tablety nežvýkejte, nedělte ani nedrt'te. Pokud dítě, o něž pečujete, není schopno použít dodanou dávkovací odměrku, může být k podání přípravku zapotřebí perorální stříkačka. Porad'te se se svým lékařem.

Dávka přípravku Triumeq **u dětí** musí být upravována s rostoucí tělesnou hmotností.

→ Proto je důležité, aby **byly dodržovány plánované návštěvy dětí u lékaře**.

Triumeq je k dispozici ve formě potahovaných a dispergovatelných tablet. Potahované a dispergovatelné tablety nejsou totožné. Potahované a dispergovatelné tablety proto nezaměňujte bez předchozí konzultace s lékařem.

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

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

Podáváte-li Triumeq spolu s jídlem, můžete podávat doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík v tutéž dobu jako Triumeq. **Nepodáváte-li Triumeq spolu s jídlem**, nepodávejte doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík během 6 hodin před podáním přípravku Triumeq a alespoň 2 hodiny po jeho podání.

→ Porad'te se s lékařem o užívání doplňků stravy nebo multivitaminů obsahujících vápník, železo nebo hořčík spolu s přípravkem Triumeq.

Jestliže jste podal(a) více přípravku Triumeq, než jste měl(a)

Podáte-li příliš mnoho dispergovatelných tablet přípravku Triumeq, **porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem**. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Triumeq.

Jestliže jste zapomněl(a) podat Triumeq

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

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

Jestliže jste přestal(a) podávat Triumeq

Jestliže jste z jakéhokoli důvodu přestal(a) Vašemu dítěti podávat Triumeq – zejména pokud si myslíte, že má nežádoucí účinky nebo má další onemocnění:

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

Doporučí-li Vám lékař, že můžete Triumeq znovu začít podávat, může Vás požádat, abyste první dávku podal(a) v prostředí, kde bude pro Vaše dítě v případě potřeby rychle dostupná lékařská péče.

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

Abakavir může způsobit hypersenzitivní reakci (závažnou alergickou reakci) zejména u osob, které jsou nositeli zvláštního typu genu nazývaného HLA-B*5701. I u pacientů, kteří nemají gen HLA-B*5701, se může vyvinout hypersenzitivní reakce popsána v této příbalové informaci pod názvem „Hypersenzitivní reakce“. **Je velmi důležité, abyste si informaci o této závažné reakci přečetl(a) a porozuměl(a) jí.**

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

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

Hypersenzitivní reakce

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

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

Kdo je náchylnější k rozvoji těchto reakcí?

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

Je pravděpodobnější, že se tato reakce vyvine, pokud má Vaše dítě gen HLA-B*5701 (avšak tato reakce se může objevit, i když tento gen nemá). Před zahájením léčby přípravkem Triumeq by mělo být dítě, o němž pečujete, na přítomnost tohoto genu testováno. Pokud víte, že tento typ genu má, informujte o tom svého lékaře.

Jaké jsou příznaky?

Nejčastějšími příznaky jsou:

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

Dalšími častými příznaky jsou:

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

Další příznaky zahrnují:

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

Kdy se tyto reakce objeví?

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

Neprodleně zavolejte svého lékaře:

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

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

Jestliže jste přestal(a) Triumeq podávat

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

Pokud Vaše dítě v minulosti z jakéhokoli důvodu přestalo užívat Triumeq – zejména pokud jste ukončil(a) podávání v domnění, že má nežádoucí účinky, nebo kvůli nějakému jinému onemocnění:

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

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

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

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

Je-li Vaše dítě na Triumeq hypersenzitivní, vraťte všechny nevyužívané tablety přípravku Triumeq do lékárny k likvidaci. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

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

Velmi časté nežádoucí účinky

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

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

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10 osob**:

- hypersenzitivní reakce (viz „Hypersenzitivní reakce“ výše v tomto bodu),
- ztráta chuti k jídlu,
- vyrážka,
- svědění,
- zvracení,
- bolest břicha,
- špatný pocit v břiše,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- zažívací obtíže,
- plynatost,
- závratě,
- nenormální sny,
- noční můry,
- deprese (pocit hlubokého smutku a neschopnosti),
- úzkost,
- únava,
- ospalost,
- horečka (*zvýšená teplota*),
- kašel,
- podrážděný nos nebo výtok z nosu,
- vypadávání vlasů,
- bolest svalů a nepříjemné pocity,
- bolest kloubů,
- pocit slabosti,
- celkový pocit nemoci.

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

- zvýšení hladiny jaterních enzymů,
- zvýšení hladiny enzymů produkovaných ve svalech (*kreatinfosfokinázy*).

Méně časté nežádoucí účinky

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

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

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

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

Vzácné nežádoucí účinky

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

- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*),

- rozpad svalové tkáně,
 - selhání jater (příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma nebo neobvykle tmavou moč),
 - sebevražda (zejména u pacientů, kteří měli již dříve deprese nebo psychické problémy).
- **Porad'te se okamžitě s lékařem**, pokud se u Vás objeví jakékoli psychické problémy (viz také další psychické problémy uvedené výše).

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

- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (test jaterních funkcí)
- zvýšení enzymu zvaného *amyláza*.

Velmi vzácné nežádoucí účinky

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

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

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

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

Pokud se u dítěte, o něž pečujete, vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků,

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

Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV

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

Příznaky infekce a zánětu

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

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

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

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

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

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

Bolesti kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi

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

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

Příznaky osteonekrózy jsou:

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků,

→ **sdělte to svému lékaři.**

Hmotnost, hladina lipidů a glukózy v krvi

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Triumeq uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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

6. Obsah balení a další informace

Co Triumeq obsahuje

- Léčivými látkami jsou dolutegravir, abakavir a lamivudin. Jedna tableta obsahuje 5 mg dolutegraviru (ve formě sodné soli dolutegraviru), 60 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu) a 30 mg lamivudinu.
- Dalšími složkami jsou draselná sůl acesulfamu, krospovidon, mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza, povidon, silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý), sodná sůl karboxymethylškrobu, natrium-stearyl-fumarát, krémové jahodové aroma,

sukralóza, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol, mastek, oxid titaničitý (E 171) a žlutý oxid železitý (E 172).

- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dispergovatelné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jak Triumeq vypadá a co obsahuje toto balení

Dispergovatelné tablety Triumeq jsou žluté bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s vyraženým „SV WTU“ na jedné straně.

Dispergovatelné tablety jsou dodávány v lahvičkách obsahujících 90 tablet.

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

Součástí balení je dávkovací odměrka.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

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

viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV

Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 80067252

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

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

7. Podrobný návod k použití

Před podáním dávky přípravku si přečtěte návod k použití.

Postupujte podle pokynů, na přípravu použijte čistou pitnou vodu a podejte dávku dítěti.

Důležité informace

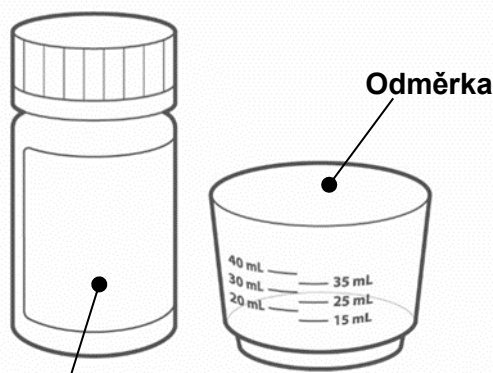
Vždy podávejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Tablety **nežvýkejte, nedělte ani nedrtíte**.

Zapomenete-li podat dávku léku, podejte ji, jakmile si vzpomenete. Je-li však další dávka plánována během 4 hodin, vynechejte zmeškanou dávku a podejte následující dávku v obvyklé době. Poté pokračujte v léčbě jako obvykle. Nepodávejte dvě dávky současně ani jich nepodávejte více, než předepsal Váš lékař.

Pokud Vaše dítě neužije nebo nezvládne užít celou dávku, obraťte se na svého lékaře.

Pokud podáte příliš velkou dávku léku, okamžitě vyhledejte urgentní lékařskou pomoc.



Lahvička

Balení obsahuje:

- Lahvičku obsahující 90 tablet.
- Dávkovací odměrku.

Dále budete potřebovat:

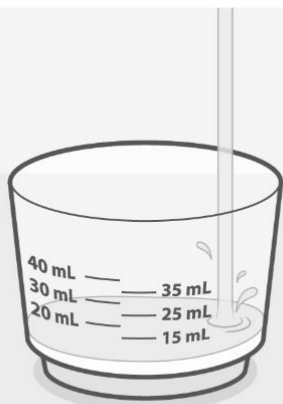
- Čistou pitnou vodu.
- Pokud Vaše dítě není schopno použít dodanou dávkovací odměrku, může být k podání přípravku zapotřebí perorální stříkačka. Poradte se se svým lékařem.

Příprava

1. Nalítí vody

Návod pro objem vody

| Počet tablet | Objem vody |
|--------------|------------|
| 3 | 15 ml |
| 4 | 20 ml |
| 5 | |
| 6 | |

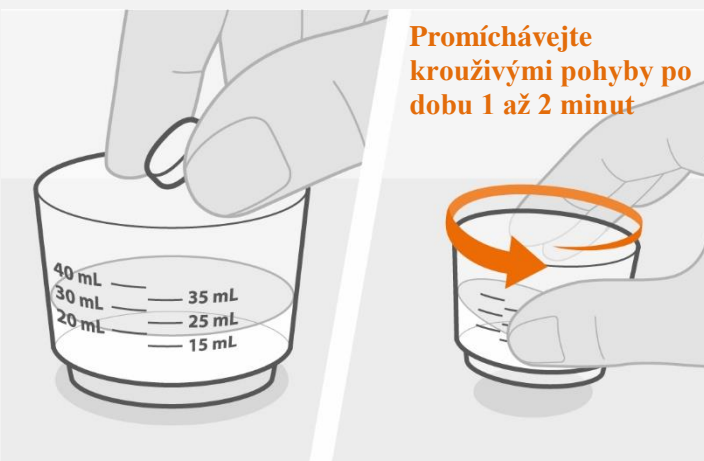


- Čistou pitnou vodu nalijte do odměrky.
Výše uvedené vodítka pro objem vody uvádí množství vody potřebné pro předepsanou dávku.

Používejte pouze pitnou vodu.

- K přípravě dávky **nepoužívejte** žádný jiný nápoj ani potravinu.

2. Příprava léku



- Do vody přidejte předepsaný počet tablet.
- Vodu v odměrce promíchávejte jemnými krouživými pohyby po dobu jedné až dvou minut, dokud se tableta/tablety nerozpustí. Roztok se zakalí. Postupujte opatrně, abyste lék nerozlil(a).
- Zkontrolujte, zda je lék připraven. Jestliže v odměrce stále ještě zbývají hručky tablet, míchejte odměrkou do té doby, dokud se zcela nerozpustí.

Pokud část léku rozlijete, rozlitou tekutinu setřete.

Zbytek připraveného léku zlikvidujte a připravte novou dávku.

Dávku léku musíte podat do 30 minut od její přípravy. Pokud od její přípravy uplynulo více než 30 minut, zlikvidujte ji a připravte novou dávku léku.

Podávání léku

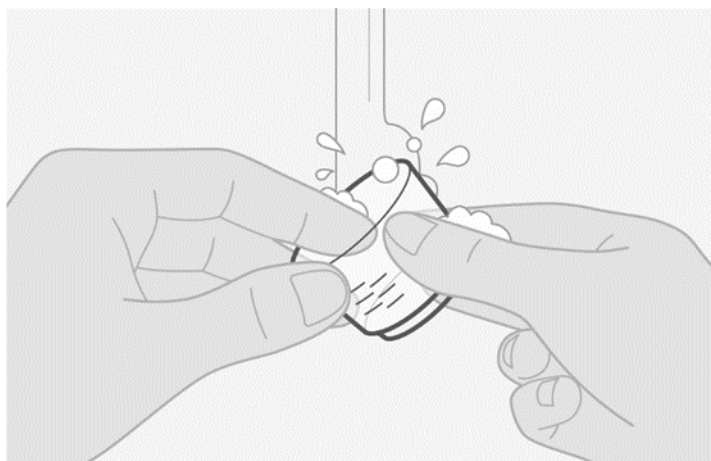
3. Podání léku



- Zkontrolujte, zda je dítě ve vzpřímené pozici. Podejte dítěti veškerý připravený lék.
- Do odměrky přidejte dalších nejvýše 15 ml pitné vody, promíchejte a dejte vše dítěti vypít.
- **Pokud v odměrce ještě nějaká tekutina zůstane, postup zopakujte, abyste se ujistil(a), že dítě dostane celou dávku.**

Čištění

4. Čištění dávkovacích pomůcek



- Odměrku umyjte vodou.

- Před přípravou další dávky je třeba odměrku očistit.

Informace o uchování

Tablety uchovávejte v lahvičce. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou.

Lahvička obsahuje nádobku s vysoušedlem, které pomáhá udržovat tablety v suchu. Vysoušedlo **nejezte**. Vysoušedlo **neodstraňujte**.

Uchovávejte všechny léky mimo dosah dětí.

Informace o likvidaci

Pokud byly všechny tablety v lahvičce spotřebovány nebo už nejsou potřeba, lahvičku a odměrku zlikvidujte. Postupujte podle místních předpisů o nakládání s komunálním odpadem.

V dalším balení dostanete novou odměrku.