

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira (u obliku dolutegravnatrija), 600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 300 mg lamivudina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Ljubičaste, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete, dimenzija približno 22 x 11 mm, s utisnutom oznakom "572 Tri" na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Triumeq je indiciran za liječenje odraslih osoba, adolescenata i djece tjelesne težine najmanje 25 kg, zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prije početka liječenja lijekovima koji sadrže abakavir, za svakog bolesnika s HIV infekcijom, bez obzira na rasno podrijetlo, potrebno je provesti probir kako bi se utvrdilo je li nositelj alela HLA-B\*5701 (vidjeti dio 4.4). Abakavir se ne smije primjenjivati u bolesnika za koje se zna da su nositelji alela HLA-B\*5701.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

#### Doziranje

*Odrasli, adolescenti i djeca (tjelesne težine najmanje 25 kg)*

Preporučena doza lijeka Triumeq u odraslih, adolescenata i djece je jedna tableta jedanput na dan.

Triumeq filmom obložene tablete ne smiju se primjenjivati u odraslih, adolescenata i djece tjelesne težine manje od 25 kg jer je kombinacija doza u tableti fiksna i ne može se smanjiti. U djece tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg treba primjenjivati Triumeq tablete za oralnu suspenziju.

Postoje odvojeni pripravci dolutegravira, abakavira ili lamivudina za slučajeve kada je indiciran prekid primjene ili prilagodba doze jedne od djelatnih tvari. U tim slučajevima liječnik mora pročitati zasebne informacije o lijeku za svaki od tih lijekova.

Dostupne su zasebne doze dolutegravira (u obliku filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju) za slučajeve kada je indicirana prilagodba doze zbog interakcija s drugim lijekovima (npr. s rifampicinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, gospinom travom, etravirinom [bez pojačanih inhibitora proteaze], efavirenzom, nevirapinom ili tipranavirom/ritonavirovom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *Tablete za oralnu suspenziju*

Triumeq je dostupan u obliku tableta za oralnu suspenziju za bolesnike tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg. Bioraspoloživost dolutegravira iz filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju nije usporediva; stoga se te dvije formulacije ne smiju izravno međusobno zamjenjivati (vidjeti dio 5.2).

#### *Propuštene doze*

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Triumeq, bolesnik ju mora uzeti što je prije moguće, pod uvjetom da je do sljedeće doze preostalo još najmanje 4 sata. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego samo nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Postoje ograničeni podaci o primjeni dolutegravira, abakavira i lamivudina u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Nema dokaza koji bi ukazivali na to da je starijim bolesnicima potrebna drugačija doza od one koja se daje mlađim odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.2). U toj se dobnoj skupini preporučuje poseban oprez zbog mogućih promjena povezanih s dobi, poput smanjene bubrežne funkcije i promjena u hematološkim parametrima.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Ne preporučuje se primjena lijeka Triumeq u bolesnika s klirensom kreatinina  $< 30$  ml/min (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Međutim, izloženost lamivudinu je značajno povećana u bolesnika s klirensom kreatinina  $< 50$  ml/min (vidjeti dio 4.4).

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Abakavir se metabolizira primarno u jetri. Nema kliničkih podataka za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, stoga se primjena lijeka Triumeq ne preporučuje osim ako se procijeni da je neophodna. Bolesnike s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh rezultat 5-6) potrebno je pažljivo pratiti, uključujući praćenje razine abakavira u plazmi, ako je moguće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Triumeq u djece tjelesne težine manje od 14 kg nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Triumeq se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena sa lijekovima s uskim terapijskim širinama, koji su supstrati prijenosnika organskog kationa (OCT) 2, uključujući ali nije ograničeno na fampridin (također poznat kao dalfampridin; vidjeti dio 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8)

I abakavir i dolutegravir povezuju se s rizikom od reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8) te dijele neke zajedničke značajke, poput vrućice i/ili osipa praćenih drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Klinički nije moguće odrediti hoće li reakcije preosjetljivosti na Triumeq uzrokovati abakavir ili dolutegravir. Reakcije preosjetljivosti primijećene su češće uz primjenu abakavira. Neke od njih bile su opasne po život, a u rijetkim su slučajevima imale i smrtni ishod ako nisu bile adekvatno zbrinute. Rizik od pojave reakcija preosjetljivosti na abakavir je visok u bolesnika s pozitivnim nalazom na alel HLA-B\*5701. Međutim, reakcije preosjetljivosti na abakavir prijavljene su s niskom učestalošću i u bolesnika koji nisu nositelji tog alela.

Stoga se uvijek treba pridržavati sljedećih smjernica:

- Status HLA-B\*5701 mora se uvijek dokumentirati prije početka liječenja.
- Liječenje lijekom Triumeq ne smije se nikada započeti u bolesnika s pozitivnim HLA-B\*5701 statusom, niti u bolesnika s negativnim HLA-B\*5701 statusom za koje se sumnja da su imali reakciju preosjetljivosti na abakavir tijekom prethodnog liječenja režimom koji je sadržavao abakavir.
- **Liječenje lijekom Triumeq mora se bez odlaganja prekinuti**, čak i u odsustvu alela HLA-B\*5701, ako se posumnja na reakciju preosjetljivosti. Odgađanje prekida liječenja lijekom Triumeq nakon pojave preosjetljivosti može uzrokovati trenutačnu i po život opasnu reakciju. Potrebno je pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze i bilirubin.
- Nakon prekida liječenja lijekom Triumeq zbog suspektne reakcije preosjetljivosti, **nikada se ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Triumeq niti bilo kojim drugim lijekom koji sadrži abakavir ili dolutegravir.**
- Ponovno uvođenje lijekova koji sadrže abakavir nakon suspektne reakcije preosjetljivosti na abakavir može dovesti do brzog povratka simptoma unutar svega nekoliko sati. Ponovna reakcija obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt.
- Kako bi se izbjeglo ponovno uzimanje abakavira i dolutegravira, bolesnike koji su imali suspektnu reakciju preosjetljivosti mora se uputiti da zbrinu preostale Triumeq tablete.

##### Klinički opis reakcija preosjetljivosti

U <1% bolesnika liječenih dolutegravir u kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale osipom, općim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije.

Reakcije preosjetljivosti na abakavir temeljito su okarakterizirane tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi su se obično javljali unutar prvih šest tjedana (medijan vremena do nastupa iznosio je 11 dana) nakon početka liječenja abakavirom, **iako se te reakcije mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.**

Gotovo sve reakcije preosjetljivosti na abakavir bit će praćene vrućicom i/ili osipom. Drugi znakovi i simptomi primijećeni kao dio reakcija preosjetljivosti na abakavir detaljno su opisani u dijelu 4.8 (Opis odabranih nuspojava), uključujući respiratorne i gastrointestinalne simptome. Važno je napomenuti da takvi simptomi **mogu dovesti do pogrešne dijagnoze reakcije preosjetljivosti kao bolesti dišnog sustava (pneumonije, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa.** Simptomi

povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom terapije i **mogou ugroziti život**. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida liječenja abakavirom.

U rijetkim su slučajevima po život opasne reakcije zabilježene unutar svega nekoliko sati nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su liječenje abakavirom prekinuli zbog drugih razloga, a ne zbog simptoma reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). U tih se bolesnika ponovno liječenje abakavirom smije započeti samo u okruženju u kojem je odmah dostupna liječnička pomoć.

### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide i tjelesnu težinu, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

### Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Triumeq u bolesnika sa značajnim podležećim poremećajima jetre nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Triumeq u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije te se moraju nadzirati u skladu s uobičajenom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja jetrene bolesti, mora se razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

### Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških jetrenih nuspojava s mogućim smrtnim ishodom. U slučaju istodobne antiretrovirusne terapije za hepatitis B ili C, pročitajte odgovarajuće informacije o lijeku i za te lijekove.

Triumeq sadrži lamivudin, koji djeluje protiv hepatitisa B. Abakavir i dolutegravir nemaju taj učinak. Zbog visokog rizika od razvoja rezistencije hepatitisa B, monoterapija lamivudinom obično se ne smatra prikladnim liječenjem za hepatitis B. Dakle, ako Triumeq uzimaju bolesnici s istodobnom infekcijom hepatitisom B, u načelu je potreban dodatan antivirusik. Potrebno je slijediti smjernice za liječenje.

Ako se u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B obustavi liječenje lijekom Triumeq, preporučuje se periodička kontrola i testova jetrene funkcije i biljega replikacije HBV-a jer prekid primjene lamivudina može dovesti do akutne egzacerbacije hepatitisa.

### Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su se reakcije obično javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii* (koja se često naziva PCP). Svaki upalni simptom potrebno je procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni

hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

U nekih bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C, u skladu sa sindromom imunološke rekonstitucije, primijećena su povišenja biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja dolutegravirom. U bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C preporučuje se praćenje biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije. (Vidjeti dio 'Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C' prethodno u ovome dijelu te dio 4.8).

#### Mitohondrijska disfunkcija nakon izloženosti *in utero*

Nukleozidni i nukleotidni analozi mogu u različitom stupnju utjecati na mitohondrijsku funkciju što je najizraženije prilikom primjene stavudina, didanozina i zidovudina. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske disfunkcije u HIV-negativne dojenčadi koja je bila izložena nukleozidnim analogima *in utero* i/ili nakon rođenja, što se pretežno odnosi na režime liječenja koji sadrže zidovudin. Glavne prijavljene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Te su reakcije obično bile prolazne. Rijetko su prijavljeni i neki neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzije, neuobičajeno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Ovi nalazi bi se trebali razmotriti za svako dijete koje je bilo izloženo nukleozidnim i nukleotidnim analogima *in utero*, a kod kojeg su prisutni teški klinički nalazi nepoznate etiologije, posebice neurološki nalazi. Ovi nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica radi sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

#### Kardiovaskularni događaji

Iako dostupni podaci iz kliničkih i opservacijskih ispitivanja s abakavirom pokazuju nedosljedne rezultate, nekoliko ispitivanja ukazuje na povećani rizik od kardiovaskularnih događaja (naročito infarkta miokarda) u bolesnika liječenih abakavirom. Stoga, kada se propisuje Triumeq, potrebno je poduzeti mjere kako bi se minimizirali svi čimbenici rizika na koje se može utjecati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Osim toga, kod liječenja bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja u odnosu na režim koji sadrži abakavir.

#### Osteonekroza

Iako se etiologija smatra višezročnom (uključujući primjenu kortikosteroida, bisfosfonata, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika dugotrajno izloženih kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika ako osjete bolove i probadanja u zglobovima, zglobnu ukočenost ili teškoće pri kretanjama.

#### Oportunističke infekcije

Bolesnike se mora upozoriti da Triumeq ili bilo koja druga antiretrovirusna terapija ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod pomnim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesti povezanih s HIV-om.

#### Primjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju Triumeq mogu imati 1,6 do 3,3 puta veću izloženost lamivudinu (AUC) u odnosu na bolesnike s klirensom kreatinina  $\geq 50$  ml/min. Nema podataka o sigurnosti iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja u kojima se Triumeq uspoređuje s pojedinačnim sastavnicama u bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min, a koji su primali prilagođenu dozu lamivudina. U izvornim ispitivanjima lamivudina u svrhu registracije

u kombinaciji sa zidovudinom, veće izloženosti lamivudinu povezivale su se s većim stopama hematoloških toksičnosti (neutropenija i anemija), premda je prekid sudjelovanja zbog neutropenije ili anemije zabilježen u < 1% ispitanika. Mogu se javiti i drugi štetni događaji povezani s lamivudinom (poput poremećaja probavnog sustava i poremećaja jetre).

Bolesnike sa stalnim klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju Triumeq treba pratiti na štetne događaje vezane uz lamivudin, osobito hematološke toksičnosti. Ako se razvije nova ili pogorša postojeća neutropenija ili anemija, dozu lamivudina treba prilagoditi kako je indicirano u informacijama o lijeku za lamivudin, a što se ne može postići lijekom Triumeq. Primjenu lijeka Triumeq treba prekinuti, a sastavnice koristiti za uspostavu režima liječenja.

### Rezistencija na lijek

Primjena lijeka Triumeq ne preporučuje se u bolesnika s rezistencijom na inhibitore integraze. Naime, preporučena doza dolutegravira za odrasle bolesnike s rezistencijom na inhibitore integraze iznosi 50 mg dvaput na dan, dok za adolescente, djecu i dojenčad s rezistencijom na inhibitore integraze nema dovoljno podataka da bi se dale preporuke za doziranje dolutegravira.

### Interakcije s lijekovima

Pri istodobnoj primjeni s rifampicinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, gospinom travom, etravirinom (bez pojačanih inhibitora proteaze), efavirenzom, nevirapinom ili tipranavirom/ritonavinom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.5).

Triumeq se ne smije primjenjivati istodobno s antacidima koji sadrže polivalentne katione. Preporučuje se primijeniti Triumeq 2 sata prije ili 6 sati nakon primjene tih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Kad se uzima s hranom, uz Triumeq se mogu istodobno primijeniti nadomjesci ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. Ako se Triumeq uzima natašte, preporučuje se primijeniti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij 2 sata nakon ili 6 sati prije primjene lijeka Triumeq (vidjeti dio 4.5).

Dolutegravir je povećao koncentracije metformina. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira i metformina, da bi se održala kontrola glikemije (vidjeti dio 4.5). Metformin se izlučuje putem bubrega, stoga je važno nadzirati bubrežnu funkciju kada se istodobno primjenjuje s dolutegravirom. Ova kombinacija može povisiti rizik pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (stupanj 3a, klirens kreatinina [CrCl] 45– 59 ml/min) te se preporučuje oprezni pristup. Mora se razmotriti smanjenje doze metformina.

Ne preporučuje se kombinacija lamivudina i kladribina (vidjeti dio 4.5).

Triumeq se ne smije uzimati ni s jednim drugim lijekom koji sadrži dolutegravir, abakavir, lamivudin ili emtricitabin, osim u slučajevima kada je indicirana prilagodba doze dolutegravira zbog interakcija između lijekova (vidjeti dio 4.5).

### Pomoćne tvari

Triumeq sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Triumeq sadrži dolutegravir, abakavir i lamivudin, stoga su sve interakcije utvrđene za svaku od tih djelatnih tvari pojedinačno relevantne i za Triumeq. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između dolutegravira, abakavira i lamivudina.

## Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dolutegravira, abakavira i lamivudina

Dolutegravir se uglavnom eliminira metabolizmom u kojem posreduje uridindifosfat glukuronoziltransferaza (UGT) 1A1. Dolutegravir je i supstrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoprotein (P-gp) te protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Istodobna primjena lijeka Triumeq i drugih lijekova koji inhibiraju UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i/ili P-gp stoga može povećati koncentracije dolutegravira u plazmi. Lijekovi koji induciraju navedene enzime ili prijenosnike mogu smanjiti koncentraciju dolutegravira u plazmi i tako oslabiti terapijski učinak dolutegravira (vidjeti Tablicu 1).

Određeni lijekovi antacidi smanjuju apsorpciju dolutegravira (vidjeti Tablicu 1).

Abakavir se metabolizira posredstvom UGT-a (UGT2B7) i alkohol-dehidrogenaze; istodobna primjena induktora (npr. rifampicina, karbamazepina i fenitoina) ili inhibitora (npr. valproatne kiseline) UGT enzima ili spojeva koji se eliminiraju posredstvom alkohol-dehidrogenaze može promijeniti izloženost abakaviru.

Lamivudin se izlučuje putem bubrega. U aktivnoj bubrežnoj sekreciji lamivudina u mokraću posreduju OCT 2 i prijenosnici za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 i MATE2-K). Pokazalo se da trimetoprim (inhibitor tih prijenosnika lijekova) povećava plazmatske koncentracije lamivudina, ali to povećanje nije bilo klinički značajno (vidjeti Tablicu 1). Dolutegravir je inhibitor OCT2 i MATE1; međutim, analiza podataka iz različitih ispitivanja pokazala je da su koncentracije lamivudina bile slične i uz istodobnu primjenu dolutegravira i bez njega, što ukazuje na to da dolutegravir ne utječe na izloženost lamivudinu *in vivo*. Lamivudin je i supstrat prijenosnika za unos tvari u jetru OCT1. Budući da izlučivanje putem jetre igra malu ulogu u klirensu lamivudina, nije vjerojatno da će interakcije s drugim lijekovima uzrokovane inhibicijom prijenosnika OCT1 biti klinički značajne.

Iako su abakavir i lamivudin supstrati za BCRP i P-gp *in vitro*, s obzirom na visoku apsolutnu bioraspoloživost abakavira i lamivudina (vidjeti dio 5.2) nije vjerojatno da će inhibitori tih efluksnih prijenosnika imati klinički značajnog učinka na koncentracije abakavira ili lamivudina.

## Učinak dolutegravira, abakavira i lamivudina na farmakokinetiku drugih lijekova

*In vivo* dolutegravir nije utjecao na midazolam, probni supstrat za CYP3A4. Na temelju *in vivo* i/ili *in vitro* podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati glavnih enzima ili prijenosnika kao što su CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (za više informacija vidjeti dio 5.2).

Dolutegravir je *in vitro* inhibirao bubrežne prijenosnike OCT2 i MATE1. *In vivo* je u bolesnika primijećeno smanjenje klirensa kreatinina (udio koji se izlučuje ovisi o prijenosnicima OCT2 i MATE-1) za 10-14%. *In vivo* dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OCT2 i/ili MATE-1 (npr. fampridin [također poznat kao dalfampridin], metformin) (vidjeti Tablicu 1).

*In vitro* je dolutegravir inhibirao bubrežne prijenosnike za unos organskih aniona OAT1 i OAT3. S obzirom na nedostatak učinka na *in vivo* farmakokinetiku tenofovira, supstrata za OAT, inhibicija OAT1 *in vivo* nije vjerojatna. Inhibicija OAT3 nije ispitivana *in vivo*. Dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OAT3.

U ispitivanjima *In vitro* pokazalo se da abakavir može inhibirati CYP1A1 i da pokazuje ograničeni potencijal za inhibiciju metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4. Abakavir je bio inhibitor prijenosnika MATE1; kliničke posljedice nisu poznate.

*In vitro* je lamivudin bio inhibitor prijenosnika OCT1 i OCT2; kliničke posljedice nisu poznate.



Potvrđene i teorijske interakcije s odabranim antiretrovirusnim lijekovima i lijekovima koji nisu antiretrovirolici navedene su u Tablici 1.

### Tablica interakcija

Interakcije između dolutegravira, abakavira, lamivudina i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, stanje bez promjene kao “↔”, područje ispod krivulje koncentracija naspram vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “C<sub>max</sub>”, koncentracija na kraju intervala doziranja kao “C<sub>τ</sub>”). Tablica nije sveobuhvatna, ali je reprezentativna za ispitivane razrede.

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>Antiretrovirusni lijekovi</b>		
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</i>		
etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  etravirin ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze smanjuje koncentraciju dolutegravira u plazmi. Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan u bolesnika koji uzimaju etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze. Budući da je Triumeq tableta s fiksnom kombinacijom doza, potrebno je uzimati dodatnu tabletu od 50 mg dolutegravira, približno 12 sati nakon primjene lijeka Triumeq, za trajanja istodobne primjene etavarina bez pojačanih inhibitora proteaze (za tu je prilagodbu doze dostupan zaseban pripravak dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
lopinavir+ritonavir+etravirin/ dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  lopinavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
darunavir+ritonavir+etravirin/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  darunavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.

efavirenz/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  efavirenz ↔ (kontrola iz prethodnih ispitivanja) (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Preporučena doza dolutegravira pri istodobnoj primjeni s efavirenzom iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Triumeq tableta s fiksnom kombinacijom doza, potrebno je uzimati dodatnu tabletu od 50 mg dolutegravira, približno 12 sati nakon primjene lijeka Triumeq, za trajanja istodobne primjene efavirenza (za tu je prilagodbu doze dostupan zaseban pripravak dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
nevirapin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (nije ispitivano, zbog indukcije se očekuje smanjenje izloženosti slično onome kod primjene efavirenza)	Istodobna primjena s nevirapinom nije ispitivana, ali bi zbog indukcije enzima mogla smanjiti koncentraciju dolutegravira u plazmi. Učinak nevirapina na izloženost dolutegraviru vjerojatno je sličan ili manji od učinka efavirenza. Preporučena doza dolutegravira pri istodobnoj primjeni s nevirapinom iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Triumeq tableta s fiksnom kombinacijom doza, potrebno je uzimati dodatnu tabletu od 50 mg dolutegravira, približno 12 sati nakon primjene lijeka Triumeq, za trajanja istodobne primjene nevirapina (za tu je prilagodbu doze dostupan zaseban pripravak dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
rilpivirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% rilpivirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
tenofovir  emtricitabin, didanozin, stavudin, zidovudin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% tenofovir ↔  Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavati dozu kada se Triumeq primjenjuje u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.  Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Triumeq i lijekova koji sadrže emtricitabin jer su i lamivudin (sastojak lijeka Triumeq) i emtricitabin analozi citidina (tj. postoji rizik od unutarstaničnih interakcija (vidjeti dio 4.4)).

<i>Inhibitori proteaze</i>		
atazanavir/dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  atazanavir ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
atazanavir+ ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  atazanavir ↔ ritonavir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  tipranavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Preporučena doza dolutegravira pri istodobnoj primjeni s tipranavirom/ritonavikom iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Triumeq tableta s fiksnom kombinacijom doza, potrebno je uzimati dodatnu tabletu od 50 mg dolutegravira, približno 12 sati nakon primjene lijeka Triumeq, za trajanja istodobne primjene tipranavira/ritonavira (za tu je prilagodbu doze dostupan zaseban pripravak dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  fosamprenavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir smanjuje koncentracije dolutegravira, ali temeljem ograničenih podataka iz ispitivanja faze III to nije smanjilo djelotvornost. Nije potrebno prilagođavati dozu.
lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↔ ↓ 6%  lopinavir ↔ ritonavir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lopinavir+ritonavir/ abakavir	abakavir AUC ↓ 32%	

darunavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  darunavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Ostali antivirusici</b>		
daklatazvir/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% daklatazvir ↔	Daklatazvir nije promijenio koncentraciju dolutegravira u plazmi u klinički značajnoj mjeri. Dolutegravir nije promijenio koncentraciju daklatazvira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Antiinfektivni lijekovi</b>		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir  trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jedanput na dan tijekom 5 dana/300 mg u jednokratnoj dozi)	Interakcija nije ispitivana.  lamivudin: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  trimetoprim: AUC ↔  sulfametoksazol: AUC ↔  (inhibicija prijenosnika organskih kationa)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Triumeq, osim ako bolesnik nema oštećenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).
<b>Antimikobakterijski lijekovi</b>		
rifampicin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Doza dolutegravira pri istodobnoj primjeni s rifampicinom iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Triumeq tableta s fiksnom kombinacijom doza, potrebno je uzimati dodatnu tabletu od 50 mg dolutegravira, približno 12 sati nakon primjene lijeka Triumeq, za trajanja istodobne primjene rifampicina (za tu je prilagodbu doze dostupan zaseban pripravak dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
rifabutin	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Antikonvulzivi</b>		
karbamazepin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s karbamazepinom. Budući da je Triumeq tableta s fiksnom

		kombinacijom doza, potrebno je uzimati dodatnu tabletu od 50 mg dolutegravira, približno 12 sati nakon primjene lijeka Triumeq, za trajanja istodobne primjene karbamazepina (za tu je prilagodbu doze dostupan zaseban pripravak dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
fenobarbital/dolutegravir fenitoin/dolutegravir okskarbazepin/dolutegravir	dolutegravir↓ (nije ispitivano, očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom)	Preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan kad se istodobno primjenjuje s navedenim metaboličkim induktorima. Budući da je Triumeq tableta s fiksnom kombinacijom doza, potrebno je uzimati dodatnu tabletu od 50 mg dolutegravira, približno 12 sati nakon primjene lijeka Triumeq, za trajanja istodobne primjene navedenih metaboličkih induktora (za tu je prilagodbu doze dostupan zaseban pripravak dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
<b>Antihistaminici (antagonisti histaminskog H2-receptora)</b>		
ranitidin	Interakcija nije ispitivana.  Nije vjerojatna klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu.
cimetidin	Interakcija nije ispitivana.  Nije vjerojatna klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Citotoksici</b>		
kladribin/lamivudin	Interakcija nije ispitivana.  <i>In vitro</i> lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina, što za posljedicu može imati rizik od gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinirane primjene u kliničkom okruženju. Neki klinički nalazi također ukazuju na moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Triumeq i kladribina (vidjeti dio 4.4).
<b>Opioidi</b>		
metadon/abakavir (40 do 90 mg jedanput na dan tijekom 14 dana/600 mg u jednokratnoj dozi, a zatim 600 mg dvaput na dan tijekom 14 dana)	abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  metadon: CL/F ↑22%	U većine bolesnika vjerojatno neće biti potrebno prilagođavati dozu metadona; ponekad će možda biti potrebno ponovno titrirati dozu metadona.
<b>Retinoidi</b>		

retinoidni spojevi (npr. izotretinoin)	Interakcija nije ispitivana.  Moguća je interakcija zbog zajedničkog puta eliminacije posredstvom alkohol-dehidrogenaze (abakavir).	Nema dovoljno podataka da bi se dale preporuke za prilagođavanje doze.
<b>Razno</b>		
<i>Alkohol</i>		
etanol/dolutegravir etanol/lamivudin  etanol/abakavir (0,7 g/kg u jednokratnoj dozi/600 mg u jednokratnoj dozi)	Interakcija nije ispitivana (inhibicija alkohol-dehidrogenaze).  abakavir: AUC ↑ 41% etanol: AUC ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Sorbitol</i>		
otopina sorbitola (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/lamivudin	Jednokratna doza oralne otopine lamivudina od 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Kada je moguće, izbjegavajte dugotrajnu istodobnu primjenu lijeka Triumeq i lijekova koji sadrže sorbitol ili neki drugi polialkohol ili monosaharidni alkohol s osmotskim djelovanjem (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje virusnog opterećenja HIV-1 u slučaju kada se dugotrajna istodobna primjena ne može izbjeći.
<i>Blokatori kalijevih kanala</i>		
fampridin (također poznat i kao dalfampridin)/dolutegravir	fampridin ↑	Istodobna primjena dolutegravira može uzrokovati napadaje zbog povećane koncentracije fampridina u plazmi inhibicijom prijenosnika OCT2; istodobna primjena nije proučavana. Istodobna primjena fampridina sa lijekom Triumeq je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antacidi i dodaci prehrani</i>		
antacidi koji sadrže magnezij/aluminij/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Antacide koji sadrže magnezij/aluminij treba uzimati s većim vremenskim odmakom u odnosu na primjenu lijeka Triumeq (najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Triumeq).
nadomjesci kalcija/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39%  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	- Kad se uzima s hranom, uz Triumeq se mogu istodobno primijeniti nadomjesci ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. - Ako se Triumeq uzima natašte, preporučuje se takve nadomjeske

nadomjesci željeza/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	primijeniti najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije primjene lijeka Triumeq.  Navedena smanjenja izloženosti dolutegraviru opažena su kada su se dolutegravir i ti nadomjesci uzimali natašte. Kod primjene nakon obroka, hrana je utjecala na promjene izloženosti kad se dolutegravir primjenjivao zajedno s nadomjescima kalcija ili željeza, što je dovelo do izloženosti sličnoj onoj koja se postiže kod primjene dolutegravira natašte.
multivitaminski pripravci (koji sadrže kalcij, željezo i magnezij)/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Kortikosteroidi</i>		
prednizon	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Antidijabetici</i>		
metformin/dolutegravir	metformin ↑ dolutegravir ↔ Kad se istodobno primjenjuje s dolutegravirom 50 mg jedanput na dan: metformin AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Kad se istodobno primjenjuje s dolutegravirom 50 mg dvaput na dan: metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira i metformina, kako bi se održala kontrola glikemije. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije mora se razmotriti prilagodba doze metformina kad se istodobno primjenjuje s dolutegravirom, zbog povišenog rizika pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije uslijed povišene koncentracije metformina (vidjeti dio 4.4).
<i>Biljni lijekovi</i>		
gospina trava/dolutegravir	dolutegravir ↓ (nije ispitivano, očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom)	Preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan kad se primjenjuje istodobno s gospinom travom. Budući da je Triumeq tableta s fiksnom kombinacijom doza, potrebno je uzimati dodatnu tabletu od 50 mg dolutegravira, približno 12 sati nakon primjene lijeka Triumeq, za trajanja istodobne primjene gospine trave (za tu je prilagodbu doze dostupan zaseban pripravak dolutegravira, vidjeti dio 4.2).

<i>Oralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) i norelgestromin (NGMN)/dolutegravir	Učinci dolutegravira: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Učinci dolutegravira: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir nije utjecao na farmakodinamiku luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) niti progesterona. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom Triumeq.
<i>Antihipertenzivi</i>		
Riocigvat/Abakavir	Riocigvat ↑  Abakavir <i>in vitro</i> inhibira CYP1A1. Istodobna primjena jedne doze riocigvata (0,5 mg) u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju Triumeq dovela je do približno trostruko veće vrijednosti AUC(0-∞) riocigvata u odnosu na prethodno prijavljene vrijednosti AUC(0-∞) riocigvata u zdravih ispitanika.	Možda će biti potrebno smanjiti dozu riocigvata. Za preporuke o doziranju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi potrebno je upozoriti na potencijalni rizik od defekata neuralne cijevi kod primjene dolutegravira (sastavnice lijeka Triumeq, vidjeti u nastavku) i na potrebu za primjenom učinkovitih kontracepcijskih mjera.

Ako žena planira trudnoću, potrebno je s njom razgovarati o koristima i rizicima nastavka liječenja lijekom Triumeq.

### Trudnoća

Iskustvo iz ispitivanja u ljudi u kojem su se pratili ishodi poroda u Bocvani pokazuje malo povećanje stope defekata neuralne cijevi: 7 slučajeva kod 3591 poroda (0,19%; 95% CI: 0,09%; 0,40%) među majkama koje su se u vrijeme začeća liječile režimima koji su uključivali dolutegravir, u usporedbi s 21 slučajem kod 19 361 poroda (0,11%; 95% CI: 0,07%; 0,17%) među ženama koje su u vrijeme začeća bile izložene režimima koji nisu uključivali dolutegravir.

Incidencija defekata neuralne cijevi u općoj populaciji varira od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene djece (0,05 – 0,1 %). U većini se slučajeva defekti neuralne cijevi pojavljuju unutar prva četiri tjedna razvoja embrija nakon začeća (približno 6 tjedana nakon posljednje mjesečnice). Ako se tijekom liječenja lijekom Triumeq potvrdi da je bolesnica u prvom tromjesečju trudnoće, treba razgovarati s



njom o koristima i rizicima nastavka liječenja lijekom Triumeq u odnosu na prelazak na drugi antiretrovirusni režim, uzimajući u obzir gestacijsku dob te kritično razdoblje razvoja defekata neuralne cijevi.

Analizirani podaci iz Registra trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima ne ukazuju na povećan rizik od značajnih urođenih mana u više od 600 žena izloženih dolutegraviru tijekom trudnoće, ali trenutno nisu dostatni da bi se na temelju njih donosili zaključci o riziku od defekata neuralne cijevi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u životinja nisu primijećeni štetni razvojni ishodi, uključujući defekte neuralne cijevi (vidjeti dio 5.3).

Više od 1000 ishoda trudnoća nakon izloženosti dolutegraviru tijekom drugog i trećeg tromjesečja ne ukazuje povećan rizik od fetalne/neonatalne toksičnosti. Lijek Triumeq se smije primjenjivati tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće samo kada očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dolutegravir prolazi kroz posteljicu u ljudi. U trudnica koje žive s HIV-om medijan koncentracije dolutegravira u pupčanoj vrpici fetusa bio je približno 1,3 puta veći od koncentracije u perifernoj plazmi majke.

Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad.

Velika količina podataka o primjeni lamivudina (više od 5200 ishoda nakon izloženosti u prvom tromjesečju) ne ukazuje na malformacijsku toksičnost. Umjerena količina podataka o primjeni abakavira (više od 1200 ishoda nakon izloženosti u prvom tromjesečju trudnoće) ne ukazuje na malformacijsku toksičnost.

Abakavir i lamivudin mogu inhibirati replikaciju stanične DNA, a abakavir se pokazao kancerogenim u životinjskim modelima (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

#### *Mitohondrijska disfunkcija*

Pokazalo se da nukleozidni i nukleotidni analozi uzrokuju različite stupnjeve mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo*. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske disfunkcije u HIV-negativne dojenčadi koja je bila izložena nukleozidnim analogima *in utero* i/ili nakon rođenja (vidjeti dio 4.4).

#### Dojenje

Dolutegravir se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u malim količinama (utvrđen je medijan omjera koncentracije dolutegravira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi od 0,033). Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad/dojenčad.

Abakavir i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakorica. Abakavir se također izlučuje u majčino mlijeko u ljudi.

Na temelju više od 200 parova majka/dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije su vrlo niske (< 4% serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navrší 24 tjedna. Nisu dostupni podaci o sigurnosti lamivudina primijenjenog bebama mlađim od tri mjeseca.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

## Plodnost

Nema podataka o učincima dolutegravira, abakavira ili lamivudina na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da dolutegravir, abakavir ili lamivudin utječu na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Triumeq ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da je tijekom liječenja dolutegravirom prijavljena omaglica. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, na umu treba imati kliničko stanje bolesnika i profil nuspojava lijeka Triumeq.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom dolutegravira i abakavira/lamivudina bile su mučnina (12%), nesаница (7%) omaglica (6%) i glavobolja (6%).

Mnoge nuspojave navedene u tablici u nastavku često se javljaju (mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, letargija, osip) u bolesnika s preosjetljivošću na abakavir. Stoga u bolesnika s bilo kojim od tih simptoma treba pažljivo procijeniti eventualnu prisutnost preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi multiformnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize kod kojih se nije mogla isključiti preosjetljivost na abakavir. U takvim slučajevima treba trajno obustaviti primjenu lijekova koji sadrže abakavir.

Najteža nuspojava povezana s liječenjem dolutegravirom i abakavirom/lamivudinom, primijećena u pojedinih bolesnika, bila je reakcija preosjetljivosti, koja je uključivala osip i teške učinke na jetru (vidjeti dio 4.4 i 'Opis odabranih nuspojava' u ovome dijelu).

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane sa sastavnicama lijeka Triumeq koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u Tablici 2 prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava povezanih s liječenjem kombinacijom dolutegravir + abakavir/lamivudin u analizi objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja faze IIb do faze IIIb ili nakon stavljanja u promet, te nuspojava na liječenje dolutegravirom, abakavirom i lamivudinom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet, kada su se primjenjivali s drugim antiretroviroticima.

<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	
manje često:	neutropenija <sup>1</sup> , anemija <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>1</sup>
vrlo rijetko:	izolirana aplazija crvenih krvnih stanica <sup>1</sup>
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	
Često:	preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
manje često:	sindrom imunološke rekonstitucije (vidjeti dio 4.4)

<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
često:	anoreksija <sup>1</sup>
manje često:	hipertrigliceridemija, hiperglikemija
vrlo rijetko:	laktacidoza <sup>1</sup>
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
vrlo često:	Nesanica
često:	neuobičajeni snovi, depresija, anksioznost <sup>1</sup> , noćne more, poremećaj spavanja
manje često:	suicidalne ideje ili pokušaj suicida (osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolesti u anamnezi), napadaj panike
rijetko:	izvršen suicid (osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolesti u anamnezi)
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
vrlo često:	Glavobolja
često:	omaglica, somnolencija, letargija <sup>1</sup>
vrlo rijetko:	periferna neuropatija <sup>1</sup> , parestezija <sup>1</sup>
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:</i>	
često:	kašalj <sup>1</sup> , nosni simptomi <sup>1</sup>
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
vrlo često:	mučnina, proljev
često:	povraćanje, flatulencija, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, gastroezofagealna refluksna bolest, dispepsija
rijetko:	pankreatitis <sup>1</sup>
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
često:	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST)
manje često:	Hepatitis
rijetko:	akutno zatajenje jetre <sup>1</sup> , povišene vrijednosti bilirubina <sup>2</sup>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
često:	osip, pruritus, alopecija <sup>1</sup>
vrlo rijetko:	multiformni eritem <sup>1</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>1</sup>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	
često:	artralgija <sup>1</sup> , mišićni poremećaji <sup>1</sup> (uključujući mijalgiju <sup>1</sup> )
rijetko:	rabdomioliza <sup>1</sup>
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
vrlo često:	Umor
često:	astenija, vrućica <sup>1</sup> , malaksalost <sup>1</sup>

<i>Pretrage:</i>	
često:	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), povećanje tjelesne težine
rijetko:	povišene vrijednosti amilaze <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Ova nuspojava utvrđena je u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet dolutegravira, abakavira ili lamivudina kada su se primjenjivali s drugim antiretroviroticima ili nakon stavljanja u promet lijeka Triumeq. <sup>2</sup> u kombinaciji s povišenim vrijednostima transaminaza.	

### Opis odabranih nuspojava

#### *Reakcije preosjetljivosti*

I abakavir i dolutegravir povezuju se s rizikom od reakcija preosjetljivosti, koje su primijećene češće uz primjenu abakavira. Reakcije preosjetljivosti primijećene kod primjene svakog od tih lijekova zasebno (opisane u nastavku) dijele neke značajke, poput vrućice i/ili osipa praćenih drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Vrijeme do nastupa reakcija preosjetljivosti obično je iznosilo 10-14 dana i kod reakcija povezanih s abakavirom i kod onih povezanih s dolutegravirom, ali se reakcije na abakavir mogu javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Ako se klinički ne može isključiti reakcija preosjetljivosti, primjena lijeka Triumeq mora se bez odlaganja obustaviti te se više nikada ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Triumeq ili drugim lijekovima koji sadrže abakavir ili dolutegravir. Vidjeti dio 4.4 za dodatne informacije o zbrinjavanju bolesnika u slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti na Triumeq.

#### Preosjetljivost na dolutegravir

Simptomi su uključivali osip, opće simptome te ponekad poremećaj funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije.

#### Preosjetljivost na abakavir

Znakovi i simptomi te reakcije preosjetljivosti navedeni su u nastavku, a utvrđeni su ili u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi i simptomi prijavljeni u najmanje 10% bolesnika s reakcijom preosjetljivosti otisnuti su masnim tiskom.

Gotovo svi bolesnici u kojih se razviju reakcije preosjetljivosti imat će vrućicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijski) kao dio sindroma, međutim reakcije su se javljale i bez osipa ili vrućice. Drugi glavni simptomi uključuju gastrointestinalne, respiratorne ili opće simptome poput letargije i malaksalosti.

<i>Koža</i>	<b>osip</b> (obično makulopapularni ili urtikarijski)
<i>Probavni sustav</i>	<b>mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu</b> , ulceracija u ustima
<i>Dišni sustav</i>	<b>dispneja, kašalj</b> , grlobolja, sindrom respiratornog distresa u odraslih, zatajenje disanja
<i>Razno</i>	<b>vrućica, letargija, malaksalost</b> , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Neurološki/psihijatrijski simptomi</i>	<b>glavobolja</b> , parestezija
<i>Hematološki simptomi</i>	Limfopenija

<i>Jetra/gušterača</i>	<b>povišene razine jetrenih enzima</b> , hepatitis, zatajenje jetre
<i>Mišićno-koštani sustav</i>	<b>mialgija</b> , rijetko mioliza, artralgija, povišene razine kreatin fosfokinaze
<i>Mokraćni sustav</i>	povišene razine kreatinina, zatajenje bubrega

Simptomi povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom liječenja i mogu ugroziti život, a u rijetkim su slučajevima imali smrtni ishod.

Ponovno uvođenje abakavira nakon reakcije preosjetljivosti na abakavir dovodi do brzog povratka simptoma unutar nekoliko sati. Ta ponovna reakcija preosjetljivosti obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt. Slične su se reakcije javljale povremeno i nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su prije prekida liječenja abakavirom imali samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (vidjeti gore), a u vrlo su se rijetkim slučajevima takve reakcije pojavile i nakon ponovnog uvođenja terapije u bolesnika koji prethodno nisu imali simptome reakcija preosjetljivosti (tj. bolesnika za koje se prethodno smatralo da dobro podnose abakavir).

#### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

#### *Osteonekroza*

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općeprihvaćenim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost toga nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### *Sindrom imunološke reaktivacije*

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do njihova nastupa je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara

Povećanja koncentracije kreatinina u serumu nastupila su u prvome tjednu liječenja dolutegravirom, nakon čega su vrijednosti bile stabilne do 96. tjedna. U ispitivanju SINGLE je nakon 96 tjedana liječenja primijećena srednja promjena od 12,6  $\mu\text{mol/l}$  u odnosu na početnu vrijednost. Spomenute promjene ne smatraju se klinički značajnima jer ne odražavaju promjenu u brzini glomerularne filtracije.

Tijekom terapije dolutegravirom prijavljena su i asimptomatska povećanja razine kreatin fosfokinaze, koja su se uglavnom povezivala s tjelovježbom.

#### Istodobna infekcija hepatitisom B ili C

U ispitivanju dolutegravira faze III mogli su biti uključeni bolesnici s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C, pod uvjetom da im nalazi pretraga biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije na početku ispitivanja nisu bili viši od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). Sveukupno je sigurnosni profil u bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C bio sličan onomu primijećenom u bolesnika koji nisu imali istodobnu infekciju hepatitisom B ili C, premda su u svim liječenim skupinama stope odstupanja u vrijednostima AST-a i ALT-a bile nešto više u podskupini bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C.

## Pedijatrijska populacija

Nema podataka o učincima lijeka Triumeq na pedijatrijsku populaciju iz kliničkih ispitivanja. Zasebne sastavnice ispitivane su u dojenčadi, djece i adolescenata.

Dostupni podaci o dolutegraviru primijenjenom u kombinaciji s drugim antiretroviroticima za liječenje dojenčadi, djece i adolescenata nisu ukazali na dodatne sigurnosne probleme u odnosu na one primijećene u odrasloj populaciji.

Abakavir i lamivudin su ispitivani odvojeno kao pojedinačni pripravci, ali i kao dvojna osnovna nukleozidna terapija, u kombinaciji s antiretrovirusnom terapijom za liječenje pedijatrijskih bolesnika s HIV infekcijom, od kojih neki prethodno jesu primali antiretrovirote, a neki nisu (dostupni su ograničeni podaci o primjeni abakavira i lamivudina u dojenčadi mlađe od tri mjeseca). Nisu primijećene dodatne vrste nuspojava u odnosu na one zabilježene u odrasloj populaciji.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nakon akutnog predoziranja dolutegravirom, abakavirom ili lamivudinom nisu primijećeni nikakvi posebni simptomi ni znakovi, osim onih koji su navedeni kao nuspojave.

Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji. Nema specifičnog liječenja za predoziranje lijekom Triumeq. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor. Budući da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može liječiti kontinuiranom hemodijalizom, premda to nije ispitivano. Nije poznato može li se abakavir ukloniti peritonejskom dijalizom ili hemodijalizom. Budući da se dolutegravir u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sustavnu primjenu, antiviroci za liječenje HIV infekcije, kombinacije. ATK oznaka: J05AR13

#### Mehanizam djelovanja

Dolutegravir inhibira HIV integrazu vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Abakavir i lamivudin su snažni selektivni inhibitori HIV-1 i HIV-2. I abakavir i lamivudin se metaboliziraju sekvencijski posredstvom unutarstaničnih kinaza u odgovarajuće 5'-trifosfate, koji su aktivni spojevi s produljenim unutarstaničnim poluvijekom, što omogućuje doziranje jedanput na dan (vidjeti dio 5.2). Lamivudintrifosfat (analog za citidin) i karbovirtrifosfat (aktivni trifosfatni oblik abakavira, analog za gvanozin) su supstrati za reverznu transkriptazu HIV-a i njezini kompetitivni inhibitori. Međutim, glavno antivirusno djelovanje ostvaruju ubacivanjem monofosfatnog oblika u lanac virusne DNA, što dovodi do prekida tog lanca. Trifosfati abakavira i lamivudina pokazuju značajno manji afinitet za DNA polimeraze stanice domaćina.

## Farmakodinamički učinci

### *Antivirusno djelovanje in vitro*

Pokazalo se da dolutegravir, abakavir i lamivudin inhibiraju replikaciju laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-a u nizu različitih vrsta stanica, uključujući transformirane stanične linije T-limfocita, stanične linije nastale od monocita/makrofaga te primarne kulture aktiviranih mononuklearnih stanica periferne krvi i monocita/makrofaga. Koncentracija djelatne tvari potrebna da bi se virusna replikacija smanjila za 50% ( $IC_{50}$  - pola maksimalne inhibicijske koncentracije) varirala je ovisno o vrsti virusa i stanice domaćina.

$IC_{50}$  za dolutegravir u različitim laboratorijskim sojevima na mononuklearnim stanicama periferne krvi iznosio je 0,5 nM, a na MT-4 stanicama kretao se u rasponu od 0,7-2 nM. Slične vrijednosti  $IC_{50}$  videne su i kod kliničkih izolata, bez većih razlika među podvrstama; na paleti od 24 izolata HIV-1 iz linija A, B, C, D, E, F i G te skupine O srednja vrijednost  $IC_{50}$  iznosila je 0,2 nM (raspon: 0,02-2,14). Srednja vrijednost  $IC_{50}$  za 3 izolata HIV-2 iznosila je 0,18 nM (raspon: 0,09-0,61).

Srednja vrijednost  $IC_{50}$  abakavira za laboratorijske sojeve HIV-1IIIIB i HIV-1HXB2 kretala se u rasponu od 1,4 do 5,8  $\mu$ M. Medijani ili srednje vrijednosti  $IC_{50}$  lamivudina za laboratorijske sojeve HIV-1 kretali su se u rasponu od 0,007 do 2,3  $\mu$ M. Srednja vrijednost  $IC_{50}$  za laboratorijske sojeve HIV-2 (LAV2 i EHO) kretala se u rasponu od 1,57 do 7,5  $\mu$ M za abakavir te od 0,16 do 0,51  $\mu$ M za lamivudin.

Vrijednosti  $IC_{50}$  abakavira za HIV-1 skupine M podvrsta (A-G), kretale su se u rasponu od 0,002 do 1,179  $\mu$ M, za skupinu O u rasponu od 0,022 do 1,21  $\mu$ M, a za izolate HIV-2 u rasponu od 0,024 do 0,49  $\mu$ M. Vrijednosti  $IC_{50}$  lamivudina za HIV-1 podvrste (A-G) kretale su se u rasponu od 0,001 do 0,170  $\mu$ M, za skupinu O u rasponu od 0,030 do 0,160  $\mu$ M, a za izolate HIV-2 u rasponu od 0,002 do 0,120  $\mu$ M u mononuklearnim stanicama periferne krvi.

Izolati HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; i podvrsta C ili CRF\_AC, n=13) prikupljeni u 37 neliječenih bolesnika u Africi i Aziji bili su osjetljivi na abakavir (promjena  $IC_{50} < 2,5$  puta) i lamivudin (promjena  $IC_{50} < 3,0$  puta), osim dvaju izolata CRF02\_AG kod kojih se vrijednost za abakavir promijenila 2,9 i 3,4 puta. Izolati skupine O prikupljeni u bolesnika koji nisu liječeni antiviroticima pokazali su se visoko osjetljivima na djelovanje lamivudina.

U staničnoj je kulturi antivirusno djelovanje kombinacije abakavira i lamivudina protiv izolata koji nisu pripadali podvrsti B i izolata HIV-2 bilo ekvivalentno antivirusnom djelovanju protiv izolata podskupine B.

### *Antivirusno djelovanje u kombinaciji s drugim antiviroticima*

Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* kod primjene dolutegravira i drugih antivirotika (ispitivani lijekovi: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir i raltegravir). Osim toga, ribavirin nije primjetno utjecao na djelovanje dolutegravira.

Nije primijećen antagonistički učinak na antivirusno djelovanje abakavira u staničnoj kulturi kada se on primjenjivao u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzna transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom, zalcitabinom ili zidovudinom, nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ili inhibitorom proteaze (IP) amprenavirom.

Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* kod primjene lamivudina i drugih antiretrovirotika (ispitivani lijekovi: abakavir, didanozin, nevirapin, zalcitabin i zidovudin).

### *Utjecaj ljudskog seruma*

U 100%-tnom ljudskom serumu srednja vrijednost promjene aktivnosti dolutegravira iznosila je 75 puta, što je za posljedicu imalo vrijednost IC<sub>90</sub> prilagođenu za proteine od 0,064 µg/ml. Ispitivanja vezivanja za proteine u plazmi *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama tek malo do umjereno (~49%) vezuje za proteine u plazmi ljudi. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u cijelom rasponu terapijskih doza te se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi (manje od 36%).

### Rezistencija

#### *Rezistencija in vitro: (dolutegravir)*

Za ispitivanje razvoja rezistencije *in vitro* koristi se metoda serijske pasaže. Pri korištenju laboratorijskog soja HIVIII za vrijeme pasaže tijekom 112 dana, odabrane mutacije pojavljivale su se polako, sa supstitucijama na položajima S153Y i F. Spomenute mutacije nisu izdvojene u bolesnika koji su liječeni dolutegravirom u kliničkim ispitivanjima. Kada se koristio soj NL432, odabrane su mutacije E92Q (vrijednost promjene 3) i G193E (vrijednost promjene 3). Te su mutacije izdvojene u bolesnika s već postojećom rezistencijom na raltegravir koji su liječeni dolutegravirom (navodi se kao sekundarna mutacija dolutegravira).

U daljnjim selekcijskim pokusima na kliničkim izolatima podvrste B, mutacija R263K primijećena je kod svih pet izolata (od 20. tjedna nadalje). U izolatima podvrste C (n=2) i A/G (n=2), supstitucija R263 na integrizi izdvojena je u jednom izolatu, a supstitucija G118R u dvama izolatima. U kliničkom je programu mutacija R263K prijavljena u dva bolesnika s podvrstom B i podvrstom C koji su prethodno primali antiretrovirovike, ali ne i inhibitore integraze, no ona nije utjecala na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Mutacija G118R smanjuje osjetljivost izolata s ciljanom mutagenezom (engl. *site directed mutants*) na dolutegravir (vrijednost promjene 10), ali nije pronađena u bolesnika koji su primali dolutegravir u programu faze III.

Kao pojedinačne mutacije, primarne mutacije raltegravira/elvitegravira (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) ne utječu na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Kada se u pokusima na izolatima s ciljanom mutagenezom primarnim mutacijama (osim Q148) dodaju mutacije navedene kao sekundarne mutacije povezane s inhibitorima integraze (raltegravirom/elvitegravirom), osjetljivost na dolutegravir ostaje na istoj ili sličnoj razini kao osjetljivost virusa divljeg tipa. Kod virusa s mutacijom Q148 primijećen je porast vrijednosti promjene za dolutegravir kako raste broj sekundarnih mutacija. Učinak mutacija Q148 (H/R/K) bio je u skladu i s pokusima pasaže *in vitro* na izolatima s ciljanom mutagenezom. U serijskoj pasaži s izolatima na bazi soja NL432 s ciljanom mutagenezom na N155H ili E92Q, nije primijećena daljnja selekcija rezistencije (vrijednost promjene od približno 1 ostala je nepromijenjena). Nasuprot tome, ako je pasaža započela s mutantima koji su imali mutaciju Q148H (vrijednost promjene 1), akumulirao se niz različitih sekundarnih mutacija povezanih s primjenom raltegravira, što je za posljedicu imalo porast vrijednosti promjene na >10. Klinički značajna fenotipska granična vrijednost (vrijednost promjene u odnosu na virus divljeg tipa) nije utvrđena; genotipska rezistencija bila je bolji pretkazatelj ishoda.

Osjetljivost na dolutegravir analizirana je u 705 izolata rezistentnih na raltegravir prikupljenih u bolesnika koji su prethodno primali raltegravir. Vrijednost promjene osjetljivosti za dolutegravir iznosila je <10 puta u 94% od 705 kliničkih izolata.

#### *Rezistencija in vivo: (dolutegravir)*

U prethodno neliječenih bolesnika koji su u ispitivanjima faze IIb i faze III primali dolutegravir + 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) nije primijećen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze niti na skupinu NRTI-ja (n=876, praćenje u trajanju od 48-96 tjedana).

U bolesnika koji su neuspješno odgovorili na prethodne terapije, ali nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze (ispitivanje SAILING), supstitucije uzrokovane inhibitorom integraze primijećene su u 4/354 bolesnika (praćenje od 48 tjedana) liječenih dolutegravirom, koji se primjenjivao u



kombinaciji s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača. Od ta četiri ispitanika, dva su imala jedinstvenu supstituciju R263K na integrasi uz najvišu vrijednost promjene 1,93, jedan je imao polimorfnu supstituciju V151V/I na integrasi uz najvišu vrijednost promjene 0,92, a jedan je ispitanik imao otprije postojeće mutacije integrase te se pretpostavlja da je prethodno primao inhibitore integrase ili da je prijenosom bio zaražen virusom rezistentnim na inhibitore integrase. Mutacija R263K također je bila izdvojena *in vitro* (vidjeti gore).

#### *Rezistencija in vitro i in vivo: (abakavir and lamivudin)*

Izolati HIV-1 rezistentni na abakavir izdvojeni su *in vitro* i *in vivo*, a povezuju se sa specifičnim genotipskim promjenama regije kodona reverzne transkriptaze (RT) (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115). Tijekom izdvajanja abakavirom *in vitro* prvo je nastupila mutacija M184V i rezultirala približno dvostrukim povećanjem IC<sub>50</sub>, što je ispod kliničke granične vrijednosti promjene za abakavir od 4,5. Daljnja pasaža uz povećanje koncentracija lijeka dovela je do izdvajanja dvostrukih mutanata RT-a 65R/184V i 74V/184V ili trostrukog mutanta RT-a 74V/115Y/184V. Dvije mutacije dovele su do promjene osjetljivosti na abakavir za 7-8 puta, dok je za promjenu osjetljivosti za više od 8 puta bila je potrebna kombinacija triju mutacija.

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje razvoj promjene na aminokiselini M184I ili M184V u blizini aktivnog mjesta virusne reverzne transkriptaze. Ta se varijanta pojavljuje i *in vitro* i u bolesnika s HIV-1 infekcijom liječenih antiretrovirusnom terapijom koja sadrži lamivudin. Mutanti M184V pokazuju uvelike smanjenu osjetljivost na lamivudin i smanjenu sposobnost virusne replikacije *in vitro*. M184V se povezuje s približno dvostrukim povećanjem rezistencije na abakavir, ali ne uzrokuje kliničku rezistenciju na abakavir.

Izolati rezistentni na abakavir mogu pokazivati i smanjenu osjetljivost na lamivudin. Kombinacija abakavir/lamivudin pokazala je smanjenu osjetljivost na viruse sa supstitucijama K65R, koji mogu ili ne moraju imati supstituciju M184V/I, te na viruse sa supstitucijom L74V i M184V/I.

Nije vjerojatna križna rezistencija između dolutegravira ili abakavira ili lamivudina i antiretrovirotika iz drugih skupina, npr. IP-a ili NNRTI-ja.

#### Učinci na elektrokardiogram

Nisu primijećeni značajni učinci na QTc interval pri primjeni doza dolutegravira približno trostruko većih od kliničkih doza. Nisu provedena slična ispitivanja s abakavirom ni lamivudinom.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Triumeq u bolesnika s HIV infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni temelji se na analizi podataka prikupljenih u više ispitivanja. Analize su obuhvatile dva randomizirana, međunarodna, dvostruko slijepa aktivno kontrolirana ispitivanja - SINGLE (ING114467) i SPRING-2 (ING113086), međunarodno, otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje FLAMINGO (ING114915) te randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti ARIA (ING117172).

Ispitivanje STRIVING (201147) bilo je randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti uz prebacivanje na drugu terapiju, provedeno u ispitanika s virusnom supresijom koji u anamnezi nisu imali dokumentiranu rezistenciju ni na koji razred lijekova.

U ispitivanju SINGLE, 833 bolesnika liječena su ili dolutegravirom u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg jedanput na dan u kombinaciji s fiksnom dozom abakavira-lamivudina (DTG + ABC/3TC) ili fiksnom dozom efavirenza-tenofovira-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 35 godina, 16% bolesnika bile su žene, 32% bolesnika nisu bili bijelci, 7% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom C, a 4% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine.

Ishodi nakon 48 tjedana (uključujući ishode prema ključnim kovarijantama s početka ispitivanja) prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3: Virološki ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanju SINGLE nakon 48 tjedana (*snapshot* algoritam)

	48 tjedana	
	DTG 50 mg + ABC/3TC jedanput na dan N=414	EFV/TDF/FTC jedanput na dan N=419
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopija/ml</b>	88%	81%
<b>Razlika između liječenja*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%; 12,3%)	
<b>Izostanak virološkog odgovora†</b>	5%	6%
<b>Nema viroloških podataka unutar 48 tjedana</b>	7%	13%
<b>Razlozi</b>		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti‡	2%	10%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga§	5%	3%
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	0	<1%
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml prema početnim kovarijantama</b>		
<b>Virusno opterećenje u plazmi na početku liječenja (kopija/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4+ na početku liječenja (stanice/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 do <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Spol</b>		
muškarci	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
žene	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Rasa</b>		
bijelci	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afroamerikanci/afričko podrijetlo/ostalo	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Dob (godine)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

\* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.

† Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. tjedna zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s  $\geq 50$  kopija unutar 48 tjedana.

‡ Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do analize nakon 48 tjedana ako zbog toga nisu bili dostupni virološki podaci o liječenju tijekom razdoblja koje je obuhvaćeno analizom.

§ Uključuje razloge poput povlačenja pristanka, gubitka iz praćenja, preseljenja, odstupanja od protokola.

Napomene: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg u obliku kombinacije fiksnih doza Kivexa/Epzicom.

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg, emtricitabin 200 mg u obliku kombinacije fiksnih doza Atripla.

U primarnoj analizi 48 tjedana liječenja, udio bolesnika s virološkom supresijom u skupini liječenoj kombinacijom dolutegravir + ABC/3TC bio je superioran u odnosu na skupinu koja je primala EFV/TDF/FTC ( $p=0,003$ ), a ista razlika između liječenja primijećena je i među ispitanicima grupiranim prema početnoj razini HIV RNA ( $<$  ili  $> 100\,000$  kopija/ml). Medijan vremena do virusne supresije bio je kraći u skupini koja je primala ABC/3TC + DTG (28 naspram 84 dana,  $p<0,0001$ ). Prilagođena srednja vrijednost promjene broja CD4+ T-stanica u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 267 stanica naspram 208 stanica/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ). I analiza vremena do virusne progresije i analiza promjene od početne vrijednosti bile su unaprijed određene i prilagođene za multiplicitet. Nakon 96 tjedana odgovor je postiglo 80% naspram 72% bolesnika. Razlika u ishodu ostala je statistički značajna ( $p=0,006$ ). Statistički veći odgovori na DTG+ABC/3TC posljedica su veće stope povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojave u skupini liječenoj kombinacijom EFV/TDF/FTC, neovisno o stratumu virusnog opterećenja. Ukupne razlike između liječenja u 96. tjednu odnose se na bolesnike s visokim i niskim virusnim opterećenjem na početku ispitivanja. U 144. tjednu otvorene faze ispitivanja SINGLE, virološka supresija bila je održana, DTG + ABC/3TC skupina (71%) bila je superiorna u odnosu na EFV/TDF/FTC skupinu (63%), razlika između liječenja bila je 8,3% (2,0; 14,6).

U ispitivanju SPRING-2, 822 bolesnika liječena su ili dolutegravirom u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg jedanput na dan ili raltegravirom u dozi od 400 mg dvaput na dan (slijepo liječenje); oba su se lijeka primjenjivala u kombinaciji s fiksnom dozom ABC/3TC (približno 40%) ili TDF/FTC (približno 60%), koja se davala otvoreno. Početne demografske značajke i ishodi sažeto su prikazani u Tablici 4. Dolutegravir je bio neinferioran u odnosu na raltegravir, uključujući i u podskupini bolesnika koji su primali abakavir/lamivudin kao osnovno liječenje.

Tablica 4: Demografske značajke i virološki ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanju SPRING-2 (snapshot algoritam)

	<b>DTG 50 mg jedanput na dan + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg dvaput na dan + 2 NRTI N=411</b>
<b>Demografske značajke</b>		
medijan dobi (godine)	37	35
žene	15%	14%
ispitanici koji nisu bijelci	16%	14%
hepatitis B i/ili C	13%	11%
kategorija C prema CDC klasifikaciji	2%	2%
osnovno liječenje kombinacijom ABC/3TC	41%	40%
<b>Rezultati za djelotvornost nakon 48 tjedana</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	88%	85%
Razlika između liječenja*	2,5% (95% CI: -2,2%; 7,1%)	
Izostanak virološkog odgovora†	5%	8%
Nema viroloških podataka unutar 48 tjedana	7%	7%
<u>Razlozi</u>		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti‡	2%	1%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga§	5%	6%
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u bolesnika koji primaju ABC/3TC	86%	87%
<b>Rezultati za djelotvornost nakon 96 tjedana</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	81%	76%
Razlika između liječenja*	4,5% (95% CI: -1,1%; 10,0%)	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u bolesnika koji primaju ABC/3TC	74%	76%
* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.		
† Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. tjedna zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s $\geq 50$ kopija unutar 48 tjedana.		
‡ Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do analize nakon 48 tjedana ako zbog toga nisu bili dostupni virološki podaci o liječenju tijekom razdoblja koje je obuhvaćeno analizom.		
§ Uključuje razloge poput odstupanja od protokola, gubitka iz praćenja i povlačenja pristanka.		
Napomene: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

U ispitivanju FLAMINGO, 485 bolesnika liječeno je ili dolutegravirom u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg jedanput na dan ili darunavirom/ritonavirom (DRV/r) u dozi od 800 mg/100 mg jedanput na dan; oba su se režima primjenjivala u kombinaciji s ABC/3TC (približno 33%) ili TDF/FTC (približno 67%). Sve su se terapije primjenjivale otvoreno. Glavne demografske značajke i ishodi sažeto su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5: Demografske značajke i virološki ishodi u 48. tjednu randomiziranog liječenja u ispitivanju FLAMINGO (*snapshot* algoritam)

	<b>DTG 50 mg jedanput na dan + 2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg jedanput na dan + 2 NRTI  N=242</b>
<b>Demografske značajke</b>		
medijan dobi (godine)	34	34
žene	13%	17%
ispitanici koji nisu bijelci	28%	27%
hepatitis B i/ili C	11%	8%
kategorija C prema CDC klasifikaciji	4%	2%
osnovno liječenje kombinacijom ABC/3TC	33%	33%
<b>Rezultati za djelotvornost nakon 48 tjedana</b>		
HIV-1 RNA <50 kopija/ml	90%	83%
Razlika između liječenja*	7,1% (95% CI: 0,9%; 13,2%)	
Izostanak virološkog odgovora†	6%	7%
Nema viroloških podataka unutar 48 tjedana	4%	10%
<u>Razlozi</u>		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti‡	1%	4%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga§	2%	5%
Nema podataka za željeno razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 kopija/ml u bolesnika koji primaju ABC/3TC	90%	85%
Medijan vremena do virusne supresije**	28 dana	85 dana
<p>* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije, p=0,025.            † Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. tjedna zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s <math>\geq 50</math> kopija unutar 48 tjedana.            ‡ Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do analize nakon 48 tjedana ako zbog toga nisu bili dostupni virološki podaci o liječenju tijekom razdoblja koje je obuhvaćeno analizom.            § Uključuje razloge poput povlačenja pristanka, gubitka iz praćenja, odstupanja od protokola.            ** p&lt;0,001.</p> <p>Napomene: DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

U 96. tjednu, virološka supresija u dolutegravir skupini (80%) bila je superiorna u odnosu na DRV/r skupinu (68 %) (prilagođena razlika između liječenja [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]). Stope odgovora na liječenje u 96. tjednu bile su 82% za DTG+ABC/3TC i 75% za DRV/r+ABC/3TC.

U ispitivanju ARIA (ING117172), randomiziranom, otvorenom, aktivno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju neinferiornosti s paralelnim skupinama, 499 odraslih žena s HIV-1 infekcijom koje prethodno nisu primale antiretrovirusnu terapiju bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za primanje fiksne kombinacije DTG/ABC/3TC u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg/600 mg/300 mg ili za primanje atazanavira u dozi od 300 mg plus ritonavira u dozi od 100 mg plus fiksne kombinacije tenofovidizoproksila/emtricitabina u dozi od 245 mg/200 mg (ATV+RTV+ fiksna kombinacija TDF/FTC); svi ti lijekovi primjenjivali su se jedanput na dan.

Tablica 6: Demografske značajke i virološki ishodi u 48. tjednu randomiziranog liječenja u ispitivanju ARIA (*snapshot* algoritam)

	<b>Fiksna kombinacija DTG/ABC/3TC N=248</b>	<b>ATV + RTV + fiksna kombinacija TDF/FTC N=247</b>
<b>Demografske značajke</b>		
medijan dobi (godine)	37	37
žene	100%	100%
ispitanici koji nisu bijelci	54%	57%
hepatitis B i/ili C	6%	9%
kategorija C prema CDC klasifikaciji	4%	4%
<b>Rezultati za djelotvornost nakon 48 tjedana</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	82%	71%
Razlika između liječenja	10,5 (3,1% – 17,8%) [p=0,005].	
Virološki neuspjeh	6%	14%
<u>Razlozi</u>		
Podaci unutar promatranog razdoblja nisu bili ispod granične vrijednosti od 50 kopija/ml	2%	6%
Prekid liječenja zbog nedostatka djelotvornosti	2%	< 1%
Prekid liječenja zbog drugih razloga dok razina nije bila ispod granične vrijednosti	3%	7%
Nema viroloških podataka	12%	15%
Prekid liječenja zbog nuspojave ili smrti	4%	7%
Prekid liječenja zbog drugih razloga	6%	6%
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	2%	2%
HIV-1 – virus humane imunodeficijencije tipa 1 DTG/ABC/3TC – dolutegravir/abakavir/lamivudin ATV+RTV+TDF/FTC –atazanavir plus ritonavir plus tenofoviridizoproksil/emtricitabin		

STRIIVING (201147) je 48-tjedno randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti provedeno u bolesnika koji prethodno nisu imali neuspješan odgovor na liječenje niti dokumentiranu rezistenciju na bilo koji razred lijekova. Ispitanici s virusnom supresijom (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bili su randomizirani (1:1) za nastavak dotadašnje antiretrovirusne terapije (2 NRTI-ja plus IP, NNRTI ili inhibitor integraze [INI]) ili za prelazak na fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC u obliku filmom obloženih tableta jedanput na dan (rani prelazak). Jedan od glavnih isključnih kriterija bila je istodobna infekcija virusom hepatitis B. Bolesnici su uglavnom bili bijelci (66%) ili crnci (28%) muškog spola (87%). Glavni prethodni putovi prijenosa bili su homoseksualni (73%) ili heteroseksualni (29%) kontakt. Udio bolesnika s pozitivnim serološkim nalazom na HCV iznosio je 7%. Medijan vremena od početka antiretrovirusne terapije iznosio je 4,5 godine.

Tablica 7: Ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanju STRIIVING (*snapshot* algoritam)

<b>Ishodi ispitivanja (plazmatski HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml) u 24. tjednu i 48. tjednu – analiza podataka prikupljenih pri samo jednom posjetu (engl. <i>snapshot analysis</i>) (ITT-E populacija)</b>				
	<b>Fiksna kombinacija ABC/DTG/3TC N=275 n (%)</b>	<b>Trenutna antiretrovirusna terapija N=278 n (%)</b>	<b>Rani prelazak na fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC N=275 n (%)</b>	<b>Kasni prelazak na fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC N=244 n (%)</b>
<b>Razdoblje za ishod</b>	<b>1. dan – 24. tjedan</b>	<b>1. dan – 24. tjedan</b>	<b>1. dan – 48. tjedan</b>	<b>24. tjedan – 48. tjedan</b>
<b>Virološki uspjeh</b>	85%	88%	83%	92%
<b>Virološki neuspjeh</b>	1%	1%	< 1%	1%
<u>Razlozi</u>				
Podaci unutar promatranog razdoblja nisu bili ispod granične vrijednosti	1%	1%	< 1%	1%
<b>Nema viroloških podataka</b>	14%	10%	17%	7%
Prekid liječenja zbog nuspojave ili smrti	4%	0%	4%	2%
Prekid liječenja zbog drugih razloga	9%	10%	12%	3%
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	1%	< 1%	2%	2%
ABC/DTG/3TC = abakavir/dolutegravir/lamivudin; HIV-1 = virus humane imunodeficijencije tipa 1; ITT-E ( <i>intent-to-treat exposed</i> ) = populacija predviđena za liječenje izložena lijeku.				

Virusna supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 24. tjednu u skupini koja je primala fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC (85%) bila je neinferiorna onoj u skupinama koje su nastavile primati dotadašnju antiretrovirusnu terapiju (88%). Prilagođena razlika u udjelu i 95% CI (ABC/DTG/3TC naspram dotadašnje antiretrovirusne terapije) iznosili su 3,4% odnosno 95% CI: (-9,1; 2,4). Nakon 24 tjedna, svi preostali ispitanici prešli su na fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC (kasni prelazak). Virusna supresija u 48. tjednu održala se na sličnoj razini i u skupini koja je rano prešla na fiksnu kombinaciju i u onoj koja prešla kasnije.

De novo rezistencija u bolesnika s neuspješnim odgovorom na liječenje u ispitivanjima SINGLE, SPRING-2 i FLAMINGO

Nije primijećena *de novo* rezistencija na skupinu inhibitora integraze niti na skupinu NRTI-ja niti u jednog bolesnika liječenog kombinacijom dolutegravir + abakavir/lamivudin u trima spomenutim ispitivanjima.

Za usporedbe je lijekove tipična rezistencija primijećena kod primjene kombinacije TDF/FTC/EFV (SINGLE; šest s rezistencijom na NNRTI i jedan sa značajnom rezistencijom na NRTI) te kod kombinacije 2 NRTI-ja + raltegravir (SPRING-2; četiri sa značajnom rezistencijom na NRTI i jedan s rezistencijom na raltegravir), dok *de novo* rezistencija nije otkrivena u bolesnika liječenih kombinacijom 2 NRTI-ja + DRV/RTV (FLAMINGO).

## Pedijatrijska populacija

U 48-tjednom multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze I/II koje je u tijeku (IMPAACT P1093/ING112578) farmakokinetički parametri, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost dolutegravira ocjenjivali su se u kombiniranim režimima liječenja u dojenčadi, djece i adolescenata s HIV-1 infekcijom u dobi od  $\geq 4$  tjedna do  $< 18$  godina, od kojih je većina bila prethodno liječena.

Dolutegravir u kombinaciji s drugim antiretroviroticima ocjenjivao se u prethodno neliječenih ili prethodno liječenih ispitanika s HIV-1 infekcijom u dobi od najmanje 4 tjedna do 18 godina, koji prethodno nisu primali inhibitore prijenosa lanca integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), u otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju radi utvrđivanja doze, pod nazivom IMPAACT P1093, koje je još u tijeku. Ispitanici su bili stratificirani prema dobi, pa su tako oni u dobi od 12 do manje od 18 godina bili uključeni u kohortu I, a oni u dobi od 6 do manje od 12 godina u kohortu IIA. U objema je kohortama 67% (16/24) ispitanika koji su primali preporučenu dozu (određenu na temelju tjelesne težine i dobi) postiglo razinu HIV-1 RNA od  $< 50$  kopija/ml u 48. tjednu (*snapshot* algoritam).

Abakavir i lamivudin jedanput na dan u kombinaciji s trećim antiretrovirotikom ocjenjivali su se u randomiziranom, multicentričnom ispitivanju (ARROW) u prethodno neliječenih ispitanika s HIV-1 infekcijom. Ispitanici randomizirani za primjenu jedanput na dan ( $n = 331$ ) koji su težili najmanje 25 kg primali su abakavir u dozi od 600 mg i lamivudin u dozi od 300 mg, bilo kao zasebne lijekove ili kao kombinaciju fiksnih doza. U 96. tjednu 69% ispitanika koji su primali abakavir i lamivudin jedanput na dan u kombinaciji s trećim antiretrovirotikom postiglo je razinu HIV-1 RNA od  $< 80$  kopija/ml.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Pokazalo se da je Triumeq filmom obložena tableta bioekvivalentna filmom obloženoj tableti koja sadrži dolutegravir kao jedinu djelatnu tvar i tableti s kombinacijom fiksnih doza abakavira/lamivudina (ABC/3TC) primijenjenima odvojeno. To je dokazano u dvosmjernom ukriženom ispitivanju bioekvivalentnosti jednokratne doze lijeka Triumeq (natašte) naspram 1 tablete dolutegravira od 50 mg u kombinaciji s 1 tabletom 600 mg abakavira/ 300 mg lamivudina (natašte) u zdravih ispitanika ( $n=66$ ).

Relativna bioraspoloživost abakavira i lamivudina primijenjenih u obliku tablete za oralnu suspenziju usporediva je s onom kod primjene filmom obloženih tableta. Relativna bioraspoloživost dolutegravira primijenjenog u obliku tablete za oralnu suspenziju približno je 1,7 puta veća u odnosu na filmom obložene tablete. Stoga Triumeq tablete za oralnu suspenziju nisu izravno međusobno zamjenjive s Triumeq filmom obloženim tabletama (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetičke značajke dolutegravira, lamivudina i abakavira opisane su u nastavku.

### Apsorpcija

Dolutegravir, abakavir i lamivudin se nakon peroralne primjene brzo apsorbiraju. Apsolutna bioraspoloživost dolutegravira nije ustanovljena. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog abakavira u odraslih osoba iznosi 83%, a lamivudina 80-85%. Srednja vrijednost vremena do postizanja maksimalnih koncentracija u serumu ( $t_{max}$ ) iznosi približno 2 do 3 sata (nakon primjene lijeka u obliku tablete) za dolutegravir, 1,5 sati za abakavir te 1,0 sati za lamivudin.

Izloženost dolutegraviru načelno je bila slična između zdravih ispitanika i ispitanika s HIV-1 infekcijom. Nakon primjene 50 mg dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta jedanput na dan u odraslih ispitanika s HIV-1 infekcijom, farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže (geometrijska srednja vrijednost [%CV]) utvrđeni na temelju populacijske farmakokinetičke analize bili su sljedeći:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  i  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Nakon jednokratne doze abakavira od 600 mg, srednja vrijednost (CV)  $C_{max}$  iznosi 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%),



a srednja vrijednost (CV)  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). Nakon peroralne primjene višekratnih doza lamivudina od 300 mg jedanput na dan tijekom sedam dana, srednja vrijednost (CV)  $C_{\text{max}}$  u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%), a srednja vrijednost (CV)  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Učinak obroka s visokim udjelom masnoća na Triumeq filmom obloženu tabletu ocjenjivao se u podskupini ispitanika ( $n=12$ ) iz dvosmjernog ukriženog ispitivanja bioekvivalentnosti jednokratne doze. Plazmatski  $C_{\text{max}}$  odnosno AUC dolutegravira nakon primjene Triumeq filmom obloženih tableta uz obrok s visokim udjelom masnoća bili su 37% odnosno 48% veći nego nakon primjene Triumeq filmom obloženih tableta natašte.  $C_{\text{max}}$  abakavira smanjio se za 23%, dok je AUC ostao neprimijenjen. Izloženost lamivudinu bila je slična uz hranu i bez nje. Ti rezultati pokazuju da se Triumeq filmom obložene tablete mogu uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Prividni volumen distribucije dolutegravira (nakon peroralne primjene lijeka u obliku suspenzije,  $V_d/F$ ) procjenjuje se na 12,5 l. U ispitivanjima intravenske primjene abakavira i lamivudina utvrđeno je da srednja vrijednost prividnog volumena distribucije iznosi 0,8 l/kg odnosno 1,3 l/kg.

Podaci *in vitro* pokazuju da se dolutegravir u visokom stupnju (> 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Vežanje dolutegravira za proteine u plazmi neovisno je o koncentraciji dolutegravira. Ukupni omjeri koncentracije radioaktivnosti povezane s lijekom u krvi i plazmi u prosjeku su se kretali između 0,441 i 0,535, što ukazuje na minimalnu povezanost radioaktivnosti s krvnim stanicama. Udio nevezanog dolutegravira u plazmi povećava se pri niskim razinama albumina u serumu (< 35 g/l), što je primijećeno u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ispitivanja vezivanja za proteine u plazmi *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama tek malo do umjereno vezuje za proteine u plazmi ljudi (~49%). Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza te se u ograničenoj mjeri veže za proteine u plazmi *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abakavir i lamivudin pronađeni su u cerebrospinalnoj tekućini.

U 13 prethodno neliječenih ispitanika koji su liječeni stabilnim režimom koji je uključivao dolutegravir u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom, koncentracije dolutegravira u cerebrospinalnoj tekućini prosječno su iznosile 18 ng/ml (usporedivo s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi te iznad vrijednosti  $IC_{50}$ ). Ispitivanja abakavira pokazuju da je omjer AUC-a u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi između 30 i 44%. Primijećene vrijednosti vršnih koncentracija deveterostruko su veće od  $IC_{50}$  abakavira od 0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ili 0,26  $\mu\text{M}$  nakon primjene doze abakavira od 600 mg dvaput na dan. Srednja vrijednost omjera koncentracija lamivudina u cerebrospinalnoj tekućini i serumu 2-4 sata nakon peroralne primjene iznosila je približno 12%. Stvarni opseg prodiranja lamivudina u središnji živčani sustav i povezanost toga s kliničkom djelotvornošću nisu poznati.

Dolutegravir je pronađen u spolnom sustavu žena i muškaraca. AUC u cervikovaginalnoj tekućini, cervikalnom tkivu i vaginalnom tkivu iznosio je 6-10% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. AUC je u sjemenu iznosio 7%, a u rektalnome tkivu 17% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

### Biotransformacija

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira putem UGT1A1, a manjim dijelom posredstvom CYP3A (9,7% ukupne doze primijenjene u ispitivanju masene bilance u ljudi). Dolutegravir je glavni cirkulirajući spoj u plazmi; eliminacija djelatne tvari u nepromijenjenu obliku kroz bubrege je niska (< 1% doze). Pedeset i tri posto ukupne peroralne doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku u fecesu. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorpcije djelatne tvari ili izlučivanja glukuronidacijskog konjugata u žuči, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi i činiti ishodišni spoj. Trideset i dva posto ukupne peroralne doze izlučuje se kroz mokraću u obliku eter-glukuronida dolutegravira (18,9% ukupne doze), metabolita dobivenog N-dealkilacijom (3,6% ukupne doze) i metabolita koji nastaje oksidacijom na benzilnom atomu ugljika (3,0% ukupne doze).

Abakavir se primarno metabolizira u jetri, a približno 2% primijenjene doze izlučuje se kroz bubrege u nepromijenjenu obliku. Glavni metabolički putovi u čovjeka odvijaju se posredstvom alkohol dehidrogenaze i glukuronidacijom, pri čemu nastaju 5'-karboksilna kiselina i 5'-glukuronid, koji čine oko 66% primijenjene doze. Ti se metaboliti izlučuju u mokraću.

Metabolizam predstavlja sporedan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se najvećim dijelom uklanja izlučivanjem putem bubrega u nepromijenjenu obliku. Budući da se lamivudin u maloj mjeri metabolizira u jetri (5 - 10%), mala je vjerojatnost metaboličkih interakcija između lamivudina i drugih lijekova.

#### Interakcije s lijekovima

*In vitro* dolutegravir nije pokazao ni izravnu ni slabu inhibiciju ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) enzima citokroma P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ili UGT2B7 niti prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP, polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina koji uzrokuje rezistenciju na veći broj lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) i MRP4. *In vitro* dolutegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Na temelju ovih podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati glavnih enzima ili prijenosnika (vidjeti dio 4.5).

*In vitro*, dolutegravir nije bio supstrat za ljudski OATP1B1, OATP1B3 ili OCT1.

*In vitro*, abakavir nije inhibirao ni inducirao CYP enzime (osim CYP1A1 i CYP3A4 [ogreničeni potencijal], vidjeti dio 4.5) te nije inhibirao ili je slabo inhibirao OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP i P-gp ili MATE2-K. Stoga se ne očekuje da će abakavir utjecati na plazmatske koncentracije lijekova koji su supstrati tih enzima ili prijenosnika.

Abakavir se nije u značajnoj mjeri metabolizirao djelovanjem CYP enzima. *In vitro*, abakavir nije bio supstrat za OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ni MRP4, pa se ne očekuje da će lijekovi koji mijenjaju aktivnost tih prijenosnika utjecati na plazmatske koncentracije abakavira.

*In vitro*, lamivudin nije inhibirao ni inducirao CYP enzime (kao što su CYP3A4, CYP2C9 ili CYP2D6) te nije inhibirao ili je slabo inhibirao OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ili MATE2-K. Stoga se ne očekuje da će lamivudin utjecati na plazmatske koncentracije lijekova koji su supstrati tih enzima ili prijenosnika.

Lamivudin se nije u značajnoj mjeri metabolizirao djelovanjem CYP enzima.

#### Eliminacija

Dolutegravir ima terminalni poluvijek od ~ 14 sati. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) u bolesnika s HIV infekcijom iznosi približno 1 l/h.

Srednja vrijednost poluvijeka abakavira iznosi približno 1,5 sati. Geometrijska srednja vrijednost terminalnog poluvijeka unutarstanične djelatne tvari karbovirtrifosfata u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 20,6 sati. Nakon višekratnih peroralnih doza abakavira od 300 mg dvaput na dan nije bilo značajne kumulacije abakavira. Abakavir se eliminira jetrenim metabolizmom, nakon čega se njegovi metaboliti izlučuju prvenstveno u mokraću. Metaboliti i nepromijenjeni abakavir čine približno 83% primijenjene doze abakavira u mokraći. Ostatak se eliminira fecesom.

Primijećeno poluvrijeme eliminacije lamivudina iznosi od 18 do 19 sati. U bolesnika koji su primali lamivudin u dozi od 300 mg jedanput na dan, terminalni unutarstanični poluvijek lamivudintrifosfata iznosio je 16 do 19 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi približno 0,32 L/h/kg, a najvećim se dijelom odvija kroz bubrege (>70%) putem sustava organskih kationskih

prijenosnika. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije pokazuju da poremećaj funkcije bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. U bolesnika s klirensom kreatinina od  $< 30$  ml/min nužno je smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U randomiziranom ispitivanju raspona doza u ispitanika s HIV-1 infekcijom liječenih monoterapijom dolutegravirom (ING111521) primijećeno je brzo i o dozi ovisno antivirusno djelovanje, uz srednje smanjenje HIV-1 RNA od  $2,5 \log_{10}$  nakon 11 dana primjene doze od 50 mg. Taj antivirusni odgovor održao se 3 do 4 dana nakon posljednje doze u skupini koja je primala dozu od 50 mg.

#### Unutarstanična farmakokinetika

Geometrijska srednja vrijednost terminalnog unutarstaničnog poluvijeka karbovirtrifosfata u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 20,6 sati, dok je geometrijska srednja vrijednost poluvijeka abakavira u plazmi iznosila 2,6 sati. Terminalni unutarstanični poluvijek lamivudintrifosfata produljio se na 16-19 sati, što omogućuje doziranje ABC-a i 3TC-a jedanput na dan.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Prikupljeni su farmakokinetički podaci za dolutegravir, abakavir i lamivudin kao zasebne djelatne tvari.

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira i izlučuje kroz jetru. Jedna doza dolutegravira od 50 mg primijenjena je u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) te u 8 kontrolnih zdravih odraslih ispitanika. Iako je ukupna koncentracija dolutegravira u plazmi bila podjednaka, u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre izloženost nevezanom dolutegraviru bila 1,5 do 2 puta veća nego u zdravih ispitanika. Prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ne smatra se potrebnom. Učinak teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku dolutegravira nije ispitan.

Abakavir se prvenstveno metabolizira u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitivana je u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh rezultat: 5-6) koji su primili jednokratnu dozu od 600 mg. Rezultati su pokazali srednju vrijednost povećanja AUC-a abakavira za 1,89 puta [1,32; 2,70] te produljenje poluvijeka eliminacije za 1,58 puta [1,22; 2,04]. Zbog znatne varijabilnosti u izloženosti abakaviru, ne može se dati preporuka za smanjenje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije.

Podaci prikupljeni u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije pokazuju da disfunkcija jetre nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku lamivudina.

S obzirom na podatke prikupljene za abakavir, ne preporučuje se primjena lijeka Triumeq u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Prikupljeni su farmakokinetički podaci za dolutegravir, lamivudin i abakavir kao zasebne djelatne tvari.

Bubrežni klirens djelatne tvari u nepromijenjenu obliku je sporedan put eliminacije dolutegravira. Ispitivanje farmakokinetike dolutegravira provedeno je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min). Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke razlike između ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) i odgovarajućih zdravih ispitanika. Dolutegravir nije ispitan u bolesnika na dijalizi, ali se ne očekuju razlike u izloženosti.

Abakavir se prvenstveno metabolizira u jetri, a približno 2% abakavira izlučuje se kroz mokraću u nepromijenjenu obliku. Farmakokinetika abakavira u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti slična je onoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Ispitivanja lamivudina pokazuju da su u bolesnika s disfunkcijom bubrega koncentracije lijeka u plazmi (AUC) povećane zbog smanjenog klirensa.

Na temelju podataka za lamivudin, ne preporučuje se primjena lijeka Triumeq u bolesnika s klirensom kreatinina od  $< 30$  ml/min.

#### *Starije osobe*

Populacijska farmakokinetička analiza dolutegravira na temelju podataka prikupljenih u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom pokazala je da dob nije imala klinički značajan učinak na izloženost dolutegraviru.

Farmakokinetički podaci za dolutegravir, abakavir i lamivudin u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju u dojenčadi, djece i adolescenata s HIV-1 infekcijom u dobi od  $\geq 4$  tjedna do  $< 18$  godina ocjenjivala se u dvama ispitivanjima koja su još u tijeku (IMPAACT P1093/ING112578 i ODYSSEY/201296). Srednje vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  i  $C_{24h}$  dolutegravira u pedijatrijskih ispitanika s HIV-1 infekcijom tjelesne težine najmanje 14 kg bile su usporedive s onima opaženima u odraslih nakon primjene doze od 50 mg jedanput na dan ili 50 mg dvaput na dan. Srednja vrijednost  $C_{max}$  veća je u pedijatrijskih bolesnika, no to se povećanje ne smatra klinički značajnim jer su sigurnosni profili bili slični u pedijatrijskih i odraslih ispitanika.

Dostupni su podaci o farmakokinetici abakavira i lamivudina u djece i adolescenata koji su uzimali oralnu otopinu i tablete prema preporučenom režimu doziranja. Farmakokinetički parametri usporedivi su s onima prijavljenima u odraslih. U djece i adolescenata tjelesne težine od 14 kg do manje od 25 kg predviđena izloženost ( $AUC_{0-24h}$ ) abakaviru i lamivudinu kod primjene Triumeq tableta za oralnu suspenziju u preporučenoj dozi kreće se unutar očekivanog raspona izloženosti za pojedinačne sastavnice tog lijeka na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacija.

#### *Polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove*

Nema dokaza da česti polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove mijenjaju farmakokinetiku dolutegravira u klinički značajnoj mjeri. U meta-analizi farmakogenomskih uzoraka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, ispitanici s UGT1A1 (n=7) genotipovima i slabim metabolizmom dolutegravira imali su 32% niži klirens dolutegravira i 46% viši AUC u usporedbi s ispitanicima s genotipovima povezanima s normalnim metabolizmom putem UGT1A1 (n=41).

#### *Spol*

Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih bolesnika nije ukazala na klinički značajan učinak spola na izloženost dolutegraviru. Nema dokaza da bi bilo potrebno prilagoditi dozu dolutegravira, abakavira ili lamivudina na temelju učinaka spola na farmakokinetičke parametre.

#### *Rasa*

Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih bolesnika nije ukazala na klinički značajan učinak rase na izloženost dolutegraviru.

Farmakokinetika dolutegravira nakon peroralne primjene jedne doze u ispitanika japanskoga podrijetla čini se sličnom parametrima primijećenima u ispitanika sa zapada (SAD). Nema dokaza da bi bilo potrebno prilagoditi dozu dolutegravira, abakavira ili lamivudina na temelju učinaka rase na farmakokinetičke parametre.

#### *Istodobna infekcija hepatitisom B ili C*

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istodobna infekcija hepatitisom C nema klinički značajnog učinka na izloženost dolutegraviru. Farmakokinetički podaci o primjeni u ispitanika s istodobnom infekcijom hepatitisom B su ograničeni (vidjeti dio 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema dostupnih podataka o učincima kombinacije dolutegravira, abakavira i lamivudina na životinje, osim negativnog nalaza mikronukleusnog testa provedenog na štakorima *in vivo*, kojim su se ispitivali učinci kombinacije abakavira i lamivudina.

#### Mutagenost i kancerogenost

Dolutegravir nije bio mutagen niti klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijskim stanicama i kultiviranim stanicama sisavaca niti u *in vivo* mikronukleusnom testu provedenom na glodavcima.

Ni abakavir ni lamivudin nisu bili mutageni u bakterijskim testovima, ali poput drugih nukleozidnih analoga inhibiraju replikaciju stanične DNA u *in vitro* testovima na sisavcima npr. test mišjeg limfoma. Rezultati *in vivo* mikronukleusnog testa u štakora s kombinacijom abakavira i lamivudina bili su negativni.

Lamivudin nije pokazao genotoksičnu aktivnost u ispitivanjima *in vivo*. Ispitivanja su pokazala da visoke koncentracije abakavira imaju slab potencijal da izazovu kromosomska oštećenja *in vitro* i *in vivo*.

Kancerogeni potencijal kombinacije dolutegravira, abakavira i lamivudina nije ispitivan. Dolutegravir nije bio kancerogen u dugoročnim istraživanjima na miševima i štakorima. U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti oralnih doza u štakora i miševa, lamivudin nije pokazao nikakav kancerogeni potencijal. Ispitivanja kancerogenosti peroralno primijenjenog abakavira u miševa i štakora ukazala su na porast incidencije malignih i nemalignih tumora. Maligni su se tumori kod obje vrste javljali na prepucijskoj žlijezdi u mužjaka i klitoralnoj žlijezdi u ženki, dok su se u štakora javljali i na štitnoj žlijezdi mužjaka te u jetri, mokraćnom mjehuru, limfnim čvorovima i potkožnom tkivu ženki.

Većina tih tumora nastala je pri najvećoj dozi abakavira od 330 mg/kg/dan u miševa i 600 mg/kg/dan u štakora. Izuzetak je bio tumor prepucijske žlijezde, koji se javljao pri dozi od 110 mg/kg u miševa. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog učinka u miševa i štakora bila je trostruko odnosno sedmerostruko veća od sistemske izloženosti koja se postiže u ljudi tijekom terapije. Iako klinički značaj spomenutih nalaza nije poznat, ovi podaci pokazuju da klinička korist nadmašuje potencijalni kancerogeni rizik za ljude.

#### Toksičnost ponovljenih doza

Učinak dugotrajnog svakodnevnog liječenja visokim dozama dolutegravira ocijenjen je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza u štakora (do 26 tjedana) i majmuna (do 38 tjedana). Primarni učinak dolutegravira bile su gastrointestinalna nepodnošljivost ili iritacija u štakora odnosno majmuna pri dozama koje su izazvale sistemska izloženost približno 38 odnosno 1,5 puta veću od kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 50 mg, što je utvrđeno na temelju AUC-a. Budući da se gastrointestinalna nepodnošljivost smatra posljedicom lokalne primjene djelatne tvari, doza sigurna za

primjenu (engl. *safety cover*) može se na primjeren način izraziti u mg/kg ili mg/m<sup>2</sup>. Gastrointestinalna nepodnošljivost u majmuna javljala se nakon primjene doza koje su bile 30 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/kg (određeno na temelju osobe tjelesne težine 50 kg) te 11 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/m<sup>2</sup> za ukupnu dnevnu kliničku dozu od 50 mg.

U toksikološkim se ispitivanjima pokazalo da abakavir povećava težinu jetre u štakora i majmuna. Klinički značaj toga nije poznat. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja da je abakavir hepatotoksičan. Osim toga, u ljudi nije zabilježena autoindukcija metabolizma abakavira niti indukcija metabolizma drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri.

Nakon dvogodišnje primjene abakavira primijećena je blaga degeneracija miokarda u srcima miševa i štakora. Sistemska izloženost bila je 7 do 21 puta veća od očekivane sistemske izloženosti u ljudi. Nije utvrđen klinički značaj tog nalaza.

### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da dolutegravir, lamivudin i abakavir prolaze kroz placentu.

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki štakora u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dana gestacije nije uzrokovala toksičnost za majku, razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 50 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 50 mg u kombinaciji s abakavirom i lamivudinom, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki kunića u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dana gestacije nije uzrokovala razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 0,74 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 50 mg u kombinaciji s abakavirom i lamivudinom, što je utvrđeno na temelju AUC-a). U kunića je toksičnost za majku (smanjen unos hrane, slabo izlučivanje/izostanak izlučivanja fecesa/mokraće, suprimiran prirast tjelesne težine) primijećena pri primjeni doze od 1000 mg/kg (izloženost 0,74 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 50 mg u kombinaciji s abakavirom i lamivudinom, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Lamivudin nije bio teratogen u istraživanjima na životinjama, ali bilo je znakova koji su ukazivali na porast rane smrtnosti embrija u kunića pri relativno niskim razinama sistemske izloženosti, usporedivima s onima koje se postižu u ljudi. Sličan učinak nije primijećen u štakora, čak ni pri izuzetno visokoj razini sistemske izloženosti.

Abakavir je bio toksičan za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u kunića. Ti nalazi uključivali su smanjenu tjelesnu težinu ploda, edem ploda te porast varijacija/malformacija kostura, broja ranih intrauterinih smrtnih slučajeva i broja mrtvorodenčadi. Ne može se izvući zaključak o teratogenom potencijalu abakavira zbog te embriofetalne toksičnosti.

Istraživanja plodnosti u štakora pokazala su da dolutegravir, abakavir i lamivudin ne utječu na plodnost mužjaka ni ženki.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

manitol (E421)

celuloza, mikrokristalična

povidon (K29/32)

natrijev škroboglikolat

magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran

titanijev dioksid

makrogol

talk

željezov oksid, crni

željezov oksid, crveni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorene polipropilenskim zatvaračima sigurnim za djecu i polietilenskom zaštitnom folijom.

Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje.

Višestruko pakiranje s 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje s 30 filmom obloženih tableta sadrži sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. rujna 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. lipnja 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>



## 1. NAZIV LIJEKA

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg tablete za oralnu suspenziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg dolutegravira (u obliku dolutegravirnatrija), 60 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 30 mg lamivudina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju

Žute, bikonveksne, tablete za oralnu suspenziju u obliku kapsula, dimenzija približno 14 x 7 mm, s utisnutom oznakom "SV WTU" na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Triumeq je indiciran za liječenje djece tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg zaražene virusom humane imunodeficijencije (HIV) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prije početka liječenja lijekovima koji sadrže abakavir, za svakog bolesnika s HIV infekcijom, bez obzira na rasno podrijetlo, potrebno je provesti probir kako bi se utvrdilo je li nositelj alela HLA-B\*5701 (vidjeti dio 4.4). Abakavir se ne smije primjenjivati u bolesnika za koje se zna da su nositelji alela HLA-B\*5701.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

#### Doziranje

*Djeca (tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg)*

Preporučena doza Triumeq tableta za oralnu suspenziju određuje se na temelju tjelesne težine (vidjeti Tablicu 1).

**Tablica 1 Preporučena doza tableta za oralnu suspenziju u djece tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg**

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza	Broj tableta
14 do manje od 20	DTG 25 mg, ABC 300 mg, 3TC 150 mg jedanput na dan	Pet
20 do manje od 25	DTG 30 mg, ABC 360 mg, 3TC 180 mg jedanput na dan	Šest

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

Djeca (tjelesne težine od najmanje 14 kg) koja istodobno uzimaju snažne induktore enzima Preporučenu dozu dolutegravira treba prilagoditi kad se Triumeq tablete za oralnu suspenziju primjenjuju istodobno s etravirinom (bez pojačanih inhibitora proteaze), efavirenzom, nevirapinom, rifampicinom, tipranavirom/ritonavirovom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom i gospinom travom (vidjeti Tablicu 2).

**Tablica 2 Preporučena doza tableta za oralnu suspenziju u djece tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg koja istodobno uzimaju snažne induktore enzima**

<b>Tjelesna težina (kg)</b>	<b>Dnevna doza</b>	<b>Broj tableta</b>
14 do manje od 20	DTG 25 mg, ABC 300 mg, 3TC 150 mg jedanput na dan  <b>I</b> Dodatna doza od 25 mg dolutegravira u obliku tableta za oralnu suspenziju primijenjena približno 12 sati nakon lijeka Triumeq.*  <b>III</b> Dodatna doza od 40 mg dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta primijenjena približno 12 sati nakon lijeka Triumeq.*	Pet  <b>I</b> Vidjeti informacije o lijeku za dolutegravir tablete za oralnu suspenziju.  <b>III</b> Vidjeti informacije o lijeku za dolutegravir filmom obložene tablete.
20 do manje od 25	DTG 30 mg, ABC 360 mg, 3TC 180 mg jedanput na dan  <b>I</b> Dodatna doza od 30 mg dolutegravira u obliku tableta za oralnu suspenziju primijenjena približno 12 sati nakon lijeka Triumeq.*  <b>III</b> Dodatna doza od 50 mg dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta primijenjena približno 12 sati nakon lijeka Triumeq.*	Šest  <b>I</b> Vidjeti informacije o lijeku za dolutegravir tablete za oralnu suspenziju.  <b>III</b> Vidjeti informacije o lijeku za dolutegravir filmom obložene tablete.

\*U ovim slučajevima liječnik treba pročitati zasebne informacije o lijeku za dolutegravir.

Postoje odvojeni pripravci dolutegravira, abakavira ili lamivudina za slučajeve kada je indiciran prekid primjene ili prilagodba doze jedne od djelatnih tvari. U tim slučajevima liječnik mora pročitati zasebne informacije o lijeku za svaki od tih lijekova.

Dostupne su zasebne doze dolutegravira (u obliku filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju) za slučajeve kada je indicirana prilagodba doze zbog interakcija s drugim lijekovima (npr. s rifampicinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, gospinom travom,

etravirinom [bez pojačanih inhibitora proteaze], efavirenzom, nevirapinom ili tipranavirom/ritonavirom) (vidjeti Tablicu 2 i dio 4.5).

#### *Filmom obložene tablete*

Triumeq je dostupan u obliku filmom obloženih tableta za bolesnike tjelesne težine od najmanje 25 kg. Bioraspoloživost dolutegravira iz filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju nije usporediva; stoga se te dvije formulacije ne smiju izravno međusobno zamjenjivati (vidjeti dio 5.2).

#### *Propuštene doze*

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Triumeq, bolesnik ju mora uzeti što je prije moguće, pod uvjetom da je do sljedeće doze preostalo još najmanje 4 sata. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego samo nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Postoje ograničeni podaci o primjeni dolutegravira, abakavira i lamivudina u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Nema dokaza koji bi ukazivali na to da je starijim bolesnicima potrebna drugačija doza od one koja se daje mlađim odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nema dostupnih podataka o primjeni lamivudina u djece s oštećenjem bubrežne funkcije koja teže manje od 25 kg. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Triumeq u adolescenata ili djece tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg kojima klirens kreatinina iznosi manje od 50 ml/min (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Abakavir se metabolizira primarno u jetri. Nema kliničkih podataka za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, stoga se u tih bolesnika ne preporučuje primjena lijeka Triumeq, osim ako se procijeni da je neophodna. Bolesnike s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh rezultat 5-6) potrebno je pažljivo pratiti, uključujući praćenje razine abakavira u plazmi, ako je moguće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Triumeq u djece tjelesne težine manje od 14 kg nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Triumeq se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Triumeq se mora rastopiti u pitkoj vodi. Prije gutanja tabletu(e) treba potpuno rastopiti u 20 ml pitke vode. Tablete se ne smiju žvakati, rezati ni drobiti. Doza lijeka mora se primijeniti unutar 30 minuta od pripreme doze. Ako je prošlo više od 30 minuta, treba izliti tu dozu i pripremiti novu (vidjeti dio 6.6 i Upute za uporabu korak po korak).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena sa lijekovima s uskim terapijskim širinama, koji su supstrati prijenosnika organskog kationa (OCT) 2, uključujući ali nije ograničeno na fampridin (također poznat kao dalfampridin; vidjeti dio 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8)

I abakavir i dolutegravir povezuju se s rizikom od reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8) te dijele neke zajedničke značajke, poput vrućice i/ili osipa praćenih drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Klinički nije moguće odrediti hoće li reakcije preosjetljivosti na Triumeq uzrokovati abakavir ili dolutegravir. Reakcije preosjetljivosti primijećene su češće uz primjenu abakavira. Neke od njih bile su opasne po život, a u rijetkim su slučajevima imale i smrtni ishod ako nisu bile adekvatno zbrinute. Rizik od pojave reakcija preosjetljivosti na abakavir je visok u bolesnika s pozitivnim nalazom na alel HLA-B\*5701. Međutim, reakcije preosjetljivosti na abakavir prijavljene su s niskom učestalošću i u bolesnika koji nisu nositelji tog alela.

Stoga se uvijek treba pridržavati sljedećih smjernica:

- Status HLA-B\*5701 mora se uvijek dokumentirati prije početka liječenja.
- Liječenje lijekom Triumeq ne smije se nikada započeti u bolesnika s pozitivnim HLA-B\*5701 statusom, niti u bolesnika s negativnim HLA-B\*5701 statusom za koje se sumnja da su imali reakciju preosjetljivosti na abakavir tijekom prethodnog liječenja režimom koji je sadržavao abakavir.
- **Liječenje lijekom Triumeq mora se bez odlaganja prekinuti**, čak i u odsustvu alela HLA-B\*5701, ako se posumnja na reakciju preosjetljivosti. Odgađanje prekida liječenja lijekom Triumeq nakon pojave preosjetljivosti može uzrokovati trenutačnu i po život opasnu reakciju. Potrebno je pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze i bilirubin.
- Nakon prekida liječenja lijekom Triumeq zbog suspektne reakcije preosjetljivosti, **nikada se ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Triumeq niti bilo kojim drugim lijekom koji sadrži abakavir ili dolutegravir.**
- Ponovno uvođenje lijekova koji sadrže abakavir nakon suspektne reakcije preosjetljivosti na abakavir može dovesti do brzog povratka simptoma unutar svega nekoliko sati. Ponovna reakcija obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt.
- Kako bi se izbjeglo ponovno uzimanje abakavira i dolutegravira, bolesnike koji su imali suspektnu reakciju preosjetljivosti mora se uputiti da zbrinu preostale Triumeq tablete.

##### Klinički opis reakcija preosjetljivosti

U <1% bolesnika liječenih dolutegravir u kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale osipom, općim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije.

Reakcije preosjetljivosti na abakavir temeljito su okarakterizirane tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi su se obično javljali unutar prvih šest tjedana (medijan vremena do nastupa iznosio je 11 dana) nakon početka liječenja abakavirom, **iako se te reakcije mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.**

Gotovo sve reakcije preosjetljivosti na abakavir bit će praćene vrućicom i/ili osipom. Drugi znakovi i simptomi primijećeni kao dio reakcija preosjetljivosti na abakavir detaljno su opisani u dijelu 4.8 (Opis odabranih nuspojava), uključujući respiratorne i gastrointestinalne simptome. Važno je napomenuti da takvi simptomi **mogu dovesti do pogrešne dijagnoze reakcije preosjetljivosti kao bolesti dišnog sustava (pneumonije, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa.** Simptomi

povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom terapije i **mogou ugroziti život**. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida liječenja abakavirom.

U rijetkim su slučajevima po život opasne reakcije zabilježene unutar svega nekoliko sati nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su liječenje abakavirom prekinuli zbog drugih razloga, a ne zbog simptoma reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). U tih se bolesnika ponovno liječenje abakavirom smije započeti samo u okruženju u kojem je odmah dostupna liječnička pomoć.

### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide i tjelesnu težinu, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

### Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Triumeq u bolesnika sa značajnim podležećim poremećajima jetre nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Triumeq u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije te se moraju nadzirati u skladu s uobičajenom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja jetrene bolesti, mora se razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

### Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških jetrenih nuspojava s mogućim smrtnim ishodom. U slučaju istodobne antiretrovirusne terapije za hepatitis B ili C, pročitajte odgovarajuće informacije o lijeku i za te lijekove.

Triumeq sadrži lamivudin, koji djeluje protiv hepatitisa B. Abakavir i dolutegravir nemaju taj učinak. Zbog visokog rizika od razvoja rezistencije hepatitisa B, monoterapija lamivudinom obično se ne smatra prikladnim liječenjem za hepatitis B. Dakle, ako Triumeq uzimaju bolesnici s istodobnom infekcijom hepatitisom B, u načelu je potreban dodatan antivirusik. Potrebno je slijediti smjernice za liječenje.

Ako se u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B obustavi liječenje lijekom Triumeq, preporučuje se periodička kontrola i testova jetrene funkcije i biljega replikacije HBV-a jer prekid primjene lamivudina može dovesti do akutne egzacerbacije hepatitisa.

### Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su se reakcije obično javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii* (koja se često naziva PCP). Svaki upalni simptom potrebno je procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni

hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

U nekih bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C, u skladu sa sindromom imunološke rekonstitucije, primijećena su povišenja biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja dolutegravirom. U bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C preporučuje se praćenje biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije. (Vidjeti dio 'Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C' prethodno u ovome dijelu te dio 4.8).

#### Mitohondrijska disfunkcija nakon izloženosti *in utero*

Nukleozidni i nukleotidni analozi mogu u različitom stupnju utjecati na mitohondrijsku funkciju što je najizraženije prilikom primjene stavudina, didanozina i zidovudina. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske disfunkcije u HIV-negativne dojenčadi koja je bila izložena nukleozidnim analogima *in utero* i/ili nakon rođenja, što se pretežno odnosi na režime liječenja koji sadrže zidovudin. Glavne prijavljene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Te su reakcije obično bile prolazne. Rijetko su prijavljeni i neki neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzije, neuobičajeno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Ovi nalazi bi se trebali razmotriti za svako dijete koje je bilo izloženo nukleozidnim i nukleotidnim analogima *in utero*, a kod kojeg su prisutni teški klinički nalazi nepoznate etiologije, posebice neurološki nalazi. Ovi nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica radi sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

#### Kardiovaskularni događaji

Iako dostupni podaci iz kliničkih i opservacijskih ispitivanja s abakavirom pokazuju nedosljedne rezultate, nekoliko ispitivanja ukazuje na povećani rizik od kardiovaskularnih događaja (naročito infarkta miokarda) u bolesnika liječenih abakavirom. Stoga, kada se propisuje Triumeq, potrebno je poduzeti mjere kako bi se minimizirali svi čimbenici rizika na koje se može utjecati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Osim toga, kod liječenja bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja u odnosu na režim koji sadrži abakavir.

#### Osteonekroza

Iako se etiologija smatra višezročnom (uključujući primjenu kortikosteroida, bisfosfonata, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika dugotrajno izloženih kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika ako osjete bolove i probadanja u zglobovima, zglobnu ukočenost ili teškoće pri kretanjama.

#### Oportunističke infekcije

Bolesnike se mora upozoriti da Triumeq ili bilo koja druga antiretrovirusna terapija ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod pomnim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesti povezanih s HIV-om.

#### Rezistencija na lijek

Primjena lijeka Triumeq ne preporučuje se u bolesnika s rezistencijom na inhibitore integraze jer nema dovoljno podataka da bi se dale preporuke za doziranje dolutegravira u adolescenata, djece i dojenčadi s rezistencijom na inhibitore integraze.

## Interakcije s lijekovima

Preporučenu dozu dolutegravira treba prilagoditi kad se taj lijek primjenjuje istodobno s rifampicinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, gospinom travom, etravirinom (bez pojačanih inhibitora proteaze), efavirenzom, nevirapinom ili tipranavirom/ritonavirovom (vidjeti dio 4.5).

Triumeq se ne smije primjenjivati istodobno s antacidima koji sadrže polivalentne katione. Preporučuje se primijeniti Triumeq 2 sata prije ili 6 sati nakon primjene tih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Kad se uzima s hranom, uz Triumeq se mogu istodobno primijeniti nadomjesci ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. Ako se Triumeq uzima natašte, preporučuje se primijeniti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij 2 sata nakon ili 6 sati prije primjene lijeka Triumeq (vidjeti dio 4.5).

Dolutegravir je povećao koncentracije metformina. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira i metformina, da bi se održala kontrola glikemije (vidjeti dio 4.5). Metformin se izlučuje putem bubrega, stoga je važno nadzirati bubrežnu funkciju kada se istodobno primjenjuje s dolutegravirom. Ova kombinacija može povisiti rizik pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (stupanj 3a, klirens kreatinina [CrCl] 45– 59 ml/min) te se preporučuje oprezni pristup. Mora se razmotriti smanjenje doze metformina.

Ne preporučuje se kombinacija lamivudina i kladribina (vidjeti dio 4.5).

Triumeq se ne smije uzimati ni s jednim drugim lijekom koji sadrži dolutegravir, abakavir, lamivudin ili emtricitabin, osim u slučajevima kada je indicirana prilagodba doze dolutegravira zbog interakcija između lijekova (vidjeti dio 4.5).

## Pomoćne tvari

Triumeq sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Triumeq sadrži dolutegravir, abakavir i lamivudin, stoga su sve interakcije utvrđene za svaku od tih djelatnih tvari pojedinačno relevantne i za Triumeq. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između dolutegravira, abakavira i lamivudina.

#### Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dolutegravira, abakavira i lamivudina

Dolutegravir se uglavnom eliminira metabolizmom u kojem posreduje uridindifosfat glukuronoziltransferaza (UGT) 1A1. Dolutegravir je i supstrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoprotein (P-gp) te protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Istodobna primjena lijeka Triumeq i drugih lijekova koji inhibiraju UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i/ili P-gp stoga može povećati koncentracije dolutegravira u plazmi. Lijekovi koji induciraju navedene enzime ili prijenosnike mogu smanjiti koncentraciju dolutegravira u plazmi i tako oslabiti terapijski učinak dolutegravira (vidjeti Tablicu 3).

Određeni lijekovi antacidi smanjuju apsorpciju dolutegravira (vidjeti Tablicu 3).

Abakavir se metabolizira posredstvom UGT-a (UGT2B7) i alkohol-dehidrogenaze; istodobna primjena induktora (npr. rifampicina, karbamazepina i fenitoina) ili inhibitora (npr. valproatne kiseline) UGT enzima ili spojeva koji se eliminiraju posredstvom alkohol-dehidrogenaze može promijeniti izloženost abakaviru.

Lamivudin se izlučuje putem bubrega. U aktivnoj bubrežnoj sekreciji lamivudina u mokraću posreduju OCT 2 i prijenosnici za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 i MATE2-K). Pokazalo se da trimetoprim (inhibitor tih prijenosnika lijekova) povećava plazmatske koncentracije lamivudina, ali to povećanje nije bilo klinički značajno (vidjeti Tablicu 3). Dolutegravir je inhibitor OCT2 i MATE1; međutim, analiza podataka iz različitih ispitivanja pokazala je da su koncentracije lamivudina bile slične i uz istodobnu primjenu dolutegravira i bez njega, što ukazuje na to da dolutegravir ne utječe na izloženost lamivudinu *in vivo*. Lamivudin je i supstrat prijenosnika za unos tvari u jetru OCT1. Budući da izlučivanje putem jetre igra malu ulogu u klirensu lamivudina, nije vjerojatno da će interakcije s drugim lijekovima uzrokovane inhibicijom prijenosnika OCT1 biti klinički značajne.

Iako su abakavir i lamivudin supstrati za BCRP i P-gp *in vitro*, s obzirom na visoku apsolutnu bioraspoloživost abakavira i lamivudina (vidjeti dio 5.2) nije vjerojatno da će inhibitori tih efluksnih prijenosnika imati klinički značajnog učinka na koncentracije abakavira ili lamivudina.

#### Učinak dolutegravira, abakavira i lamivudina na farmakokinetiku drugih lijekova

*In vivo* dolutegravir nije utjecao na midazolam, probni supstrat za CYP3A4. Na temelju *in vivo* i/ili *in vitro* podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati glavnih enzima ili prijenosnika kao što su CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (za više informacija vidjeti dio 5.2).

Dolutegravir je *in vitro* inhibirao bubrežne prijenosnike OCT2 i MATE1. *In vivo* je u bolesnika primijećeno smanjenje klirensa kreatinina (udio koji se izlučuje ovisi o prijenosnicima OCT2 i MATE-1) za 10-14%. *In vivo* dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OCT2 i/ili MATE-1 (npr. fampridin [također poznat kao dalfampridin], metformin) (vidjeti Tablicu 3).

*In vitro* je dolutegravir inhibirao bubrežne prijenosnike za unos organskih aniona OAT1 i OAT3. S obzirom na nedostatak učinka na *in vivo* farmakokinetiku tenofovira, supstrata za OAT, inhibicija OAT1 *in vivo* nije vjerojatna. Inhibicija OAT3 nije ispitivana *in vivo*. Dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OAT3.

U ispitivanjima *in vitro* pokazalo se da abakavir može inhibirati CYP1A1 i da pokazuje ograničeni potencijal za inhibiciju metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4. Abakavir je bio inhibitor prijenosnika MATE1; kliničke posljedice nisu poznate.

*In vitro* je lamivudin bio inhibitor prijenosnika OCT1 i OCT2; kliničke posljedice nisu poznate.

Potvrđene i teorijske interakcije s odabranim antiretrovirusnim lijekovima i lijekovima koji nisu antiretroviroci navedene su u Tablici 3.

#### Tablica interakcija

Interakcije između dolutegravira, abakavira, lamivudina i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 3 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, stanje bez promjene kao “↔”, područje ispod krivulje koncentracija naspram vrijeme kao “AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao “C<sub>max</sub>”, koncentracija na kraju intervala doziranja kao “C<sub>t</sub>”). Tablica nije sveobuhvatna, ali je reprezentativna za ispitivane razrede.



Tablica 3: Interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>Antiretrovirusni lijekovi</b>		
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</i>		
etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  etravirin ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze smanjuje koncentraciju dolutegravira u plazmi. U bolesnika koji uzimaju etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze potrebno je prilagoditi preporučenu dozu dolutegravira.  <b>Djeca tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg:</b> Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).
lopinavir+ritonavir+etravirin/ dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  lopinavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
darunavir+ritonavir+etravirin/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  darunavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
efavirenz/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  efavirenz ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istodobne primjene efavirenza potrebno je prilagoditi preporučenu dozu dolutegravira.  <b>Djeca tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg:</b> Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).

nevirapin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (nije ispitivano, zbog indukcije se očekuje smanjenje izloženosti slično onome kod primjene efavirenza)	Istodobna primjena s nevirapinom nije ispitivana, ali bi zbog indukcije enzima mogla smanjiti koncentraciju dolutegravira u plazmi. Učinak nevirapina na izloženost dolutegraviru vjerojatno je sličan ili manji od učinka efavirenza. Kod istodobne primjene nevirapina potrebno je prilagoditi preporučenu dozu dolutegravira.  <b>Djeca tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg:</b> Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).
rilpivirin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% rilpivirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
tenofovir  emtricitabin, didanozin, stavudin, zidovudin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% tenofovir ↔  Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavati dozu kada se Triumeq primjenjuje u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.  Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Triumeq i lijekova koji sadrže emtricitabin jer su i lamivudin (sastojak lijeka Triumeq) i emtricitabin analozi citidina (tj. postoji rizik od unutarstaničnih interakcija (vidjeti dio 4.4)).
<i>Inhibitori proteaze</i>		
atazanavir/dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  atazanavir ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
atazanavir+ ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  atazanavir ↔ ritonavir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.

tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  tipranavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istodobne primjene tipranavira/ritonavira potrebno je prilagoditi preporučenu dozu dolutegravira.  <b>Djeca tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg:</b> Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).
fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  fosamprenavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir smanjuje koncentracije dolutegravira, ali temeljem ograničenih podataka iz ispitivanja faze III to nije smanjilo djelotvornost. Nije potrebno prilagođavati dozu.
lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↔ ↓ 6%  lopinavir ↔ ritonavir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lopinavir+ritonavir/ abakavir	abakavir AUC ↓ 32%	
darunavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  darunavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Ostali antivirotici</b>		
daklatazvir/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% daklatazvir ↔	Daklatazvir nije promijenio koncentraciju dolutegravira u plazmi u klinički značajnoj mjeri. Dolutegravir nije promijenio koncentraciju daklatazvira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu.

<b>Antiinfektivni lijekovi</b>		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir  trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jedanput na dan tijekom 5 dana/300 mg u jednokratnoj dozi)	Interakcija nije ispitivana.  lamivudin: AUC ↑43% C <sub>max</sub> ↑7%  trimetoprim: AUC ↔  sulfametoksazol: AUC ↔  (inhibicija prijenosnika organskih kationa)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Triumeq, osim ako bolesnik nema oštećenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).
<b>Antimikobakterijski lijekovi</b>		
rifampicin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istodobne primjene rifampicina potrebno je prilagoditi preporučenu dozu dolutegravira.  <b>Djeca tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg:</b> Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).
rifabutin	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Antikonvulzivi</b>		
karbamazepin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Kod istodobne primjene karbamazepina potrebno je prilagoditi preporučenu dozu dolutegravira.  <b>Djeca tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg:</b> Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).
fenobarbital/dolutegravir fenitoin/dolutegravir okskarbazepin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (nije ispitivano, očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom)	Kod istodobne primjene navedenih metaboličkih induktora potrebno je prilagoditi preporučenu dozu dolutegravira.  <b>Djeca tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg:</b> Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).
<b>Antihistaminici (antagonisti histaminskog H2-receptora)</b>		
ranitidin	Interakcija nije ispitivana.  Nije vjerojatna klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu.

cimetidin	Interakcija nije ispitivana.  Nije vjerojatna klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Citotoksici</b>		
kladribin/lamivudin	Interakcija nije ispitivana.  <i>In vitro</i> lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina, što za posljedicu može imati rizik od gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinirane primjene u kliničkom okruženju. Neki klinički nalazi također ukazuju na moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Triumeq i kladribina (vidjeti dio 4.4).
<b>Opioidi</b>		
metadon/abakavir (40 do 90 mg jedanput na dan tijekom 14 dana/600 mg u jednokratnoj dozi, a zatim 600 mg dvaput na dan tijekom 14 dana)	abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  metadon: CL/F ↑22%	U većine bolesnika vjerojatno neće biti potrebno prilagođavati dozu metadona; ponekad će možda biti potrebno ponovno titrirati dozu metadona.
<b>Retinoidi</b>		
retinoidni spojevi (npr. izotretinoin)	Interakcija nije ispitivana.  Moguća je interakcija zbog zajedničkog puta eliminacije posredstvom alkohol-dehidrogenaze (abakavir).	Nema dovoljno podataka da bi se dale preporuke za prilagođavanje doze.
<b>Razno</b>		
<i>Alkohol</i>		
etanol/dolutegravir etanol/lamivudin  etanol/abakavir (0,7 g/kg u jednokratnoj dozi/600 mg u jednokratnoj dozi)	Interakcija nije ispitivana (inhibicija alkohol-dehidrogenaze).  abakavir: AUC ↑ 41% etanol: AUC ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.

<i>Sorbitol</i>		
otopina sorbitola (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/lamivudin	Jednokratna doza oralne otopine lamivudina od 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Kada je moguće, izbjegavajte dugotrajnu istodobnu primjenu lijeka Triumeq i lijekova koji sadrže sorbitol ili neki drugi polialkohol ili monosaharidni alkohol s osmotskim djelovanjem (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje virusnog opterećenja HIV-1 u slučaju kada se dugotrajna istodobna primjena ne može izbjeći.
<i>Blokatori kalijevih kanala</i>		
fampridin (također poznat i kao dalfampridin)/dolutegravir	fampridin ↑	Istodobna primjena dolutegravira može uzrokovati napadaje zbog povećane koncentracije fampridina u plazmi inhibicijom prijenosnika OCT2; istodobna primjena nije proučavana. Istodobna primjena fampridina sa lijekom Triumeq je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antacidi i dodaci prehrani</i>		
antacidi koji sadrže magnezij/aluminij/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Antacide koji sadrže magnezij/aluminij treba uzimati s većim vremenskim odmakom u odnosu na primjenu lijeka Triumeq (najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Triumeq).
nadomjesci kalcija/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39%  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	- Kad se uzima s hranom, uz Triumeq se mogu istodobno primijeniti nadomjesci ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. - Ako se Triumeq uzima natašte, preporučuje se takve nadomjeske primijeniti najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije primjene lijeka Triumeq.  Navedena smanjenja izloženosti dolutegraviru opažena su kada su se dolutegravir i ti nadomjesci uzimali natašte. Kod primjene nakon obroka, hrana je utjecala na promjene izloženosti kad se dolutegravir primjenjivao zajedno s nadomjescima kalcija ili željeza, što je dovelo do izloženosti sličnoj onoj koja se postiže kod primjene dolutegravira natašte.
nadomjesci željeza/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56%  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	
multivitaminski pripravci (koji sadrže kalcij, željezo i magnezij)/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Kortikosteroidi</i>		
prednizon	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Nije potrebno prilagođavati dozu.

<i>Antidijabetici</i>		
metformin/dolutegravir	<p>metformin ↑ dolutegravir ↔</p> <p>Kad se istodobno primjenjuje s dolutegravikom 50 mg jedanput na dan: metformin AUC ↑ 79% C<sub>max</sub> ↑ 66%</p> <p>Kad se istodobno primjenjuje s dolutegravikom 50 mg dvaput na dan: metformin AUC ↑ 145 % C<sub>max</sub> ↑ 111%</p>	<p>Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira i metformina, kako bi se održala kontrola glikemije. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije mora se razmotriti prilagodba doze metformina kad se istodobno primjenjuje s dolutegravikom, zbog povišenog rizika pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije uslijed povišene koncentracije metformina (vidjeti dio 4.4).</p>
<i>Biljni lijekovi</i>		
gospina trava/dolutegravir	<p>dolutegravir ↓ (nije ispitivano, očekuje se smanjenje koncentracije zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se slično smanjenje izloženosti kao što je primijećeno s karbamazepinom)</p>	<p>Kod istodobne primjene gospine trave potrebno je prilagoditi preporučenu dozu dolutegravira.</p> <p><b>Djeca tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg:</b> Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).</p>
<i>Oralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) i norelgestromin (NGMN)/dolutegravir	<p>Učinci dolutegravira: EE ↔ AUC ↑ 3% C<sub>max</sub> ↓ 1%</p> <p>Učinci dolutegravira: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↓ 11%</p>	<p>Dolutegravir nije utjecao na farmakodinamiku luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) niti progesterona. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom Triumeq.</p>
<i>Antihipertenzivi</i>		
Riocigvat/Abakavir	<p>Riocigvat ↑</p> <p>Abakavir <i>in vitro</i> inhibira CYP1A1. Istodobna primjena jedne doze riocigvata (0,5 mg) u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju Triumeq dovela je do približno trostruko veće vrijednosti AUC<sub>(0-∞)</sub> riocigvata u odnosu na prethodno prijavljene vrijednosti AUC<sub>(0-∞)</sub> riocigvata u zdravih ispitanika.</p>	<p>Možda će biti potrebno smanjiti dozu riocigvata. Za preporuke o doziranju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat.</p>

## Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi potrebno je upozoriti na potencijalni rizik od defekata neuralne cijevi kod primjene dolutegravira (sastavnice lijeka Triumeq, vidjeti u nastavku) i na potrebu za primjenom učinkovitih kontracepcijskih mjera.

Ako žena planira trudnoću, potrebno je s njom razgovarati o koristima i rizicima nastavka liječenja lijekom Triumeq.

#### Trudnoća

Iskustvo iz ispitivanja u ljudi u kojem su se pratili ishodi poroda u Bocvani pokazuje malo povećanje stope defekata neuralne cijevi: 7 slučajeva kod 3591 poroda (0,19%; 95% CI: 0,09%; 0,40%) među majkama koje su se u vrijeme začeća liječile režimima koji su uključivali dolutegravir, u usporedbi s 21 slučajem kod 19 361 poroda (0,11%; 95% CI: 0,07%; 0,17%) među ženama koje su u vrijeme začeća bile izložene režimima koji nisu uključivali dolutegravir.

Incidencija defekata neuralne cijevi u općoj populaciji varira od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene djece (0,05 – 0,1 %). U većini se slučajeva defekti neuralne cijevi pojavljuju unutar prva četiri tjedna razvoja embrija nakon začeća (približno 6 tjedana nakon posljednje mjesečnice). Ako se tijekom liječenja lijekom Triumeq potvrdi da je bolesnica u prvom tromjesečju trudnoće, treba razgovarati s njom o koristima i rizicima nastavka liječenja lijekom Triumeq u odnosu na prelazak na drugi antiretrovirusni režim, uzimajući u obzir gestacijsku dob te kritično razdoblje razvoja defekata neuralne cijevi.

Analizirani podaci iz Registra trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima ne ukazuju na povećan rizik od značajnih urođenih mana u više od 600 žena izloženih dolutegraviru tijekom trudnoće, ali trenutno nisu dostatni da bi se na temelju njih donosili zaključci o riziku od defekata neuralne cijevi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u životinja nisu primijećeni štetni razvojni ishodi, uključujući defekte neuralne cijevi (vidjeti dio 5.3).

Više od 1000 ishoda trudnoća nakon izloženosti dolutegraviru tijekom drugog i trećeg tromjesečja ne ukazuje povećan rizik od fetalne/neonatalne toksičnosti. Triumeq se smije primjenjivati tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće samo kada očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dolutegravir prolazi kroz posteljicu u ljudi. U trudnica koje žive s HIV-om medijan koncentracije dolutegravira u pupčanoj vrpici fetusa bio je približno 1,3 puta veći od koncentracije u perifernoj plazmi majke.

Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad.

Velika količina podataka o primjeni lamivudina (više od 5200 ishoda nakon izloženosti u prvom tromjesečju) ne ukazuje na malformacijsku toksičnost. Umjerena količina podataka o primjeni abakavira (više od 1200 ishoda nakon izloženosti u prvom tromjesečju trudnoće) ne ukazuje na malformacijsku toksičnost.

Abakavir i lamivudin mogu inhibirati replikaciju stanične DNA, a abakavir se pokazao kancerogenim u životinjskim modelima (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.



### *Mitohondrijska disfunkcija*

Pokazalo se da nukleozidni i nukleotidni analozi uzrokuju različite stupnjeve mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo*. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske disfunkcije u HIV-negativne dojenčadi koja je bila izložena nukleozidnim analogima *in utero* i/ili nakon rođenja (vidjeti dio 4.4).

### Dojenje

Dolutegravir se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u malim količinama (utvrđen je medijan omjera koncentracije dolutegravira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi od 0,033). Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad/dojenčad.

Abakavir i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakorica. Abakavir se također izlučuje u majčino mlijeko u ljudi.

Na temelju više od 200 parova majka/dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije su vrlo niske (< 4% serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navršši 24 tjedna. Nisu dostupni podaci o sigurnosti lamivudina primijenjenog bebama mlađim od tri mjeseca.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

### Plodnost

Nema podataka o učincima dolutegravira, abakavira ili lamivudina na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da dolutegravir, abakavir ili lamivudin utječu na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Triumeq ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da je tijekom liječenja dolutegravirom prijavljena omaglica.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom dolutegravira i abakavira/lamivudina bile su mučnina (12%), nesаница (7%) omaglica (6%) i glavobolja (6%).

Mnoge nuspojave navedene u tablici u nastavku često se javljaju (mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, letargija, osip) u bolesnika s preosjetljivošću na abakavir. Stoga u bolesnika s bilo kojim od tih simptoma treba pažljivo procijeniti eventualnu prisutnost preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi multififormnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize kod kojih se nije mogla isključiti preosjetljivost na abakavir. U takvim slučajevima treba trajno obustaviti primjenu lijekova koji sadrže abakavir.

Najteža nuspojava povezana s liječenjem dolutegravirom i abakavirom/lamivudinom, primijećena u pojedinih bolesnika, bila je reakcija preosjetljivosti, koja je uključivala osip i teške učinke na jetru (vidjeti dio 4.4 i 'Opis odabranih nuspojave' u ovome dijelu).

## Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane sa sastavnicama lijeka Triumeq koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u Tablici 4 prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tablica 4: Tablični prikaz nuspojava povezanih s liječenjem kombinacijom dolutegravir + abakavir/lamivudin u analizi objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja faze IIB do faze IIIb ili nakon stavljanja u promet, te nuspojava na liječenje dolutegravir, abakavir i lamivudinom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet, kada su se primjenjivali s drugim antiretroviroticima.

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	
manje često:	neutropenija <sup>1</sup> , anemija <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>1</sup>
vrlo rijetko:	izolirana aplazija crvenih krvnih stanica <sup>1</sup>
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	
često:	preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
manje često:	sindrom imunološke rekonstitucije (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
često:	anoreksija <sup>1</sup>
manje često:	hipertrigliceridemija, hiperglikemija
vrlo rijetko:	laktacidoza <sup>1</sup>
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
vrlo često:	Nesаница
često:	neuobičajeni snovi, depresija, anksioznost <sup>1</sup> , noćne more, poremećaj spavanja
manje često:	suicidalne ideje ili pokušaj suicida (osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolesti u anamnezi), napadaj panike
rijetko:	izvršen suicid (osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolesti u anamnezi)
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
vrlo često:	Glavobolja
često:	omaglica, somnolencija, letargija <sup>1</sup>
vrlo rijetko:	periferna neuropatija <sup>1</sup> , parestezija <sup>1</sup>
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	
često:	kašalj <sup>1</sup> , nosni simptomi <sup>1</sup>
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
vrlo često:	mučnina, proljev

često:	povraćanje, flatulencija, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, gastroezofagealna refluksna bolest, dispepsija
rijetko:	pankreatitis <sup>1</sup>
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
često:	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST)
manje često:	Hepatitis
rijetko:	akutno zatajenje jetre <sup>1</sup> , povišene vrijednosti bilirubina <sup>2</sup>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
često:	osip, pruritus, alopecija <sup>1</sup>
vrlo rijetko:	multiformni eritem <sup>1</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>1</sup>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	
često:	artralgija <sup>1</sup> , mišićni poremećaji <sup>1</sup> (uključujući mijalgiju <sup>1</sup> )
rijetko:	rabdomioliza <sup>1</sup>
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
vrlo često:	umor
često:	astenija, vrućica <sup>1</sup> , malaksalost <sup>1</sup>
<i>Pretrage:</i>	
često:	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), povećanje tjelesne težine
rijetko:	povišene vrijednosti amilaze <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Ova nuspojava utvrđena je u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet dolutegravira, abakavira ili lamivudina kada su se primjenjivali s drugim antiretroviroticima ili nakon stavljanja u promet lijeka Triumeq. <sup>2</sup> u kombinaciji s povišenim vrijednostima transaminaza.	

### Opis odabranih nuspojava

#### *Reakcije preosjetljivosti*

I abakavir i dolutegravir povezuju se s rizikom od reakcija preosjetljivosti, koje su primijećene češće uz primjenu abakavira. Reakcije preosjetljivosti primijećene kod primjene svakog od tih lijekova zasebno (opisane u nastavku) dijele neke značajke, poput vrućice i/ili osipa praćenih drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Vrijeme do nastupa reakcija preosjetljivosti obično je iznosilo 10-14 dana i kod reakcija povezanih s abakavirom i kod onih povezanih s dolutegravirom, ali se reakcije na abakavir mogu javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Ako se klinički ne može isključiti reakcija preosjetljivosti, primjena lijeka Triumeq mora se bez odlaganja obustaviti te se više nikada ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Triumeq ili drugim lijekovima koji sadrže abakavir ili dolutegravir. Vidjeti dio 4.4 za dodatne informacije o zbrinjavanju bolesnika u slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti na Triumeq.

#### *Preosjetljivost na dolutegravir*

Simptomi su uključivali osip, opće simptome te ponekad poremećaj funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije.

### Preosjetljivost na abakavir

Znakovi i simptomi te reakcije preosjetljivosti navedeni su u nastavku, a utvrđeni su ili u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi i simptomi prijavljeni u najmanje 10% bolesnika s reakcijom preosjetljivosti otisnuti su masnim tiskom.

Gotovo svi bolesnici u kojih se razviju reakcije preosjetljivosti imat će vrućicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijski) kao dio sindroma, međutim reakcije su se javljale i bez osipa ili vrućice. Drugi glavni simptomi uključuju gastrointestinalne, respiratorne ili opće simptome poput letargije i malaksalosti.

<i>Koža</i>	<b>osip</b> (obično makulopapularni ili urtikarijski)
<i>Probavni sustav</i>	<b>mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu</b> , ulceracija u ustima
<i>Dišni sustav</i>	<b>dispneja, kašalj</b> , grlobolja, sindrom respiratornog distresa u odraslih, zatajenje disanja
<i>Razno</i>	<b>vrućica, letargija, malaksalost</b> , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Neurološki/psihijatrijski simptomi</i>	<b>glavobolja</b> , parestezija
<i>Hematološki simptomi</i>	limfopenija
<i>Jetra/gušterača</i>	<b>povišene razine jetrenih enzima</b> , hepatitis, zatajenje jetre
<i>Mišićno-koštani sustav</i>	<b>mialgija</b> , rijetko mioliza, artralgija, povišene razine kreatin fosfokinaze
<i>Mokraćni sustav</i>	povišene razine kreatinina, zatajenje bubrega

Simptomi povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom liječenja i mogu ugroziti život, a u rijetkim su slučajevima imali smrtni ishod.

Ponovno uvođenje abakavira nakon reakcije preosjetljivosti na abakavir dovodi do brzog povratka simptoma unutar nekoliko sati. Ta ponovna reakcija preosjetljivosti obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt. Slične su se reakcije javljale povremeno i nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su prije prekida liječenja abakavirom imali samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (vidjeti gore), a u vrlo su se rijetkim slučajevima takve reakcije pojavile i nakon ponovnog uvođenja terapije u bolesnika koji prethodno nisu imali simptome reakcija preosjetljivosti (tj. bolesnika za koje se prethodno smatralo da dobro podnose abakavir).

### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

### *Osteonekroza*

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općeprihvaćenim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost toga nije poznata (vidjeti dio 4.4).

### *Sindrom imunološke reaktivacije*

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis);

međutim, prijavljeno vrijeme do njihova nastupa je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara

Povećanja koncentracije kreatinina u serumu nastupila su u prvome tjednu liječenja dolutegravirom, nakon čega su vrijednosti bile stabilne do 96. tjedna. U ispitivanju SINGLE je nakon 96 tjedana liječenja primijećena srednja promjena od 12,6  $\mu\text{mol/l}$  u odnosu na početnu vrijednost. Spomenute promjene ne smatraju se klinički značajnima jer ne odražavaju promjenu u brzini glomerularne filtracije.

Tijekom terapije dolutegravirom prijavljena su i asimptomatska povećanja razine kreatin fosfokinaze, koja su se uglavnom povezivala s tjelovježbom.

#### Istodobna infekcija hepatitisom B ili C

U ispitivanja dolutegravira faze III mogli su biti uključeni bolesnici s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C, pod uvjetom da im nalazi pretraga biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije na početku ispitivanja nisu bili viši od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). Sveukupno je sigurnosni profil u bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C bio sličan onomu primijećenom u bolesnika koji nisu imali istodobnu infekciju hepatitisom B ili C, premda su u svim liječenim skupinama stope odstupanja u vrijednostima AST-a i ALT-a bile nešto više u podskupini bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom B i/ili C.

#### Pedijatrijska populacija

Nema podataka o učincima lijeka Triumeq na pedijatrijsku populaciju iz kliničkih ispitivanja. Zasebne sastavnice ispitivane su u dojenčadi, djece i adolescenata.

Dostupni podaci o dolutegraviru primijenjenom u kombinaciji s drugim antiretroviroticima za liječenje dojenčadi, djece i adolescenata nisu ukazali na dodatne sigurnosne probleme u odnosu na one primijećene u odrasloj populaciji.

Abakavir i lamivudin su ispitivani odvojeno kao pojedinačni pripravci, ali i kao dvojna osnovna nukleozidna terapija, u kombinaciji s antiretrovirusnom terapijom za liječenje pedijatrijskih bolesnika s HIV infekcijom, od kojih neki prethodno jesu primali antiretrovirotike, a neki nisu (dostupni su ograničeni podaci o primjeni abakavira i lamivudina u dojenčadi mlađe od tri mjeseca). Nisu primijećene dodatne vrste nuspojava u odnosu na one zabilježene u odrasloj populaciji.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Nakon akutnog predoziranja dolutegravirom, abakavirom ili lamivudinom nisu primijećeni nikakvi posebni simptomi ni znakovi, osim onih koji su navedeni kao nuspojave.

Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji. Nema specifičnog liječenja za predoziranje lijekom Triumeq. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor. Budući da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može liječiti kontinuiranom hemodijalizom, premda to nije ispitivano. Nije poznato može li se abakavir ukloniti peritonejskom

dijalizom ili hemodijalizom. Budući da se dolutegravir u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerovatno da će se značajno ukloniti dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sustavnu primjenu, antivirusni za liječenje HIV infekcije, kombinacije. ATK oznaka: J05AR13

#### Mehanizam djelovanja

Dolutegravir inhibira HIV integrazu vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Abakavir i lamivudin su snažni selektivni inhibitori HIV-1 i HIV-2. I abakavir i lamivudin se metaboliziraju sekvencijski posredstvom unutarstaničnih kinaza u odgovarajuće 5'-trifosfate, koji su aktivni spojevi s produljenim unutarstaničnim poluvijekom, što omogućuje doziranje jedanput na dan (vidjeti dio 5.2). Lamivudintrifosfat (analog za citidin) i karbovirtrifosfat (aktivni trifosfatni oblik abakavira, analog za gvanozin) su supstrati za reverznu transkriptazu HIV-a i njezini kompetitivni inhibitori. Međutim, glavno antivirusno djelovanje ostvaruju ubacivanjem monofosfatnog oblika u lanac virusne DNA, što dovodi do prekida tog lanca. Trifosfati abakavira i lamivudina pokazuju značajno manji afinitet za DNA polimeraze stanice domaćina.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Antivirusno djelovanje in vitro*

Pokazalo se da dolutegravir, abakavir i lamivudin inhibiraju replikaciju laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-a u nizu različitih vrsta stanica, uključujući transformirane stanične linije T-limfocita, stanične linije nastale od monocita/makrofaga te primarne kulture aktiviranih mononuklearnih stanica periferne krvi i monocita/makrofaga. Koncentracija djelatne tvari potrebna da bi se virusna replikacija smanjila za 50% ( $IC_{50}$  - pola maksimalne inhibicijske koncentracije) varirala je ovisno o vrsti virusa i stanice domaćina.

$IC_{50}$  za dolutegravir u različitim laboratorijskim sojevima na mononuklearnim stanicama periferne krvi iznosio je 0,5 nM, a na MT-4 stanicama kretao se u rasponu od 0,7-2 nM. Slične vrijednosti  $IC_{50}$  videne su i kod kliničkih izolata, bez većih razlika među podvrstama; na paleti od 24 izolata HIV-1 iz linija A, B, C, D, E, F i G te skupine O srednja vrijednost  $IC_{50}$  iznosila je 0,2 nM (raspon: 0,02-2,14). Srednja vrijednost  $IC_{50}$  za 3 izolata HIV-2 iznosila je 0,18 nM (raspon: 0,09-0,61).

Srednja vrijednost  $IC_{50}$  abakavira za laboratorijske sojeve HIV-1IIIIB i HIV-1HXB2 kretala se u rasponu od 1,4 do 5,8  $\mu$ M. Medijani ili srednje vrijednosti  $IC_{50}$  lamivudina za laboratorijske sojeve HIV-1 kretali su se u rasponu od 0,007 do 2,3  $\mu$ M. Srednja vrijednost  $IC_{50}$  za laboratorijske sojeve HIV-2 (LAV2 i EHO) kretala se u rasponu od 1,57 do 7,5  $\mu$ M za abakavir te od 0,16 do 0,51  $\mu$ M za lamivudin.

Vrijednosti  $IC_{50}$  abakavira za HIV-1 skupine M podvrsta (A-G), kretale su se u rasponu od 0,002 do 1,179  $\mu$ M, za skupinu O u rasponu od 0,022 do 1,21  $\mu$ M, a za izolate HIV-2 u rasponu od 0,024 do 0,49  $\mu$ M. Vrijednosti  $IC_{50}$  lamivudina za HIV-1 podvrste (A-G) kretale su se u rasponu od 0,001 do 0,170  $\mu$ M, za skupinu O u rasponu od 0,030 do 0,160  $\mu$ M, a za izolate HIV-2 u rasponu od 0,002 do 0,120  $\mu$ M u mononuklearnim stanicama periferne krvi.

Izolati HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; i podvrsta C ili CRF\_AC, n=13) prikupljeni u 37 neliječenih bolesnika u Africi i Aziji bili su osjetljivi na abakavir (promjena  $IC_{50} < 2,5$  puta) i

lamivudin (promjena  $IC_{50} < 3,0$  puta), osim dvaju izolata CRF02\_AG kod kojih se vrijednost za abakavir promijenila 2,9 i 3,4 puta. Izolati skupine O prikupljeni u bolesnika koji nisu liječeni antiviroticima pokazali su se visoko osjetljivima na djelovanje lamivudina.

U staničnoj je kulturi antivirusno djelovanje kombinacije abakavira i lamivudina protiv izolata koji nisu pripadali podvrsti B i izolata HIV-2 bilo ekvivalentno antivirusnom djelovanju protiv izolata podskupine B.

#### *Antivirusno djelovanje u kombinaciji s drugim antiviroticima*

Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* kod primjene dolutegravira i drugih antivirotika (ispitivani lijekovi: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir i raltegravir). Osim toga, ribavirin nije primjetno utjecao na djelovanje dolutegravira.

Nije primijećen antagonistički učinak na antivirusno djelovanje abakavira u staničnoj kulturi kada se on primjenjivao u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzna transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom, zalcitabinom ili zidovudinom, nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ili inhibitorom proteaze (IP) amprenavirom.

Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* kod primjene lamivudina i drugih antiretrovirotika (ispitivani lijekovi: abakavir, didanozin, nevirapin, zalcitabin i zidovudin).

#### *Utjecaj ljudskog seruma*

U 100%-tnom ljudskom serumu srednja vrijednost promjene aktivnosti dolutegravira iznosila je 75 puta, što je za posljedicu imalo vrijednost  $IC_{90}$  prilagođenu za proteine od 0,064  $\mu\text{g/ml}$ . Ispitivanja vezivanja za proteine u plazmi *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama tek malo do umjereno (~49%) vezuje za proteine u plazmi ljudi. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u cijelom rasponu terapijskih doza te se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi (manje od 36%).

## Rezistencija

#### *Rezistencija in vitro: (dolutegravir)*

Za ispitivanje razvoja rezistencije *in vitro* koristi se metoda serijske pasaže. Pri korištenju laboratorijskog soja HIVIII za vrijeme pasaže tijekom 112 dana, odabrane mutacije pojavljivale su se polako, sa supstitucijama na položajima S153Y i F. Spomenute mutacije nisu izdvojene u bolesnika koji su liječeni dolutegravirom u kliničkim ispitivanjima. Kada se koristio soj NL432, odabrane su mutacije E92Q (vrijednost promjene 3) i G193E (vrijednost promjene 3). Te su mutacije izdvojene u bolesnika s već postojećom rezistencijom na raltegravir koji su liječeni dolutegravirom (navodi se kao sekundarna mutacija dolutegravira).

U daljnjim selekcijskim pokusima na kliničkim izolatima podvrste B, mutacija R263K primijećena je kod svih pet izolata (od 20. tjedna nadalje). U izolatima podvrste C (n=2) i A/G (n=2), supstitucija R263 na integrasi izdvojena je u jednom izolatu, a supstitucija G118R u dvama izolatima. U kliničkom je programu mutacija R263K prijavljena u dva bolesnika s podvrstom B i podvrstom C koji su prethodno primali antiretrovirolike, ali ne i inhibitore integraze, no ona nije utjecala na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Mutacija G118R smanjuje osjetljivost izolata s ciljanom mutagenezom (engl. *site directed mutants*) na dolutegravir (vrijednost promjene 10), ali nije pronađena u bolesnika koji su primali dolutegravir u programu faze III.

Kao pojedinačne mutacije, primarne mutacije raltegravira/elvitegravira (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) ne utječu na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Kada se u pokusima na izolatima s ciljanom mutagenezom primarnim mutacijama (osim Q148) dodaju mutacije navedene kao sekundarne mutacije povezane s inhibitorima integraze (raltegravirom/elvitegravirom), osjetljivost na dolutegravir ostaje na istoj ili sličnoj razini kao osjetljivost virusa divljeg tipa. Kod virusa s mutacijom

Q148 primijećen je porast vrijednosti promjene za dolutegravir kako raste broj sekundarnih mutacija. Učinak mutacija Q148 (H/R/K) bio je u skladu i s pokusima pasaže *in vitro* na izolatima s ciljanom mutagenezom. U serijskoj pasaži s izolatima na bazi soja NL432 s ciljanom mutagenezom na N155H ili E92Q, nije primijećena daljnja selekcija rezistencije (vrijednost promjene od približno 1 ostala je nepromijenjena). Nasuprot tome, ako je pasaža započela s mutantima koji su imali mutaciju Q148H (vrijednost promjene 1), akumulirao se niz različitih sekundarnih mutacija povezanih s primjenom raltegravira, što je za posljedicu imalo porast vrijednosti promjene na >10.

Klinički značajna fenotipska granična vrijednost (vrijednost promjene u odnosu na virus divljeg tipa) nije utvrđena; genotipska rezistencija bila je bolji pretkazatelj ishoda.

Osjetljivost na dolutegravir analizirana je u 705 izolata rezistentnih na raltegravir prikupljenih u bolesnika koji su prethodno primali raltegravir. Vrijednost promjene osjetljivosti za dolutegravir iznosila je <10 puta u 94% od 705 kliničkih izolata.

#### *Rezistencija in vivo: (dolutegravir)*

U prethodno neliječenih bolesnika koji su u ispitivanjima faze IIb i faze III primali dolutegravir + 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) nije primijećen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze niti na skupinu NRTI-ja (n=876, praćenje u trajanju od 48-96 tjedana).

U bolesnika koji su neuspješno odgovorili na prethodne terapije, ali nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze (ispitivanje SAILING), supstitucije uzrokovane inhibitorom integraze primijećene su u 4/354 bolesnika (praćenje od 48 tjedana) liječenih dolutegravir, koji se primjenjivao u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača. Od ta četiri ispitanika, dva su imala jedinstvenu supstituciju R263K na integrazi uz najvišu vrijednost promjene 1,93, jedan je imao polimorfnu supstituciju V151V/I na integrazi uz najvišu vrijednost promjene 0,92, a jedan je ispitanik imao otprije postojeće mutacije integraze te se pretpostavlja da je prethodno primao inhibitore integraze ili da je prijenosom bio zaražen virusom rezistentnim na inhibitore integraze. Mutacija R263K također je bila izdvojena *in vitro* (vidjeti gore).

#### *Rezistencija in vitro i in vivo: (abakavir and lamivudin)*

Izolati HIV-1 rezistentni na abakavir izdvojeni su *in vitro* i *in vivo*, a povezuju se sa specifičnim genotipskim promjenama regije kodona reverzne transkriptaze (RT) (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115). Tijekom izdvajanja abakavir *in vitro* prvo je nastupila mutacija M184V i rezultirala približno dvostrukim povećanjem IC<sub>50</sub>, što je ispod kliničke granične vrijednosti promjene za abakavir od 4,5. Daljnja pasaža uz povećanje koncentracija lijeka dovela je do izdvajanja dvostrukih mutanata RT-a 65R/184V i 74V/184V ili trostrukog mutanta RT-a 74V/115Y/184V. Dvije mutacije dovele su do promjene osjetljivosti na abakavir za 7-8 puta, dok je za promjenu osjetljivosti za više od 8 puta bila je potrebna kombinacija triju mutacija.

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje razvoj promjene na aminokiselini M184I ili M184V u blizini aktivnog mjesta virusne reverzne transkriptaze. Ta se varijanta pojavljuje i *in vitro* i u bolesnika s HIV-1 infekcijom liječenih antiretrovirusnom terapijom koja sadrži lamivudin. Mutanti M184V pokazuju uvelike smanjenu osjetljivost na lamivudin i smanjenu sposobnost virusne replikacije *in vitro*. M184V se povezuje s približno dvostrukim povećanjem rezistencije na abakavir, ali ne uzrokuje kliničku rezistenciju na abakavir.

Izolati rezistentni na abakavir mogu pokazivati i smanjenu osjetljivost na lamivudin. Kombinacija abakavir/lamivudin pokazala je smanjenu osjetljivost na viruse sa supstitucijama K65R, koji mogu ili ne moraju imati supstituciju M184V/I, te na viruse sa supstitucijom L74V i M184V/I.

Nije vjerojatna križna rezistencija između dolutegravira ili abakavira ili lamivudina i antiretrovirotika iz drugih skupina, npr. IP-a ili NNRTI-ja.



## Učinci na elektrokardiogram

Nisu primijećeni značajni učinci na QTc interval pri primjeni doza dolutegravira približno trostruko većih od kliničkih doza. Nisu provedena slična ispitivanja s abakavirom ni lamivudinom.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Triumeq u bolesnika s HIV infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni temelji se na analizi podataka prikupljenih u više ispitivanja. Analize su obuhvatile dva randomizirana, međunarodna, dvostruko slijepa aktivno kontrolirana ispitivanja - SINGLE (ING114467) i SPRING-2 (ING113086), međunarodno, otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje FLAMINGO (ING114915) te randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti ARIA (ING117172).

Ispitivanje STRIVING (201147) bilo je randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti uz prebacivanje na drugu terapiju, provedeno u ispitanika s virusnom supresijom koji u anamnezi nisu imali dokumentiranu rezistenciju ni na koji razred lijekova.

U ispitivanju SINGLE, 833 bolesnika liječena su ili dolutegravirom u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg jedanput na dan u kombinaciji s fiksnom dozom abakavira-lamivudina (DTG + ABC/3TC) ili fiksnom dozom efavirena-tenofovira-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Na početku ispitivanja medijan dobi bolesnika iznosio je 35 godina, 16% bolesnika bile su žene, 32% bolesnika nisu bili bijelci, 7% bolesnika imalo je istodobnu infekciju hepatitisom C, a 4% bolesnika imalo je HIV infekciju kategorije C prema CDC klasifikaciji; ove značajke bile su slične u obje liječene skupine. Ishodi nakon 48 tjedana (uključujući ishode prema ključnim kovarijantama s početka ispitivanja) prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Virološki ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanju SINGLE nakon 48 tjedana (*snapshot* algoritam)

	48 tjedana	
	DTG 50 mg + ABC/3TC jedanput na dan N=414	EFV/TDF/FTC jedanput na dan N=419
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopija/ml</b>	88%	81%
<b>Razlika između liječenja*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%; 12,3%)	
<b>Izostanak virološkog odgovora†</b>	5%	6%
<b>Nema viroloških podataka unutar 48 tjedana</b>	7%	13%
<u>Razlozi</u>		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti‡	2%	10%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga§	5%	3%
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	0	<1%

HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema početnim kovarijantama		
Virusno opterećenje u plazmi na početku liječenja (kopija/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ na početku liječenja (stanice/mm <sup>3</sup> )		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 do <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Spol		
muškarci	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
žene	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasa		
bijelci	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afroamerikanci/afričko podrijetlo/ostalo	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Dob (godine)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.  † Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. tjedna zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s ≥ 50 kopija unutar 48 tjedana.  ‡ Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do analize nakon 48 tjedana ako zbog toga nisu bili dostupni virološki podaci o liječenju tijekom razdoblja koje je obuhvaćeno analizom.  § Uključuje razloge poput povlačenja pristanka, gubitka iz praćenja, preseljenja, odstupanja od protokola.  Napomene: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg u obliku kombinacije fiksnih doza Kivexa/Epzicom.  EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg, emtricitabin 200 mg u obliku kombinacije fiksnih doza Atripla.</p>		

U primarnoj analizi 48 tjedana liječenja, udio bolesnika s virološkom supresijom u skupini liječenoj kombinacijom dolutegravir + ABC/3TC bio je superioran u odnosu na skupinu koja je primala EFV/TDF/FTC ( $p=0,003$ ), a ista razlika između liječenja primijećena je i među ispitanicima grupiranim prema početnoj razini HIV RNA (< ili > 100 000 kopija/ml). Medijan vremena do virusne supresije bio je kraći u skupini koja je primala ABC/3TC + DTG (28 naspram 84 dana,  $p<0,0001$ ). Prilagođena srednja vrijednost promjene broja CD4+ T-stanica u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 267 stanica naspram 208 stanica/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ). I analiza vremena do virusne progresije i analiza promjene od početne vrijednosti bile su unaprijed određene i prilagođene za multiplacitet. Nakon 96 tjedana odgovor je postiglo 80% naspram 72% bolesnika. Razlika u ishodu ostala je statistički značajna ( $p=0,006$ ). Statistički veći odgovori na DTG+ABC/3TC posljedica su veće stope povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojave u skupini liječenoj kombinacijom EFV/TDF/FTC, neovisno o stratumu virusnog opterećenja. Ukupne razlike između liječenja u 96. tjednu odnose se na bolesnike s visokim i niskim virusnim opterećenjem na početku ispitivanja. U 144. tjednu otvorene faze ispitivanja SINGLE, virološka supresija bila je održana, DTG + ABC/3TC skupina (71%) bila je superiorna u odnosu na EFV/TDF/FTC skupinu (63%), razlika između liječenja bila je 8,3% (2,0; 14,6).

U ispitivanju SPRING-2, 822 bolesnika liječena su ili dolutegravirom u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg jedanput na dan ili raltegravirom u dozi od 400 mg dvaput na dan (slijepo liječenje); oba su se lijeka primjenjivala u kombinaciji s fiksnom dozom ABC/3TC (približno 40%) ili TDF/FTC

(približno 60%), koja se davala otvoreno. Početne demografske značajke i ishodi sažeto su prikazani u Tablici 6. Dolutegravir je bio neinferioran u odnosu na raltegravir, uključujući i u podskupini bolesnika koji su primali abakavir/lamivudin kao osnovno liječenje.

Tablica 6: Demografske značajke i virološki ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanju SPRING-2 (*snapshot* algoritam)

	<b>DTG 50 mg jedanput na dan + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg dvaput na dan + 2 NRTI N=411</b>
<b>Demografske značajke</b>		
medijan dobi (godine)	37	35
žene	15%	14%
ispitanici koji nisu bijelci	16%	14%
hepatitis B i/ili C	13%	11%
kategorija C prema CDC klasifikaciji	2%	2%
osnovno liječenje kombinacijom ABC/3TC	41%	40%
<b>Rezultati za djelotvornost nakon 48 tjedana</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	88%	85%
Razlika između liječenja*	2,5% (95% CI: -2,2%; 7,1%)	
Izostanak virološkog odgovora†	5%	8%
Nema viroloških podataka unutar 48 tjedana	7%	7%
<b>Razlozi</b>		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti‡	2%	1%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga§	5%	6%
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u bolesnika koji primaju ABC/3TC	86%	87%
<b>Rezultati za djelotvornost nakon 96 tjedana</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	81%	76%
Razlika između liječenja*	4,5% (95% CI: -1,1%; 10,0%)	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u bolesnika koji primaju ABC/3TC	74%	76%
* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije.		
† Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. tjedna zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s $\geq 50$ kopija unutar 48 tjedana.		
‡ Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do analize nakon 48 tjedana ako zbog toga nisu bili dostupni virološki podaci o liječenju tijekom razdoblja koje je obuhvaćeno analizom.		
§ Uključuje razloge poput odstupanja od protokola, gubitka iz praćenja i povlačenja pristanka.		
Napomene: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

U ispitivanju FLAMINGO, 485 bolesnika liječeno je ili dolutegravirom u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg jedanput na dan ili darunavirom/ritonavirovom (DRV/r) u dozi od 800 mg/100 mg jedanput na dan; oba su se režima primjenjivala u kombinaciji s ABC/3TC (približno 33%) ili TDF/FTC (približno 67%). Sve su se terapije primjenjivale otvoreno. Glavne demografske značajke i ishodi sažeto su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7: Demografske značajke i virološki ishodi u 48. tjednu randomiziranog liječenja u ispitivanju FLAMINGO (*snapshot* algoritam)

	<b>DTG 50 mg jedanput na dan + 2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg jedanput na dan + 2 NRTI  N=242</b>
<b>Demografske značajke</b>		
medijan dobi (godine)	34	34
žene	13%	17%
ispitanici koji nisu bijelci	28%	27%
hepatitis B i/ili C	11%	8%
kategorija C prema CDC klasifikaciji	4%	2%
osnovno liječenje kombinacijom ABC/3TC	33%	33%
<b>Rezultati za djelotvornost nakon 48 tjedana</b>		
HIV-1 RNA <50 kopija/ml	90%	83%
Razlika između liječenja*	7,1% (95% CI: 0,9%; 13,2%)	
Izostanak virološkog odgovora†	6%	7%
Nema viroloških podataka unutar 48 tjedana	4%	10%
<u>Razlozi</u>		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti‡	1%	4%
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga§	2%	5%
Nema podataka za željeno razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 kopija/ml u bolesnika koji primaju ABC/3TC	90%	85%
Medijan vremena do virusne supresije**	28 dana	85 dana
* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije, p=0,025. † Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje prije 48. tjedna zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti te ispitanike s $\geq 50$ kopija unutar 48 tjedana. ‡ Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do analize nakon 48 tjedana ako zbog toga nisu bili dostupni virološki podaci o liječenju tijekom razdoblja koje je obuhvaćeno analizom. § Uključuje razloge poput povlačenja pristanka, gubitka iz praćenja, odstupanja od protokola. ** p<0,001. Napomene: DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

U 96. tjednu, virološka supresija u dolutegravir skupini (80%) bila je superiorna u odnosu na DRV/r skupinu (68 %) (prilagođena razlika između liječenja [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]). Stope odgovora na liječenje u 96. tjednu bile su 82% za DTG+ABC/3TC i 75% za DRV/r+ABC/3TC.

U ispitivanju ARIA (ING117172), randomiziranom, otvorenom, aktivno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju neinferiornosti s paralelnim skupinama, 499 odraslih žena s HIV-1 infekcijom koje prethodno nisu primale antiretrovirusnu terapiju bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za primanje fiksne kombinacije DTG/ABC/3TC u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg/600 mg/300 mg ili za primanje atazanavira u dozi od 300 mg plus ritonavira u dozi od 100 mg plus fiksne kombinacije tenofovidizoproksila/emtricitabina u dozi od 245 mg/200 mg (ATV+RTV+ fiksna kombinacija TDF/FTC); svi ti lijekovi primjenjivali su se jedanput na dan.

Tablica 8: Demografske značajke i virološki ishodi u 48. tjednu randomiziranog liječenja u ispitivanju ARIA (*snapshot* algoritam)

	<b>Fiksna kombinacija DTG/ABC/3TC N=248</b>	<b>ATV + RTV + fiksna kombinacija TDF/FTC N=247</b>
<b>Demografske značajke</b>		
medijan dobi (godine)	37	37
žene	100%	100%
ispitanici koji nisu bijelci	54%	57%
hepatitis B i/ili C	6%	9%
kategorija C prema CDC klasifikaciji	4%	4%
<b>Rezultati za djelotvornost nakon 48 tjedana</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	82%	71%
Razlika između liječenja	10,5 (3,1% – 17,8%) [p=0,005].	
Virološki neuspjeh	6%	14%
<u>Razlozi</u>		
Podaci unutar promatranog razdoblja nisu bili ispod granične vrijednosti od 50 kopija/ml	2%	6%
Prekid liječenja zbog nedostatka djelotvornosti	2%	< 1%
Prekid liječenja zbog drugih razloga dok razina nije bila ispod granične vrijednosti	3%	7%
Nema viroloških podataka	12%	15%
Prekid liječenja zbog nuspojave ili smrti	4%	7%
Prekid liječenja zbog drugih razloga	6%	6%
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	2%	2%
HIV-1 – virus humane imunodeficijencije tipa 1 DTG/ABC/3TC – dolutegravir/abakavir/lamivudin ATV+RTV+TDF/FTC –atazanavir plus ritonavir plus tenofoviridizoproksil/emtricitabin		

STRIIVING (201147) je 48-tjedno randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti provedeno u bolesnika koji prethodno nisu imali neuspješan odgovor na liječenje niti dokumentiranu rezistenciju na bilo koji razred lijekova. Ispitanici s virusnom supresijom (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bili su randomizirani (1:1) za nastavak dotadašnje antiretrovirusne terapije (2 NRTI-ja plus IP, NNRTI ili inhibitor integraze [INI]) ili za prelazak na fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC u obliku filmom obloženih tableta jedanput na dan (rani prelazak). Jedan od glavnih isključnih kriterija bila je istodobna infekcija virusom hepatitis B. Bolesnici su uglavnom bili bijelci (66%) ili crnci (28%) muškog spola (87%). Glavni prethodni putovi prijenosa bili su homoseksualni (73%) ili heteroseksualni (29%) kontakt. Udio bolesnika s pozitivnim serološkim nalazom na HCV iznosio je 7%. Medijan vremena od početka antiretrovirusne terapije iznosio je 4,5 godine.

Tablica 9: Ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanju STRIIVING (*snapshot* algoritam)

<b>Ishodi ispitivanja (plazmatski HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml) u 24. tjednu i 48. tjednu – analiza podataka prikupljenih pri samo jednom posjetu (engl. <i>snapshot analysis</i>) (ITT-E populacija)</b>				
	<b>Fiksna kombinacija ABC/DTG/3TC N=275 n (%)</b>	<b>Trenutna antiretrovirusna terapija N=278 n (%)</b>	<b>Rani prelazak na fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC N=275 n (%)</b>	<b>Kasni prelazak na fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC N=244 n (%)</b>
<b>Razdoblje za ishod</b>	<b>1. dan – 24. tjedan</b>	<b>1. dan – 24. tjedan</b>	<b>1. dan – 48. tjedan</b>	<b>24. tjedan – 48. tjedan</b>
<b>Virološki uspjeh</b>	85%	88%	83%	92%
<b>Virološki neuspjeh</b>	1%	1%	< 1%	1%
<u>Razlozi</u>				
Podaci unutar promatranog razdoblja nisu bili ispod granične vrijednosti	1%	1%	< 1%	1%
<b>Nema viroloških podataka</b>	14%	10%	17%	7%
Prekid liječenja zbog nuspojave ili smrti	4%	0%	4%	2%
Prekid liječenja zbog drugih razloga	9%	10%	12%	3%
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	1%	< 1%	2%	2%
ABC/DTG/3TC = abakavir/dolutegravir/lamivudin; HIV-1 = virus humane imunodeficijencije tipa 1; ITT-E ( <i>intent-to-treat exposed</i> ) = populacija predviđena za liječenje izložena lijeku.				

Virusna supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 24. tjednu u skupini koja je primala fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC (85%) bila je neinferiorna onoj u skupinama koje su nastavile primati dotadašnju antiretrovirusnu terapiju (88%). Prilagođena razlika u udjelu i 95% CI (ABC/DTG/3TC naspram dotadašnje antiretrovirusne terapije) iznosili su 3,4% odnosno 95% CI: (-9,1; 2,4). Nakon 24 tjedna, svi preostali ispitanici prešli su na fiksnu kombinaciju ABC/DTG/3TC (kasni prelazak). Virusna supresija u 48. tjednu održala se na sličnoj razini i u skupini koja je rano prešla na fiksnu kombinaciju i u onoj koja prešla kasnije.

De novo rezistencija u bolesnika s neuspješnim odgovorom na liječenje u ispitivanjima SINGLE, SPRING-2 i FLAMINGO

Nije primijećena *de novo* rezistencija na skupinu inhibitora integraze niti na skupinu NRTI-ja niti u jednog bolesnika liječenog kombinacijom dolutegravir + abakavir/lamivudin u trima spomenutim ispitivanjima.

Za usporedbe je lijekove tipična rezistencija primijećena kod primjene kombinacije TDF/FTC/EFV (SINGLE; šest s rezistencijom na NNRTI i jedan sa značajnom rezistencijom na NRTI) te kod kombinacije 2 NRTI-ja + raltegravir (SPRING-2; četiri sa značajnom rezistencijom na NRTI i jedan s rezistencijom na raltegravir), dok *de novo* rezistencija nije otkrivena u bolesnika liječenih kombinacijom 2 NRTI-ja + DRV/RTV (FLAMINGO).

## Pedijatrijska populacija

U 48-tjednom multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze I/II koje je u tijeku (IMPAACT P1093/ING112578) farmakokinetički parametri, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost dolutegravira ocjenjivali su se u kombiniranim režimima liječenja u dojenčadi, djece i adolescenata s HIV-1 infekcijom u dobi od  $\geq 4$  tjedna do  $< 18$  godina, od kojih je većina bila prethodno liječena.

Dolutegravir u kombinaciji s drugim antiretroviroticima ocjenjivao se u prethodno neliječenih ili prethodno liječenih ispitanika s HIV-1 infekcijom u dobi od najmanje 4 tjedna do 18 godina, koji prethodno nisu primali inhibitore prijenosa lanca integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), u otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju radi utvrđivanja doze, pod nazivom IMPAACT P1093, koje je još u tijeku. Ispitanici su bili stratificirani prema dobi, pa su tako oni u dobi od 12 do manje od 18 godina bili uključeni u kohortu I, a oni u dobi od 6 do manje od 12 godina u kohortu IIA. U objema je kohortama 67% (16/24) ispitanika koji su primali preporučenu dozu (određenu na temelju tjelesne težine i dobi) postiglo razinu HIV-1 RNA od  $< 50$  kopija/ml u 48. tjednu (*snapshot* algoritam).

Abakavir i lamivudin jedanput na dan u kombinaciji s trećim antiretrovirotikom ocjenjivali su se u randomiziranom, multicentričnom ispitivanju (ARROW) u prethodno neliječenih ispitanika s HIV-1 infekcijom. Ispitanici randomizirani za primjenu jedanput na dan ( $n = 331$ ) koji su težili najmanje 25 kg primali su abakavir u dozi od 600 mg i lamivudin u dozi od 300 mg, bilo kao zasebne lijekove ili kao kombinaciju fiksnih doza. U 96. tjednu 69% ispitanika koji su primali abakavir i lamivudin jedanput na dan u kombinaciji s trećim antiretrovirotikom postiglo je razinu HIV-1 RNA od  $< 80$  kopija/ml.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Pokazalo se da je Triumeq filmom obložena tableta bioekvivalentna filmom obloženoj tableti koja sadrži dolutegravir kao jedinu djelatnu tvar i tableti s kombinacijom fiksnih doza abakavira/lamivudina (ABC/3TC) primijenjenima odvojeno. To je dokazano u dvosmjernom ukriženom ispitivanju bioekvivalentnosti jednokratne doze lijeka Triumeq (natašte) naspram 1 tablete dolutegravira od 50 mg u kombinaciji s 1 tabletom 600 mg abakavira/ 300 mg lamivudina (natašte) u zdravih ispitanika ( $n=66$ ).

Relativna bioraspoloživost abakavira i lamivudina primijenjenih u obliku tablete za oralnu suspenziju usporediva je s onom kod primjene filmom obloženih tableta. Relativna bioraspoloživost dolutegravira primijenjenog u obliku tablete za oralnu suspenziju približno je 1,7 puta veća u odnosu na filmom obložene tablete. Stoga Triumeq tablete za oralnu suspenziju nisu izravno međusobno zamjenjive s Triumeq filmom obloženim tabletama (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetičke značajke dolutegravira, lamivudina i abakavira opisane su u nastavku.

### Apsorpcija

Dolutegravir, abakavir i lamivudin se nakon peroralne primjene brzo apsorbiraju. Apsolutna bioraspoloživost dolutegravira nije ustanovljena. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog abakavira u odraslih osoba iznosi 83%, a lamivudina 80-85%. Srednja vrijednost vremena do postizanja maksimalnih koncentracija u serumu ( $t_{max}$ ) iznosi približno 2 do 3 sata (nakon primjene lijeka u obliku tablete) za dolutegravir, 1,5 sati za abakavir te 1,0 sati za lamivudin.

Izloženost dolutegraviru načelno je bila slična između zdravih ispitanika i ispitanika s HIV-1 infekcijom. Nakon primjene 50 mg dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta jedanput na dan u odraslih ispitanika s HIV-1 infekcijom, farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže (geometrijska srednja vrijednost [%CV]) utvrđeni na temelju populacijske farmakokinetičke analize bili su sljedeći:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  i  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Nakon jednokratne doze abakavira od 600 mg, srednja vrijednost (CV)  $C_{max}$  iznosi 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%),

a srednja vrijednost (CV)  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). Nakon peroralne primjene višekratnih doza lamivudina od 300 mg jedanput na dan tijekom sedam dana, srednja vrijednost (CV)  $C_{\text{max}}$  u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%), a srednja vrijednost (CV)  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Učinak obroka s visokim udjelom masnoća na Triumeq tablete za oralnu suspenziju ocjenjivao se u ukriženom ispitivanju jednokratne doze s dvjema kohortama. Nakon primjene Triumeq tableta za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom masnoća smanjio se plazmatski  $C_{\text{max}}$  dolutegravira (29%), abakavira (55%) i lamivudina (36%). Hrana nije utjecala na AUC nijedne od 3 sastavnice lijeka. Ti rezultati pokazuju da se Triumeq filmom obložene tablete mogu uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Prividni volumen distribucije dolutegravira (nakon peroralne primjene lijeka u obliku suspenzije,  $V_d/F$ ) procjenjuje se na 12,5 l. U ispitivanjima intravenske primjene abakavira i lamivudina utvrđeno je da srednja vrijednost prividnog volumena distribucije iznosi 0,8 l/kg odnosno 1,3 l/kg.

Podaci *in vitro* pokazuju da se dolutegravir u visokom stupnju (> 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Vežanje dolutegravira za proteine u plazmi neovisno je o koncentraciji dolutegravira. Ukupni omjeri koncentracije radioaktivnosti povezane s lijekom u krvi i plazmi u prosjeku su se kretali između 0,441 i 0,535, što ukazuje na minimalnu povezanost radioaktivnosti s krvnim stanicama. Udio nevezanog dolutegravira u plazmi povećava se pri niskim razinama albumina u serumu (< 35 g/l), što je primijećeno u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ispitivanja vezivanja za proteine u plazmi *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama tek malo do umjereno vezuje za proteine u plazmi ljudi (~49%). Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza te se u ograničenoj mjeri veže za proteine u plazmi *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abakavir i lamivudin pronađeni su u cerebrospinalnoj tekućini.

U 13 prethodno neliječenih ispitanika koji su liječeni stabilnim režimom koji je uključivao dolutegravir u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom, koncentracije dolutegravira u cerebrospinalnoj tekućini prosječno su iznosile 18 ng/ml (usporedivo s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi te iznad vrijednosti  $IC_{50}$ ). Ispitivanja abakavira pokazuju da je omjer AUC-a u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi između 30 i 44%. Primijećene vrijednosti vršnih koncentracija deveterostruko su veće od  $IC_{50}$  abakavira od 0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ili 0,26  $\mu\text{M}$  nakon primjene doze abakavira od 600 mg dvaput na dan. Srednja vrijednost omjera koncentracija lamivudina u cerebrospinalnoj tekućini i serumu 2-4 sata nakon peroralne primjene iznosila je približno 12%. Stvarni opseg prodiranja lamivudina u središnji živčani sustav i povezanost toga s kliničkom djelotvornošću nisu poznati.

Dolutegravir je pronađen u spolnom sustavu žena i muškaraca. AUC u cervikovaginalnoj tekućini, cervikalnom tkivu i vaginalnom tkivu iznosio je 6-10% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. AUC je u sjemenu iznosio 7%, a u rektalnom tkivu 17% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

### Biotransformacija

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira putem UGT1A1, a manjim dijelom posredstvom CYP3A (9,7% ukupne doze primijenjene u ispitivanju masene bilance u ljudi). Dolutegravir je glavni cirkulirajući spoj u plazmi; eliminacija djelatne tvari u nepromijenjenu obliku kroz bubrege je niska (< 1% doze). Pedeset i tri posto ukupne peroralne doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku u fecesu. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorpcije djelatne tvari ili izlučivanja glukuronidacijskog konjugata u žuči, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi i činiti ishodišni spoj. Trideset i dva posto ukupne peroralne doze izlučuje se kroz mokraću u obliku eter-glukuronida dolutegravira (18,9% ukupne doze), metabolita dobivenog N-dealkilacijom (3,6% ukupne doze) i metabolita koji nastaje oksidacijom na benzilnom atomu ugljika (3,0% ukupne doze).



Abakavir se primarno metabolizira u jetri, a približno 2% primijenjene doze izlučuje se kroz bubrege u nepromijenjenu obliku. Glavni metabolički putovi u čovjeka odvijaju se posredstvom alkohol dehidrogenaze i glukuronidacijom, pri čemu nastaju 5'-karboksilna kiselina i 5'-glukuronid, koji čine oko 66% primijenjene doze. Ti se metaboliti izlučuju u mokraću.

Metabolizam predstavlja sporedan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se najvećim dijelom uklanja izlučivanjem putem bubrega u nepromijenjenu obliku. Budući da se lamivudin u maloj mjeri metabolizira u jetri (5 - 10%), mala je vjerojatnost metaboličkih interakcija između lamivudina i drugih lijekova.

#### Interakcije s lijekovima

*In vitro* dolutegravir nije pokazao ni izravnu ni slabu inhibiciju ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) enzima citokroma P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ili UGT2B7 niti prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP, polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina koji uzrokuje rezistenciju na veći broj lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) i MRP4. *In vitro* dolutegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Na temelju ovih podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati glavnih enzima ili prijenosnika (vidjeti dio 4.5).

*In vitro*, dolutegravir nije bio supstrat za ljudski OATP1B1, OATP1B3 ili OCT1.

*In vitro*, abakavir nije inhibirao ni inducirao CYP enzime (osim CYP1A1 i CYP3A4 [ogreničeni potencijal], vidjeti dio 4.5) te nije inhibirao ili je slabo inhibirao OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP i P-gp ili MATE2-K. Stoga se ne očekuje da će abakavir utjecati na plazmatske koncentracije lijekova koji su supstrati tih enzima ili prijenosnika.

Abakavir se nije u značajnoj mjeri metabolizirao djelovanjem CYP enzima. *In vitro*, abakavir nije bio supstrat za OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ni MRP4, pa se ne očekuje da će lijekovi koji mijenjaju aktivnost tih prijenosnika utjecati na plazmatske koncentracije abakavira.

*In vitro*, lamivudin nije inhibirao ni inducirao CYP enzime (kao što su CYP3A4, CYP2C9 ili CYP2D6) te nije inhibirao ili je slabo inhibirao OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ili MATE2-K. Stoga se ne očekuje da će lamivudin utjecati na plazmatske koncentracije lijekova koji su supstrati tih enzima ili prijenosnika.

Lamivudin se nije u značajnoj mjeri metabolizirao djelovanjem CYP enzima.

#### Eliminacija

Dolutegravir ima terminalni poluvijek od ~ 14 sati. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) u bolesnika s HIV infekcijom iznosi približno 1 l/h.

Srednja vrijednost poluvijeka abakavira iznosi približno 1,5 sati. Geometrijska srednja vrijednost terminalnog poluvijeka unutarstanične djelatne tvari karbovirtrifosfata u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 20,6 sati. Nakon višekratnih peroralnih doza abakavira od 300 mg dvaput na dan nije bilo značajne kumulacije abakavira. Abakavir se eliminira jetrenim metabolizmom, nakon čega se njegovi metaboliti izlučuju prvenstveno u mokraću. Metaboliti i nepromijenjeni abakavir čine približno 83% primijenjene doze abakavira u mokraću. Ostatak se eliminira fecesom.

Primijećeno poluvrijeme eliminacije lamivudina iznosi od 18 do 19 sati. U bolesnika koji su primali lamivudin u dozi od 300 mg jedanput na dan, terminalni unutarstanični poluvijek lamivudintrifosfata iznosio je 16 do 19 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi približno 0,32 L/h/kg, a najvećim se dijelom odvija kroz bubrege (>70%) putem sustava organskih kationskih prijenosnika. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije pokazuju da poremećaj funkcije

bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. U bolesnika s klirensom kreatinina od  $< 30$  ml/min nužno je smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U randomiziranom ispitivanju raspona doza u ispitanika s HIV-1 infekcijom liječenih monoterapijom dolutegravirom (ING111521) primijećeno je brzo i o dozi ovisno antivirusno djelovanje, uz srednje smanjenje HIV-1 RNA od  $2,5 \log_{10}$  nakon 11 dana primjene doze od 50 mg. Taj antivirusni odgovor održao se 3 do 4 dana nakon posljednje doze u skupini koja je primala dozu od 50 mg.

#### Unutarstanična farmakokinetika

Geometrijska srednja vrijednost terminalnog unutarstaničnog poluvijeka karbovirtrifosfata u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 20,6 sati, dok je geometrijska srednja vrijednost poluvijeka abakavira u plazmi iznosila 2,6 sati. Terminalni unutarstanični poluvijek lamivudintrifosfata produljio se na 16-19 sati, što omogućuje doziranje ABC-a i 3TC-a jedanput na dan.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Prikupljeni su farmakokinetički podaci za dolutegravir, abakavir i lamivudin kao zasebne djelatne tvari.

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira i izlučuje kroz jetru. Jedna doza dolutegravira od 50 mg primijenjena je u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) te u 8 kontrolnih zdravih odraslih ispitanika. Iako je ukupna koncentracija dolutegravira u plazmi bila podjednaka, u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre izloženost nevezanom dolutegraviru bila 1,5 do 2 puta veća nego u zdravih ispitanika. Prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ne smatra se potrebnom. Učinak teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku dolutegravira nije ispitivan.

Abakavir se prvenstveno metabolizira u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitivana je u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh rezultat: 5-6) koji su primili jednokratnu dozu od 600 mg. Rezultati su pokazali srednju vrijednost povećanja AUC-a abakavira za 1,89 puta [1,32; 2,70] te produljenje poluvijeka eliminacije za 1,58 puta [1,22; 2,04]. Zbog znatne varijabilnosti u izloženosti abakaviru, ne može se dati preporuka za smanjenje doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije.

Podaci prikupljeni u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije pokazuju da disfunkcija jetre nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku lamivudina.

S obzirom na podatke prikupljene za abakavir, ne preporučuje se primjena lijeka Triumeq u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Prikupljeni su farmakokinetički podaci za dolutegravir, lamivudin i abakavir kao zasebne djelatne tvari.

Bubrežni klirens djelatne tvari u nepromijenjenu obliku je sporedan put eliminacije dolutegravira. Ispitivanje farmakokinetike dolutegravira provedeno je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min). Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke razlike između ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) i odgovarajućih zdravih ispitanika. Dolutegravir nije ispitivan u bolesnika na dijalizi, ali se ne očekuju razlike u izloženosti.

Abakavir se prvenstveno metabolizira u jetri, a približno 2% abakavira izlučuje se kroz mokraću u nepromijenjenu obliku. Farmakokinetika abakavira u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti slična je onoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Ispitivanja lamivudina pokazuju da su u bolesnika s disfunkcijom bubrega koncentracije lijeka u plazmi (AUC) povećane zbog smanjenog klirensa.

Na temelju podataka za lamivudin, ne preporučuje se primjena Triumeq tableta za oralnu suspenziju u bolesnika s klirensom kreatinina od  $< 50$  ml/min (vidjeti dio 4.2).

#### *Starije osobe*

Populacijska farmakokinetička analiza dolutegravira na temelju podataka prikupljenih u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom pokazala je da dob nije imala klinički značajan učinak na izloženost dolutegraviru.

Farmakokinetički podaci za dolutegravir, abakavir i lamivudin u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika dolutegravira u obliku filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju u dojenčadi, djece i adolescenata s HIV-1 infekcijom u dobi od  $\geq 4$  tjedna do  $< 18$  godina ocjenjivala se u dvama ispitivanjima koja su još u tijeku (IMPAACT P1093/ING112578 i ODYSSEY/201296). Srednje vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  i  $C_{24h}$  dolutegravira u pedijatrijskih ispitanika s HIV-1 infekcijom tjelesne težine najmanje 14 kg bile su usporedive s onima opaženima u odraslih nakon primjene doze od 50 mg jedanput na dan ili 50 mg dvaput na dan. Srednja vrijednost  $C_{max}$  veća je u pedijatrijskih bolesnika, no to se povećanje ne smatra klinički značajnim jer su sigurnosni profili bili slični u pedijatrijskih i odraslih ispitanika.

Dostupni su podaci o farmakokinetici abakavira i lamivudina u djece i adolescenata koji su uzimali oralnu otopinu i tablete prema preporučenom režimu doziranja. Farmakokinetički parametri uspoređivi su s onima prijavljenima u odraslih. U djece i adolescenata tjelesne težine od 14 kg do manje od 25 kg predviđena izloženost ( $AUC_{0-24h}$ ) abakaviru i lamivudinu kod primjene Triumeq tableta za oralnu suspenziju u preporučenoj dozi kreće se unutar očekivanog raspona izloženosti za pojedinačne sastavnice tog lijeka na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacija.

#### *Polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove*

Nema dokaza da česti polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove mijenjaju farmakokinetiku dolutegravira u klinički značajnoj mjeri. U meta-analizi farmakogenomskih uzoraka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, ispitanici s UGT1A1 (n=7) genotipovima i slabim metabolizmom dolutegravira imali su 32% niži klirens dolutegravira i 46% viši AUC u usporedbi s ispitanicima s genotipovima povezanim s normalnim metabolizmom putem UGT1A1 (n=41).

#### *Spol*

Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih bolesnika nije ukazala na klinički značajan učinak spola na izloženost dolutegraviru. Nema dokaza da bi bilo potrebno prilagoditi dozu dolutegravira, abakavira ili lamivudina na temelju učinaka spola na farmakokinetičke parametre.

#### *Rasa*

Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja faze IIb i faze III u odraslih bolesnika nije ukazala na klinički značajan učinak rase na izloženost dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegravira nakon peroralne primjene jedne doze u ispitanika japanskoga podrijetla čini se sličnom parametrima primijećenima u ispitanika sa zapada (SAD). Nema dokaza da bi bilo

potrebno prilagoditi dozu dolutegravira, abakavira ili lamivudina na temelju učinaka rase na farmakokinetičke parametre.

### *Istodobna infekcija hepatitisom B ili C*

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istodobna infekcija hepatitisom C nema klinički značajnog učinka na izloženost dolutegraviru. Farmakokinetički podaci o primjeni u ispitanika s istodobnom infekcijom hepatitisom B su ograničeni (vidjeti dio 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema dostupnih podataka o učincima kombinacije dolutegravira, abakavira i lamivudina na životinje, osim negativnog nalaza mikronukleusnog testa provedenog na štakorima *in vivo*, kojim su se ispitivali učinci kombinacije abakavira i lamivudina.

#### Mutagenost i kancerogenost

Dolutegravir nije bio mutagen niti klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijskim stanicama i kultiviranim stanicama sisavaca niti u *in vivo* mikronukleusnom testu provedenom na glodavcima.

Ni abakavir ni lamivudin nisu bili mutageni u bakterijskim testovima, ali poput drugih nukleozidnih analoga inhibiraju replikaciju stanične DNA u *in vitro* testovima na sisavcima npr. test mišjeg limfoma. Rezultati *in vivo* mikronukleusnog testa u štakora s kombinacijom abakavira i lamivudina bili su negativni.

Lamivudin nije pokazao genotoksičnu aktivnost u ispitivanjima *in vivo*. Ispitivanja su pokazala da visoke koncentracije abakavira imaju slab potencijal da izazovu kromosomska oštećenja *in vitro* i *in vivo*.

Kancerogeni potencijal kombinacije dolutegravira, abakavira i lamivudina nije ispitivan. Dolutegravir nije bio kancerogen u dugoročnim istraživanjima na miševima i štakorima. U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti oralnih doza u štakora i miševa, lamivudin nije pokazao nikakav kancerogeni potencijal. Ispitivanja kancerogenosti peroralno primijenjenog abakavira u miševa i štakora ukazala su na porast incidencije malignih i nemalignih tumora. Maligni su se tumori kod obje vrste javljali na prepucijskoj žlijezdi u mužjaka i klitoralnoj žlijezdi u ženki, dok su se u štakora javljali i na štitnoj žlijezdi mužjaka te u jetri, mokraćnom mjehuru, limfnim čvorovima i potkožnom tkivu ženki.

Većina tih tumora nastala je pri najvećoj dozi abakavira od 330 mg/kg/dan u miševa i 600 mg/kg/dan u štakora. Izuzetak je bio tumor prepucijske žlijezde, koji se javljao pri dozi od 110 mg/kg u miševa. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog učinka u miševa i štakora bila je trostruko odnosno sedmerostruko veća od sistemske izloženosti koja se postiže u ljudi tijekom terapije. Iako klinički značaj spomenutih nalaza nije poznat, ovi podaci pokazuju da klinička korist nadmašuje potencijalni kancerogeni rizik za ljude.

#### Toksičnost ponovljenih doza

Učinak dugotrajnog svakodnevnog liječenja visokim dozama dolutegravira ocijenjen je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza u štakora (do 26 tjedana) i majmuna (do 38 tjedana). Primarni učinak dolutegravira bile su gastrointestinalna nepodnošljivost ili iritacija u štakora odnosno majmuna pri dozama koje su izazvale sistemska izloženost približno 38 odnosno 1,5 puta veću od kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 50 mg, što je utvrđeno na temelju AUC-a. Budući da se gastrointestinalna nepodnošljivost smatra posljedicom lokalne primjene djelatne tvari, doza sigurna za primjenu (engl. *safety cover*) može se na primjeren način izraziti u mg/kg ili mg/m<sup>2</sup>. Gastrointestinalna nepodnošljivost u majmuna javljala se nakon primjene doza koje su bile 30 puta veće od ekvivalentne

doze u ljudi izražene u mg/kg (određeno na temelju osobe tjelesne težine 50 kg) te 11 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/m<sup>2</sup> za ukupnu dnevnu kliničku dozu od 50 mg.

U toksikološkim se ispitivanjima pokazalo da abakavir povećava težinu jetre u štakora i majmuna. Klinički značaj toga nije poznat. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja da je abakavir hepatotoksičan. Osim toga, u ljudi nije zabilježena autoindukcija metabolizma abakavira niti indukcija metabolizma drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri.

Nakon dvogodišnje primjene abakavira primijećena je blaga degeneracija miokarda u srcima miševa i štakora. Sistemska izloženost bila je 7 do 21 puta veća od očekivane sistemske izloženosti u ljudi. Nije utvrđen klinički značaj tog nalaza.

### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da dolutegravir, lamivudin i abakavir prolaze kroz placentu.

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki štakora u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dana gestacije nije uzrokovala toksičnost za majku, razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 50 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 50 mg u kombinaciji s abakavirom i lamivudinom, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki kunića u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dana gestacije nije uzrokovala razvojnu toksičnost niti teratogenost (izloženost 0,74 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 50 mg u kombinaciji s abakavirom i lamivudinom, što je utvrđeno na temelju AUC-a). U kunića je toksičnost za majku (smanjen unos hrane, slabo izlučivanje/izostanak izlučivanja fecesa/mokraće, suprimiran prirast tjelesne težine) primijećena pri primjeni doze od 1000 mg/kg (izloženost 0,74 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 50 mg u kombinaciji s abakavirom i lamivudinom, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Lamivudin nije bio teratogen u istraživanjima na životinjama, ali bilo je znakova koji su ukazivali na porast rane smrtnosti embrija u kunića pri relativno niskim razinama sistemske izloženosti, usporedivima s onima koje se postižu u ljudi. Sličan učinak nije primijećen u štakora, čak ni pri izuzetno visokoj razini sistemske izloženosti.

Abakavir je bio toksičan za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u kunića. Ti nalazi uključivali su smanjenu tjelesnu težinu ploda, edem ploda te porast varijacija/malformacija kostura, broja ranih intrauterinih smrtnih slučajeva i broja mrtvorodenčadi. Ne može se izvući zaključak o teratogenom potencijalu abakavira zbog te embriofetalne toksičnosti.

Istraživanja plodnosti u štakora pokazala su da dolutegravir, abakavir i lamivudin ne utječu na plodnost mužjaka ni ženki.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

acesulfamkalij

krospovidon

manitol (E421)

celuloza, mikrokristalična

povidon

silicificirana mikrokristalična celuloza (celuloza, mikrokristalična; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni)  
natrijev škroboglikolat  
natrijev stearilfumarat  
okus jagoda sa šlagom  
sukraloza

#### Ovojnica tablete

željezov oksid, žuti (E172)  
makrogol  
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran  
talk  
titanijev dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držite čvrsto zatvorenom. Ne uklanjajte sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Neprozirne, bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorene polipropilenskim zatvaračima sigurnim za djecu i polietilenskom zaštitnom folijom.

Jedna boca sadrži 90 tableta za oralnu suspenziju i sredstvo za sušenje.

Pakiranje uključuje i plastičnu dozirnu čašicu s graduacijskim oznakama za volumen u rasponu od 15 ml do 40 ml (u koracima od 5 ml).

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanjei druga rukovanja lijekom**

Tableta za oralnu suspenziju mora se rastopiti u pitkoj vodi. Prije gutanja tabletu(e) treba potpuno rastopiti u 20 ml pitke vode, a dobivena suspenzija mora se primijeniti unutar 30 minuta od pripreme (vidjeti dio 4.2 i Upute za uporabu korak po korak).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/940/003

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. rujna 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. lipnja 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Filmom obložene tablete:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura, 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero  
Burgos, 09400  
Španjolska

Ili

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

Tablete za oralnu suspenziju:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura, 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero  
Burgos, 09400  
Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU (SAMO POJEDINAČNA PAKIRANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži  
50 mg dolutegravira (u obliku dolutegravirnatrija)  
600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata)  
300 mg lamivudina

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjima jer sadrži važne informacije o sigurnosti.

**UPOZORENJE**

U slučaju pojave bilo kojeg simptoma koji upućuje na reakcije preosjetljivosti, ODMAH se javite svom liječniku.

Pritisnuti ovdje (uz pričvršćenu Karticu s upozorenjima)

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/940/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOCE**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži  
50 mg dolutegravira (u obliku dolutegravirnatrija)  
600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata)  
300 mg lamivudina

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ViiV Healthcare BV

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU (SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA – S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži  
50 mg dolutegravira (u obliku dolutegravirnatrija)  
600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata)  
300 mg lamivudina

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

UPOZORENJE! U slučaju pojave bilo kojeg simptoma koji upućuje na reakcije preosjetljivosti, ODMAH se javite svom liječniku.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/940/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA (BEZ PLAVOG OKVIRA – SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži:  
50 mg dolutegravira (u obliku dolutegravirnatrija)  
600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata)  
300 mg lamivudina

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjima jer sadrži važne informacije o sigurnosti.

**UPOZORENJE**

U slučaju pojave bilo kojeg simptoma koji upućuje na reakcije preosjetljivosti, ODMAH se javite svom liječniku.

Pritisnuti ovdje (uz pričvršćenu Karticu s upozorenjima)

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/940/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA za tablete za oralnu suspenziju od 5 mg/60 mg/30 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg tablete za oralnu suspenziju  
dolutegravir/abakavir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg dolutegravira (u obliku dolutegravimatrija), 60 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata), 30 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta za oralnu suspenziju  
90 tableta za oralnu suspenziju

Pakiranje sadrži dozirnu čašicu.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjima jer sadrži važne informacije o sigurnosti.

**UPOZORENJE**

U slučaju pojave bilo kojeg simptoma koji upućuje na reakcije preosjetljivosti, ODMAH se javite svom liječniku.

Pritisnuti ovdje (uz pričvršćenu Karticu s upozorenjima)

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držite čvrsto zatvorenom. Ne uklanjajte sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/940/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOCE za tablete za oralnu suspenziju od 5 mg/60 mg/30 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg tablete za oralnu suspenziju  
dolutegravir/abakavir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg dolutegravira (u obliku dolutegravirnatrija), 60 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata), 30 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta za oralnu suspenziju  
90 tableta za oralnu suspenziju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Bocu držite čvrsto zatvorenom.  
Ne uklanjajte sredstvo za sušenje.  
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ViiV Healthcare BV

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/940/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## TRIUMEQ TABLETE I TABLETE ZA ORALNU SUSPENZIJU - KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

### 1. STRANA

**VAŽNO - KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA**  
**Triumeq (dolutegravir / abakavir / lamivudin) tablete i tablete za oralnu suspenziju**  
**Ovu karticu uvijek nosite sa sobom**

Budući da Triumeq sadrži abakavir, u nekih bolesnika koji uzimaju Triumeq može se razviti reakcija preosjetljivosti (ozbiljna alergijska reakcija). Ova reakcija **može biti opasna po život** ako se liječenje lijekom Triumeq nastavi. **ODMAH SE OBRATITE SVOM LIJEČNIKU za savjet o tome morate li prestati uzimati Triumeq:**

- 1) **ako dobijete kožni osip ILI**
- 2) **ako primijetite jedan ili više simptoma iz najmanje DVIJU od sljedećih skupina**
  - vrućica
  - nedostatak zraka, grlobolja ili kašalj
  - mučnina ili povraćanje ili proljev ili bol u trbuhu
  - izrazit umor ili bolovi ili opće loše osjećanje

Ako ste prestali uzimati lijek Triumeq zbog te reakcije, **VIŠE NIKADA NE SMIJETE UZIMATI** Triumeq niti druge lijekove koji sadrže abakavir jer **unutar svega nekoliko sati** može doći do po život opasnog pada krvnog tlaka ili smrti.

(pogledajte drugu stranu)

### 2. STRANA

Morate se odmah javiti svom liječniku ako mislite da imate reakciju preosjetljivosti na Triumeq. Ovdje zapišite podatke svog liječnika:

Liječnik:..... Tel.:.....

**Ako Vaš liječnik nije dostupan, morate odmah potražiti liječničku pomoć negdje drugdje (npr. u hitnoj službi najbliže bolnice).**

Za općenite informacije o lijeku Triumeq kontaktirajte:

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmom obložene tablete dolutegravir/abakavir/lamivudin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Triumeq i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Triumeq
3. Kako uzimati Triumeq
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Triumeq
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Triumeq i za što se koristi

Triumeq je lijek koji sadrži tri djelatne tvari koje se koriste za liječenje HIV infekcije: abakavir, lamivudin i dolutegravir. Abakavir i lamivudin pripadaju skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju *nukleozidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI)*, a dolutegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu *inhibitori integraze (INI)*.

Triumeq se koristi za liječenje **infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije)** u odraslih osoba, adolescenata i djece koja imaju najmanje 25 kg.

Prije nego što Vam propiše Triumeq, liječnik će napraviti pretragu kojom će utvrditi jeste li nositelj jedne određene vrste gena koji se zove HLA-B\*5701. Triumeq ne smiju uzimati bolesnici za koje se zna da su nositelji gena HLA-B\*5701. U bolesnika s tim genom postoji visok rizik od razvoja ozbiljne reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije) tijekom liječenja lijekom Triumeq (pogledajte odlomak 'Reakcije preosjetljivosti' u dijelu 4.).

Triumeq ne može izliječiti HIV infekciju; on smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Uz to povećava i broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

Ne odgovaraju svi jednako na liječenje lijekom Triumeq. Vaš će liječnik nadzirati učinkovitost liječenja.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Triumeq

##### Nemojte uzeti Triumeq

- ako ste **alergični (preosjetljivi)** na dolutegravir, abakavir (ili bilo koji drugi lijek koji sadrži abakavir), lamivudin ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)

**Pažljivo pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4.**

- ukoliko uzimate lijek **fampridin** (također poznat kao dalfampridin; koristi se kod multiple skleroze).

→ Ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika.

## Upozorenja i mjere opreza

### VAŽNO — Reakcije preosjetljivosti

**Triumeq sadrži abakavir i dolutegravir.** Obje te djelatne tvari mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Ako razvijete reakciju preosjetljivosti ne smijete više nikada uzimati abakavir ili lijekove koji sadrže abakavir: to može ugroziti život.

### Morate pažljivo pročitati sve informacije u odlomku 'Reakcije preosjetljivosti' u dijelu 4.

Pakiranje lijeka Triumeq sadrži **Karticu s upozorenjima**, koja služi da Vas i zdravstvene radnike podsjeti na preosjetljivost. **Odvojite tu karticu i uvijek je nosite sa sobom.**

### Budite posebno oprezni s lijekom Triumeq

U nekih osoba koje uzimaju Triumeq ili druge kombinirane terapije za HIV postoji povećan rizik od ozbiljnih nuspojava u odnosu na druge osobe. Morate biti svjesni dodatnih rizika:

- ako imate umjerenu ili tešku bolest jetre
- ako ste nekada imali **bolest jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ako imate infekciju hepatitisom B, nemojte prestati uzimati Triumeq bez savjetovanja sa svojim liječnikom jer se hepatitis može vratiti)
- ako imate neku bubrežnu tegobu  
→ **Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete lijek Triumeq.** Možda ćete morati dolaziti na dodatne preglede, uključujući krvne pretrage, dok uzimate ovaj lijek. Pogledajte dio 4. za više informacija.

### Reakcije preosjetljivosti na abakavir

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B\*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija).

→ **Pažljivo pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4 ove Upute.**

### Rizik od kardiovaskularnih događaja

Ne može se isključiti da abakavir može povećati rizik od nastanka kardiovaskularnih događaja (problema sa srcem i krvnim žilama).

→ **Obavijestite svog liječnika** ako imate problema sa srcem i krvnim žilama, ako pušite ili imate druge bolesti koje mogu povećati rizik od bolesti srca i krvnih žila kao što su visoki krvni tlak ili dijabetes. Nemojte prestati uzimati Triumeq, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

### Pripazite na važne simptome

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se razviti i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Ona uključuju:

- simptome infekcija i upala
- bol u zglobovima, ukočenost te tegobe s kostima

Morate znati na koje važne znakove i simptome treba pripaziti dok uzimate Triumeq.

→ **Pročitajte informacije u odlomku 'Druge moguće nuspojave na kombiniranu terapiju za HIV' u dijelu 4. ove Upute.**

## Djeca

Ovaj lijek nije namijenjen za djecu tjelesne težine manje od 25 kg jer se doza pojedinačnih sastavnica ovog lijeka ne može prilagoditi njihovoj tjelesnoj težini.

## Drugi lijekovi i Triumeq

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne uzimajte Triumeq sa sljedećim lijekom:

- fampridin (također poznat kao dalfampridin), koristi se kod **multiple skleroze**.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Triumeq ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava. I Triumeq može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.

**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate neki od lijekova *sa sljedećeg popisa*:

- metformin, koji se koristi za liječenje **šećerne bolesti**
- lijekove koji se zovu **antacidi**, a koriste se za liječenje **probavnih smetnji i žgaravice**. **Ne smijete uzeti antacid** unutar 6 sati prije primjene lijeka Triumeq niti još najmanje 2 sata nakon njegove primjene (*pogledajte i dio 3.*)
- nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. **Ako Triumeq uzimate s hranom**, možete uzeti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij istodobno kad i Triumeq. **Ako Triumeq ne uzimate s hranom, ne smijete uzeti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij** unutar 6 sati prije primjene lijeka Triumeq niti još najmanje 2 sata nakon njegove primjene (*pogledajte i dio 3.*)
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin ili tipranavir/ritonavir, koji se koriste za liječenje **HIV infekcije**
- lijekovi (obično u tekućem obliku) koji sadrže sorbitol i druge šećerne alkohole (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito
- druge lijekove koji sadrže lamivudin, a koriste se za liječenje **HIV infekcije ili infekcije hepatitisom B**
- kladribin, koji se koristi za liječenje **leukemije vlasastih stanica**
- rifampicin, koji se koristi za liječenje tuberkuloze (TBC) i drugih **bakterijskih infekcija**
- trimetoprim/sulfametoksazol, antibiotik za liječenje **bakterijskih infekcija**
- fenitoin i fenobarbital, koji se koriste za liječenje **epilepsije**
- okskarbazepin i karbamazepin, koji se koriste za liječenje **epilepsije i bipolarnog poremećaja**
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek za liječenje **depresije**
- **metadon**, koji se koristi kao **nadomjesna terapija za heroin**. Abakavir povećava brzinu kojom se metadon uklanja iz tijela. Ako uzimate metadon, liječnik će Vas nadzirati zbog moguće pojave simptoma ustezanja. Možda će biti potrebno promijeniti dozu metadona.
- Riocigvat, za liječenje **visokog krvnog tlaka u krvnim žilama** (plućnim arterijama) koje dovode krv iz srca u pluća. Liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu riocigvata budući da abakavir može povećati razinu riocigvata u krvi.

→ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate neki od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti prilagoditi dozu lijeka ili dogovoriti dodatne kontrolne preglede.

## Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

→ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i koristima liječenja lijekom Triumeq.

Uzimanje lijeka Triumeq u vrijeme začeća ili tijekom prvih šest tjedana trudnoće, može povećati rizik od urođene mane pod nazivom defekt neuralne cijevi, kao što je spina bifida (rascjep kralježnice).

Ako biste mogli zatrudnjeti dok primete lijek Triumeq:

→ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o tome trebate li koristiti kontracepciju, poput kondoma ili tableta.

Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili planirate trudnoću. Vaš će liječnik preispitati mogućnosti liječenja. Nemojte prestati uzimati lijek Triumeq bez savjetovanja s liječnikom jer možete naštetiti sebi i svojem nerođenom djetetu.

### **Dojenje**

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Male količine sastojaka lijeka Triumeq mogu prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

**Triumeq može uzrokovati omaglicu** i druge nuspojave koje mogu umanjiti Vašu sposobnost reagiranja.

→ **Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima** ako niste sigurni da lijek nije utjecao na Vašu sposobnost reagiranja.

### **Triumeq sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Triumeq**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- **Uobičajena doza je jedna tableta jedanput na dan.**

Tabletu progutajte s malo tekućine. Triumeq se može uzimati s hranom ili bez nje.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Djeca i adolescenti tjelesne težine najmanje 25 kg mogu uzimati dozu namijenjenu odraslim osobama - jednu tabletu jedanput na dan.

Ako imate manje od 25 kg, ne možete uzimati Triumeq filmom obložene tablete jer se doza pojedinačnih sastavnica ovog lijeka ne može prilagoditi Vašoj tjelesnoj težini. Liječnik bi Vam trebao propisati Triumeq tablete za oralnu suspenziju ili sastavnice ovog lijeka zasebno.

Triumeq je dostupan u obliku filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju. Filmom obložene tablete nisu iste kao tablete za oralnu suspenziju. Stoga ne smijete prelaziti s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju i obratno bez prethodnog razgovora s liječnikom.

**Ne smijete uzeti antacid** unutar 6 sati prije primjene lijeka Triumeq niti još najmanje 2 sata nakon njegove primjene. Drugi lijekovi koji smanjuju količinu kiseline u želucu, poput ranitidina i omeprazola, mogu se uzimati istodobno s lijekom Triumeq.

→ Obratite se svom liječniku za dodatne savjete o uzimanju lijekova koji smanjuju količinu kiseline u želucu zajedno s lijekom Triumeq.

**Ako Triumeq uzimate s hranom, možete uzeti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij** istodobno kad i Triumeq. **Ako Triumeq ne uzimate s hranom**, ne smijete uzeti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij unutar 6 sati prije primjene lijeka Triumeq niti još najmanje 2 sata nakon njegove primjene.

→ Obratite se svom liječniku za dodatne savjete o uzimanju nadomjestaka ili multivitaminskih pripravaka koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij zajedno s lijekom Triumeq.

### **Ako uzmete više lijeka Triumeq nego što ste trebali**

Ako uzmete previše Triumeq tableta, **obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet**. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Triumeq.

### **Ako ste zaboravili uzeti Triumeq**

Ako propustite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu.

→ **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Triumeq**

Ako ste iz bilo kojeg razloga prestali uzimati Triumeq — osobito ako ste to učinili zato što mislite da imate nuspojave ili zato što imate neku drugu bolest:

**Obratite se liječniku prije nego što ga počnete ponovno uzimati.** Liječnik će provjeriti jesu li Vaši simptomi bili povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani s reakcijom preosjetljivosti, **reći će Vam da nikada više ne smijete uzimati Triumeq niti druge lijekove koji sadrže abakavir ili dolutegravir.** Važno je da se pridržavate tog savjeta. Ako Vam liječnik kaže da možete ponovno početi uzimati Triumeq, možda će Vas zamoliti da prve doze uzmete na mjestu na kojem Vam se u slučaju potrebe odmah može pružiti liječnička pomoć.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kada se liječite zbog HIV-a, može biti teško raspoznati je li neki simptom nuspojava lijeka Triumeq, drugih lijekova koje uzimate ili učinak same HIV infekcije. **Stoga je vrlo važno da sa svojim liječnikom razgovarate o bilo kojoj promjeni svog zdravstvenog stanja.**

Abakavir može uzrokovati reakciju preosjetljivosti (ozbiljna alergijska reakcija), posebno u bolesnika koji imaju gen HLA-B\*5701. Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B\*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti**, koja se u ovoj Uputi opisuje u odlomku 'Reakcije preosjetljivosti'. **Vrlo je važno da s razumijevanjem pročitate sve informacije o toj ozbiljnoj reakciji.**

**Osim nuspojava na Triumeq navedenih u nastavku**, tijekom primjene kombinirane terapije za HIV mogu se razviti i druga stanja.

Važno je da pročitate informacije u odlomku pod naslovom 'Druge moguće nuspojave na kombiniranu terapiju za HIV', koji se nalazi u ovome dijelu.

### **Reakcije preosjetljivosti**

Triumeq sadrži abakavir i dolutegravir. Obje te djelatne tvari mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti.

Te reakcije preosjetljivosti češće su primijećene u osoba liječenih lijekovima koji sadrže abakavir.

### **Kod koga se javljaju te reakcije?**

Svatko tko uzima Triumeq može razviti reakciju preosjetljivosti, koja može biti opasna po život ako osoba nastavi uzimati Triumeq.

Vjerojatnost da će se ta reakcija razviti veća je ako imate gen koji se zove HLA-B\*5701 (međutim, reakciju možete dobiti čak i ako nemate taj gen). Liječnik je trebao napraviti pretragu kako bi utvrdio imate li taj gen prije nego što Vam je propisao Triumeq. Ako znate da imate taj gen, recite to svom liječniku.



## Koji su simptomi?

Najčešći simptomi su:

**vrućica** (visoka tjelesna temperatura) i **kožni osip**.

Drugi česti simptomi su:

**mučnina**, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, izrazit umor.

Ostali simptomi uključuju:

bolove u zglobovima ili mišićima, oticanje vrata, nedostatak zraka, grlobolju, kašalj, povremene glavobolje, upalu oka (konjunktivitis), vrijeđi u ustima, nizak krvni tlak, trnce ili utrnulost šaka ili stopala.

## Kada se te reakcije javljaju?

Reakcije preosjetljivosti mogu se javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom Triumeq, ali je njihova pojava vjerojatnija tijekom prvih 6 tjedana liječenja.

**Odmah se javite svom liječniku:**

**1 ako dobijete kožni osip ILI**

**2 ako primijetite simptome iz najmanje dviju od sljedećih skupina:**

- **vrućica**
- **nedostatak zraka, grlobolja ili kašalj**
- **mučnina ili povraćanje ili proljev ili bol u trbuhu**
- **izrazit umor ili tupi bolovi i probadanje ili opće loše osjećanje**

**Liječnik će Vam možda savjetovati da prestanete uzimati Triumeq.**

## Ako ste prestali uzimati Triumeq

Ako ste prestali uzimati Triumeq zbog reakcije preosjetljivosti, **NIKADA VIŠE ne smijete uzeti Triumeq niti druge lijekove koji sadrže abakavir**. Ako to učinite, unutar svega nekoliko sati može doći do opasnog pada krvnog tlaka koji može dovesti do smrti. Nikada više ne smijete uzimati niti lijekove koji sadrže dolutegravir.

Ako ste iz bilo kojeg razloga prestali uzimati Triumeq — osobito ako ste to učinili zato što mislite da imate nuspojave ili zato što imate druge bolesti:

**Obratite se svom liječniku prije nego što ga počnete ponovno uzimati.** Liječnik će provjeriti jesu li Vaši simptomi bili povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, **reći će Vam da nikada više ne smijete uzimati Triumeq niti druge lijekove koji sadrže abakavir**. Možda će Vam reći i da nikada više ne smijete uzimati niti jedan drugi lijek koji sadrži dolutegravir. Važno je da se pridržavate tog savjeta.

Ponekad su se reakcije preosjetljivosti razvile u osoba koje su ponovno počele uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a imale su samo jedan simptom naveden na Kartici s upozorenjima prije nego što su ga prestale uzimati.

Vrlo se rijetko reakcija preosjetljivosti razvila u bolesnika koji su ponovno počeli uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a nisu imali nijedan simptom preosjetljivosti tijekom prethodne primjene tih lijekova.

Ako Vam liječnik kaže da možete ponovno početi uzimati Triumeq, možda će Vas zamoliti da prve doze uzmete na mjestu na kojem Vam se u slučaju potrebe odmah može pružiti liječnička pomoć.

Ako ste preosjetljivi na Triumeq, vratite sve neupotrijebljene Triumeq tablete radi sigurnog zbrinjavanja. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Pakiranje lijeka Triumeq sadrži **Karticu s upozorenjima**, koja služi da Vas i zdravstvene radnike podsjeti na reakcije preosjetljivosti. **Odvojite tu karticu i uvijek je nosite sa sobom.**

### **Vrlo česte nuspojave**

Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba:**

- glavobolja
- proljev
- mučnina
- tegobe sa spavanjem (*nesanica*)
- nedostatak energije (*umor*)

### **Česte nuspojave**

Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba:**

- reakcije preosjetljivosti (*vidjeti 'Reakcije preosjetljivosti' ranije u ovom dijelu*)
- gubitak teka
- osip
- svrbež (*pruritus*)
- povraćanje
- bol u trbuhu (*bol u abdomenu*)
- nelagoda u trbuhu (*abdomenu*)
- povećanje tjelesne težine
- probavne smetnje
- vjetrovi (*flatulencija*)
- omaglica
- neuobičajeni snovi
- noćne more
- depresija (osjećaji duboke tuge ili bezvrijednosti)
- tjeskoba
- umor
- omamljenost
- vrućica (*visoka tjelesna temperatura*)
- kašalj
- nadraženost ili curenje iz nosa
- gubitak kose
- bol i nelagoda u mišićima
- bol u zglobovima
- slabost
- opće loše osjećanje

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima

### **Manje česte nuspojave**

Mogu se javiti u **do 1 na 100 osoba:**

- upala jetre (*hepatitis*)
- suicidalne misli i ponašanja (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili s mentalnim zdravljem)
- napadaj panike

Manje česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- smanjen broj stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (*trombocitopenija*)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*) ili nizak broj bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)
- povećanje razine šećera (glukoze) u krvi
- povećanje razine triglicerida (jedne vrste masnoće) u krvi.

## Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 1000 osoba:**

- upala gušterače (*pankreatitis*)
- razgradnja mišićnog tkiva
- zatajenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica ili neuobičajeno tamnu mokraću)
- samoubojstvo (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili mentalnim zdravljem)

→ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve probleme s mentalnim zdravljem (pogledajte i druge prethodno navedene probleme s mentalnim zdravljem).

Rijetke nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povišene razine bilirubina (pokazatelja jetrene funkcije) u krvi
- povećanje razine enzima koji se zove *amilaza*.

## Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10 000 osoba:**

- utrnulost, trnci na koži (mravinjanje)
- osjećaj slabosti u udovima
- kožni osip, kod kojeg mogu nastati mjehurići na koži koji izgledaju poput malenih meta (tamne mrlje u sredini, okružene svjetlijim područjem s tamnim prstenom uz rub) (*multiformni eritem*)
- rasprostranjen osip praćen mjehurićima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), koji u težim oblicima uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)
- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- nemogućnost koštane srži da proizvede nove crvene krvne stanice (*izolirana aplazija crvenih krvnih stanica*)

Ako primijetite bilo koju nuspojavu

→ **Obavijestite svog liječnika.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

## Druge moguće nuspojave na kombiniranu terapiju za HIV

Kombinirana terapija, poput one lijekom Triumeq, može uzrokovati razvoj drugih stanja tijekom liječenja HIV infekcije.

## Simptomi infekcije i upale

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom ili AIDS-om imaju oslabljen imunološki sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Takve su infekcije prije liječenja možda bile 'u mirovanju' pa ih oslabljen imunostni sustav nije mogao prepoznati. Nakon početka liječenja imunostni sustav jača i počinje se boriti s infekcijom, što može uzrokovati simptome infekcije ili upale. Simptomi obično uključuju **vručicu** praćenu nekim od sljedećih simptoma:

- glavoboljom
- bolom u trbuhu
- otežanim disanjem

Kako imunostni sustav jača, u rijetkim slučajevima može napasti i zdravo tkivo (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeren nemir i kretanje)

- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu

**Ako dobijete bilo koji simptom infekcije** i upale ili ako primijetite neki od gore navedenih simptoma:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

### **Bol u zglobovima, ukočenost i tegobe s kostima**

U nekih osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV može se razviti bolest koja se zove *osteonekroza*. Kod te bolesti dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kosti. Osobe mogu biti sklonije toj bolesti:

- ako dugotrajno uzimaju kombiniranu terapiju
- ako uzimaju i protuupalne lijekove koje se zovu kortikosteroidi
- ako piju alkohol
- ako im je imunosni sustav jako oslabljen
- ako su pretile

### **Znakovi osteonekroze uključuju:**

- ukočenost zglobova
- bolove i probadanja u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma:

→ **Obavijestite svog liječnika.**

### **Učinci na tjelesnu težinu, lipide u krvi i glukozu u krvi**

Tijekom terapije za HIV može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravstvenim stanjem i životnim stilom, a ponekad i sa samim lijekovima protiv HIV infekcije. Vaš će liječnik provesti pretrage kako bi utvrdio je li došlo do tih promjena.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Triumeq**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Triumeq sadrži

- Djelatne tvari su dolutegravir, abakavir i lamivudin. Jedna tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija, 600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 300 mg lamivudina.
- Drugi sastojci su manitol (E421), mikrokristalična celuloza, povidon (K29/32), natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat, djelomično hidrolizirani poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid, makrogol/PEG, talk, crni željezov oksid i crveni željezov oksid).
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### Kako Triumeq izgleda i sadržaj pakiranja

Triumeq filmom obložene tablete su ljubičaste, bikonveksne, ovalne tablete s utisnutom oznakom "572 Tr1" na jednoj strani.

Filmom obložene tablete dolaze u bocama koje sadrže 30 tableta.

Boca sadrži sredstvo za sušenje koje smanjuje količinu vlage. Nakon otvaranja boce, sredstvo za sušenje ostavite u boci i nemojte ga uklanjati.

Dostupna su i višestruka pakiranja koja sadrže 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja s 30 filmom obloženih tableta). Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### 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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg tablete za oralnu suspenziju dolutegravir/abakavir/lamivudin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo djetetu o kojem skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima djeteta o kojem skrbite.
- Ako kod djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Triumeq i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Triumeq
3. Kako primjenjivati Triumeq
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Triumeq
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu korak po korak

#### 1. Što je Triumeq i za što se koristi

Triumeq je lijek koji sadrži tri djelatne tvari koje se koriste za liječenje HIV infekcije: abakavir, lamivudin i dolutegravir. Abakavir i lamivudin pripadaju skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju *nukleozidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI)*, a dolutegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu *inhibitori integraze (INI)*.

Triumeq se koristi za liječenje **infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije)** u djece tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg.

Prije nego što djetetu o kojem skrbite propiše Triumeq, liječnik će napraviti pretragu kojom će utvrditi je li ono nositelj jedne određene vrste gena koji se zove HLA-B\*5701. Triumeq ne smiju uzimati bolesnici za koje se zna da su nositelji gena HLA-B\*5701. U bolesnika s tim genom postoji visok rizik od razvoja ozbiljne reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije) tijekom liječenja lijekom Triumeq (pogledajte odlomak 'Reakcije preosjetljivosti' u dijelu 4.).

Triumeq ne može izliječiti HIV infekciju; on smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Uz to povećava i broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

Ne odgovaraju svi jednako na liječenje lijekom Triumeq. Liječnik će nadzirati učinkovitost djetetova liječenja.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Triumeq

##### Nemojte primjenjivati Triumeq

- ako je dijete o kojem skrbite **alergično (preosjetljivo)** na dolutegravir, abakavir (ili bilo koji drugi lijek koji sadrži abakavir), lamivudin ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)

**Pažljivo pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4.**

- ako dijete o kojem skrbite uzima lijek **fampridin** (također poznat kao dalfampridin; koristi se kod multiple skleroze).
- Ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na dijete o kojem skrbite, obavijestite liječnika.

## Upozorenja i mjere opreza

### VAŽNO — Reakcije preosjetljivosti

**Triumeq sadrži abakavir i dolutegravir.** Obje te djelatne tvari mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Ako dijete o kojem skrbite razvije reakciju preosjetljivosti, ne smije više nikada uzimati abakavir ili lijekove koji sadrže abakavir: to može ugroziti život.

**Morate pažljivo pročitati sve informacije u odlomku 'Reakcije preosjetljivosti' u dijelu 4.** Pakiranje lijeka Triumeq sadrži **Karticu s upozorenjima**, koja služi da Vas i zdravstvene radnike podsjeti na preosjetljivost. **Odvojite tu karticu i uvijek je nosite sa sobom.**

### Budite posebno oprezni s lijekom Triumeq

U nekih osoba koje uzimaju Triumeq ili druge kombinirane terapije za HIV postoji povećan rizik od ozbiljnih nuspojava u odnosu na druge osobe. Morate biti svjesni dodatnih rizika:

- ako dijete o kojem skrbite ima umjerenu ili tešku bolest jetre
- ako dijete o kojem skrbite nekada imalo **bolest jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ako dijete ima infekciju hepatitisom B, ne smije prestati uzimati Triumeq bez savjetovanja s liječnikom jer se hepatitis može vratiti)
- ako dijete o kojem skrbite ima neku bubrežnu tegobu
  - **Ako se nešto od navedenoga odnosi na dijete o kojem skrbite, razgovarajte s liječnikom prije nego što primijenite Triumeq.** Dijete će možda morati dolaziti na dodatne preglede, uključujući krvne pretrage, dok uzima ovaj lijek. Pogledajte dio 4. za više informacija.

#### Reakcije preosjetljivosti na abakavir

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B\*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija).

→ **Pažljivo pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4 ove Upute.**

#### Rizik od kardiovaskularnih događaja

Ne može se isključiti da abakavir može povećati rizik od nastanka kardiovaskularnih događaja (problema sa srcem i krvnim žilama).

→ **Obavijestite liječnika** ako dijete o kojem skrbite ima problema sa srcem i krvnim žilama, ako puši ili ima druge bolesti koje mogu povećati rizik od bolesti srca i krvnih žila kao što su visoki krvni tlak ili dijabetes. Nemojte mu prestati davati Triumeq, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

#### Pripazite na važne simptome

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se razviti i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Ona uključuju:

- simptome infekcija i upala
- bol u zglobovima, ukočenost te tegobe s kostima

Morate znati na koje važne znakove i simptome treba pripaziti dok primjenjujete Triumeq.

→ **Pročitajte informacije u odlomku 'Druge moguće nuspojave na kombiniranu terapiju za HIV' u dijelu 4. ove Upute.**

### Djeca

Ovaj lijek nije namijenjen za djecu tjelesne težine manje od 14 kg jer se doza pojedinačnih sastavnica ovog lijeka ne može prilagoditi njihovoj tjelesnoj težini.



Djeca moraju **dolaziti na planirane liječničke preglede** (za više informacija pogledajte dio 3. Kako primjenjivati Triumeq).

### Drugi lijekovi i Triumeq

Obavijestite liječnika ako dijete o kojem skrbite uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Triumeq ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava. I Triumeq može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.

**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate neki od lijekova *sa sljedećeg popisa*:

- metformin, koji se koristi za liječenje **šećerne bolesti**
- lijekove koji se zovu **antacidi**, a koriste se za liječenje **probavnih smetnji i žgaravice**. **Ne smijete uzeti antacid** unutar 6 sati prije primjene lijeka Triumeq niti još najmanje 2 sata nakon njegove primjene (*pogledajte i dio 3.*)
- nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. **Ako Triumeq uzimate s hranom**, možete uzeti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij istodobno kad i Triumeq. **Ako Triumeq ne uzimate s hranom, ne smijete uzeti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij** unutar 6 sati prije primjene lijeka Triumeq niti još najmanje 2 sata nakon njegove primjene (*pogledajte i dio 3.*)
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin ili tipranavir/ritonavir, koji se koriste za liječenje **HIV infekcije**
- lijekovi (obično u tekućem obliku) koji sadrže sorbitol i druge šećerne alkohole (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito
- druge lijekove koji sadrže lamivudin, a koriste se za liječenje **HIV infekcije ili infekcije hepatitisom B**
- kladribin, koji se koristi za liječenje **leukemije vlasastih stanica**
- rifampicin, koji se koristi za liječenje tuberkuloze (TBC) i drugih **bakterijskih infekcija**
- trimetoprim/sulfametoksazol, antibiotik za liječenje **bakterijskih infekcija**
- fenitoin i fenobarbital, koji se koriste za liječenje **epilepsije**
- okskarbazepin i karbamazepin, koji se koriste za liječenje **epilepsije i bipolarnog poremećaja**
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek za liječenje **depresije**
- **metadon**, koji se koristi kao **nadomjesna terapija za heroin**. Abakavir povećava brzinu kojom se metadon uklanja iz tijela. Ako uzimate metadon, liječnik će Vas nadzirati zbog moguće pojave simptoma ustezanja. Možda će biti potrebno promijeniti dozu metadona.

→ **Obavijestite liječnika ili ljekarnika** ako dijete o kojem skrbite uzima neki od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti prilagoditi dozu lijeka ili dogovoriti dodatne kontrolne preglede za dijete.

### Trudnoća

Bolesnice koje su trudne, misle da bi mogle biti trudne ili planiraju imati dijete:

→ **Moraju razgovarati sa svojim liječnikom** o rizicima i koristima liječenja lijekom Triumeq.

Uzimanje lijeka Triumeq u vrijeme začeća ili tijekom prvih šest tjedana trudnoće, može povećati rizik od urođene mane pod nazivom defekt neuralne cijevi, kao što je spina bifida (rascjep kralježnice).

Bolesnice koje bi mogle zatrudnjati dok primaju Triumeq:

→ **Moraju razgovarati sa svojim liječnikom** o tome trebaju li koristiti kontracepciju, poput kondoma ili tableta.

Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili planirate trudnoću. Vaš će liječnik preispitati mogućnosti liječenja. Nemojte prestati uzimati Triumeq bez savjetovanja s liječnikom jer možete naštetiti sebi i svojem nerođenom djetetu.

## **Dojenje**

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Male količine sastojaka lijeka Triumeq mogu prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

**Triumeq može uzrokovati omaglicu** i druge nuspojave koje mogu umanjiti Vašu sposobnost reagiranja.

→ **Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima** ako niste sigurni da lijek nije utjecao na Vašu sposobnost reagiranja.

## **Triumeq sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti za oralnu suspenziju, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Triumeq**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu lijeka Triumeq za dijete o kojem skrbite, ovisno o njegovoj tjelesnoj težini.

Ako dijete o kojem skrbite ima manje od 14 kg, Triumeq nije prikladan za njega jer nije poznato je li siguran i učinkovit. Liječnik bi djetetu trebao propisati sastavnice ovog lijeka zasebno.

Triumeq se može primjenjivati **s hranom ili bez nje**.

Tablete za oralnu suspenziju moraju se rastopiti u pitkoj vodi. Tablete treba potpuno rastopiti prije gutanja. Tablete se ne smiju žvakati, rezati ni drobiti.

**Djetetovu dozu** lijeka Triumeq treba prilagođavati u skladu s povećanjem njegove tjelesne težine.  
→ Stoga je važno da dijete **dolazi na dogovorene liječničke preglede**.

Triumeq je dostupan u obliku filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju. Filmom obložene tablete nisu iste kao tablete za oralnu suspenziju. Stoga ne smijete prelaziti s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju i obratno bez prethodnog razgovora s liječnikom.

**Ne smijete primijeniti antacid** unutar 6 sati prije primjene lijeka Triumeq i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene. Drugi lijekovi koji smanjuju količinu kiseline u želucu, poput ranitidina i omeprazola, mogu se uzimati istodobno s lijekom Triumeq.

→ Obratite se svom liječniku za dodatne savjete o uzimanju lijekova koji smanjuju količinu kiseline u želucu zajedno s lijekom Triumeq.

**Ako Triumeq primjenjujete s hranom, možete primijeniti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij** istodobno kad i Triumeq. **Ako Triumeq ne primjenjujete s hranom**, ne smijete primijeniti nadomjeske ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij unutar 6 sati prije primjene lijeka Triumeq i još najmanje 2 sata nakon njegove primjene.

→ Obratite se svom liječniku za dodatne savjete o uzimanju nadomjestaka ili multivitaminskih pripravaka koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij zajedno s lijekom Triumeq.

### **Ako primijenite više lijeka Triumeq nego što ste trebali**

Ako primijenite previše Triumeq tableta za oralnu suspenziju, **obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet**. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Triumeq.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Triumeq**

Ako propustite primijeniti dozu lijeka, učinite to čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, preskočite propuštenu dozu i primijenite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite djetetovo liječenje prema uobičajenom rasporedu.

→ **Nemojte primijeniti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

### **Ako prestanete primjenjivati Triumeq**

Ako ste iz bilo kojeg razloga prestali davati Triumeq djetetu — osobito ako ste to učinili zato što mislite da dijete ima nuspojave ili zato što ima neku drugu bolest:

**Obratite se liječniku prije nego što ga počnete ponovno primjenjivati.** Liječnik će provjeriti jesu li djetetovi simptomi bili povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani s reakcijom preosjetljivosti, **reći će Vam da više nikada ne smijete djetetu dati Triumeq ni druge lijekove koji sadrže abakavir ili dolutegravir.** Važno je da se pridržavate tog savjeta.

Ako Vam liječnik kaže da možete ponovno početi primjenjivati Triumeq, možda će Vas zamoliti da prve doze primijenite na mjestu na kojem se djetetu u slučaju potrebe odmah može pružiti liječnička pomoć.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kada se dijete liječi zbog HIV-a, može biti teško raspoznati je li neki simptom nuspojava lijeka Triumeq, drugih lijekova koje dijete uzima ili učinak same HIV infekcije. **Stoga je vrlo važno da s liječnikom razgovarate o bilo kojoj promjeni djetetova zdravstvenog stanja.**

Abakavir može uzrokovati reakciju preosjetljivosti (ozbiljna alergijska reakcija), posebno u bolesnika koji imaju gen HLA-B\*5701. Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B\*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti**, koja se u ovoj Uputi opisuje u odlomku 'Reakcije preosjetljivosti'. **Vrlo je važno da s razumijevanjem pročitate sve informacije o toj ozbiljnoj reakciji.**

**Osim nuspojava na Triumeq navedenih u nastavku**, tijekom primjene kombinirane terapije za HIV mogu se razviti i druga stanja.

Važno je da pročitate informacije u odlomku pod naslovom 'Druge moguće nuspojave na kombiniranu terapiju za HIV', koji se nalazi u ovome dijelu.

### **Reakcije preosjetljivosti**

Triumeq sadrži abakavir i dolutegravir. Obje te djelatne tvari mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti.

Te reakcije preosjetljivosti češće su primijećene u osoba liječenih lijekovima koji sadrže abakavir.

### **Kod koga se javljaju te reakcije?**

Svatko tko uzima Triumeq može razviti reakciju preosjetljivosti, koja može biti opasna po život ako osoba nastavi uzimati Triumeq.

Vjerojatnost da će se ta reakcija razviti veća je ako dijete ima gen koji se zove HLA-B\*5701 (međutim, dijete može imati reakciju čak i ako nema taj gen). Liječnik je trebao napraviti pretragu

kako bi utvrdio ima li dijete o kojem skrbite taj gen prije nego što mu je propisao Triumeq. Ako znate da dijete ima taj gen, recite to liječniku.

### **Koji su simptomi?**

Najčešći simptomi su:

**vrućica** (visoka tjelesna temperatura) i **kožni osip**.

Drugi česti simptomi su:

**mučnina**, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, izrazit umor.

Ostali simptomi uključuju:

bolove u zglobovima ili mišićima, oticanje vrata, nedostatak zraka, grlobolju, kašalj, povremene glavobolje, upalu oka (konjunktivitis), vrijeđi u ustima, nizak krvni tlak, trnce ili utrnulost šaka ili stopala.

### **Kada se te reakcije javljaju?**

Reakcije preosjetljivosti mogu se javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom Triumeq, ali je njihova pojava vjerojatnija tijekom prvih 6 tjedana liječenja.

### **Odmah se javite liječniku:**

**1 ako dijete dobije kožni osip ILI**

**2 ako kod djeteta primijetite simptome iz najmanje dviju od sljedećih skupina:**

- **vrućica**
- **nedostatak zraka, grlobolja ili kašalj**
- **mučnina ili povraćanje ili proljev ili bol u trbuhu**
- **izrazit umor ili tupi bolovi i probadanje ili opće loše osjećanje**

**Liječnik će Vam možda savjetovati da prestanete primjenjivati Triumeq.**

### **Ako ste prestali primjenjivati Triumeq**

Ako ste prestali djetetu davati Triumeq zbog reakcije preosjetljivosti, **dijete VIŠE NIKADA ne smije uzeti Triumeq ni druge lijekove koji sadrže abakavir**. Ako uzme takav lijek, unutar svega nekoliko sati može doći do opasnog pada krvnog tlaka koji može dovesti do smrti. Također, više nikada ne smije uzeti ni lijekove koji sadrže dolutegravir.

Ako je dijete o kojem skrbite iz bilo kojeg razloga prestalo uzimati Triumeq — osobito zato što mislite da dijete ima nuspojave ili zato što ima druge bolesti:

**Obratite se svom liječniku prije nego što ga počnete ponovno primjenjivati.** Liječnik će provjeriti jesu li djetetovi simptomi bili povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, **reći će Vam da više nikada ne smijete djetetu dati Triumeq ni druge lijekove koji sadrže abakavir**. Možda će Vam reći i da mu nikada više ne smijete dati nijedan drugi lijek koji sadrži dolutegravir. Važno je da se pridržavate tog savjeta.

Ponekad su se reakcije preosjetljivosti razvile u osoba koje su ponovno počele uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a imale su samo jedan simptom naveden na Kartici s upozorenjima prije nego što su ga prestale uzimati.

Vrlo se rijetko reakcija preosjetljivosti razvila u bolesnika koji su ponovno počeli uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a nisu imali nijedan simptom preosjetljivosti tijekom prethodne primjene tih lijekova.

Ako Vam liječnik kaže da možete ponovno početi primjenjivati Triumeq, možda će Vas zamoliti da prve doze primijenite na mjestu na kojem se djetetu u slučaju potrebe odmah može pružiti liječnička pomoć.

Ako je dijete preosjetljivo na Triumeq, vratite sve neupotrijebljene Triumeq tablete radi sigurnog zbrinjavanja. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Pakiranje lijeka Triumeq sadrži **Karticu s upozorenjima**, koja služi da Vas i zdravstvene radnike podsjeti na reakcije preosjetljivosti. **Odvojite tu karticu i uvijek je nosite sa sobom.**

### **Vrlo česte nuspojave**

Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba:**

- glavobolja
- proljev
- mučnina
- tegobe sa spavanjem (*nesanica*)
- nedostatak energije (*umor*)

### **Česte nuspojave**

Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba:**

- reakcije preosjetljivosti (*vidjeti 'Reakcije preosjetljivosti' ranije u ovom dijelu*)
- gubitak teka
- osip
- svrbež (*pruritus*)
- povraćanje
- bol u trbuhu (*bol u abdomenu*)
- nelagoda u trbuhu (*abdomenu*)
- povećanje tjelesne težine
- probavne smetnje
- vjetrovi (*flatulencija*)
- omaglica
- neuobičajeni snovi
- noćne more
- depresija (osjećaji duboke tuge ili bezvrijednosti)
- tjeskoba
- umor
- omamljenost
- vrućica (*visoka tjelesna temperatura*)
- kašalj
- nadraženost ili curenje iz nosa
- gubitak kose
- bol i nelagoda u mišićima
- bol u zglobovima
- slabost
- opće loše osjećanje

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima

### **Manje česte nuspojave**

Mogu se javiti u **do 1 na 100 osoba:**

- upala jetre (*hepatitis*)
- suicidalne misli i ponašanja (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili s mentalnim zdravljem)
- napadaj panike

Manje česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- smanjen broj stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (*trombocitopenija*)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*) ili nizak broj bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)

- povećanje razine šećera (glukoze) u krvi
- povećanje razine triglicerida (jedne vrste masnoće) u krvi.

### Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 1000 osoba:**

- upala gušterače (*pankreatitis*)
- razgradnja mišićnog tkiva
- zatajenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica ili neuobičajeno tamnu mokraću)
- samoubojstvo (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili mentalnim zdravljem)
  - **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve probleme s mentalnim zdravljem (pogledajte i druge prethodno navedene probleme s mentalnim zdravljem).

Rijetke nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povišene razine bilirubina (pokazatelja jetrene funkcije) u krvi
- povećanje razine enzima koji se zove *amilaza*.

### Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10 000 osoba:**

- utrnulost, trnci na koži (mravinjanje)
- osjećaj slabosti u udovima
- kožni osip, kod kojeg mogu nastati mjehurići na koži koji izgledaju poput malenih meta (tamne mrlje u sredini, okružene svjetlijim područjem s tamnim prstenom uz rub) (*multiformni eritem*)
- rasprostranjen osip praćen mjehurićima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), koji u težim oblicima uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)
- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- nemogućnost koštane srži da proizvede nove crvene krvne stanice (*izolirana aplazija crvenih krvnih stanica*)

Ako kod djeteta o kojem skrbite primijetite bilo koju nuspojavu

→ **Obavijestite svog liječnika.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

### Druge moguće nuspojave na kombiniranu terapiju za HIV

Kombinirana terapija, poput one lijekom Triumeq, može uzrokovati razvoj drugih stanja tijekom liječenja HIV infekcije.

### Simptomi infekcije i upale

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom ili AIDS-om imaju oslabljen imunološki sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Takve su infekcije prije liječenja možda bile 'u mirovanju' pa ih oslabljen imunostni sustav nije mogao prepoznati. Nakon početka liječenja imunostni sustav jača i počinje se boriti s infekcijom, što može uzrokovati simptome infekcije ili upale. Simptomi obično uključuju **vručicu** praćenu nekim od sljedećih simptoma:

- glavoboljom
- bolom u trbuhu
- otežanim disanjem

Kako imunostni sustav jača, u rijetkim slučajevima može napasti i zdravo tkivo (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon što dijete počne uzimati lijek za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeren nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu

**Ako dijete o kojem skrbite dobije bilo koji simptom infekcije** i upale ili ako primijetite neki od gore navedenih simptoma:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte djetetu davati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

### **Bol u zglobovima, ukočenost i tegobe s kostima**

U nekih osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV može se razviti bolest koja se zove *osteonekroza*. Kod te bolesti dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kosti. Osobe mogu biti sklonije toj bolesti:

- ako dugotrajno uzimaju kombiniranu terapiju
- ako uzimaju i protuupalne lijekove koje se zovu kortikosteroidi
- ako piju alkohol
- ako im je imunosni sustav jako oslabljen
- ako su pretili

### **Znakovi osteonekroze uključuju:**

- ukočenost zglobova
- bolove i probadanja u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma:

→ **Obavijestite svog liječnika.**

### **Učinci na tjelesnu težinu, lipide u krvi i glukozu u krvi**

Tijekom terapije za HIV može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravstvenim stanjem i životnim stilom, a ponekad i sa samim lijekovima protiv HIV infekcije. Vaš će liječnik provesti pretrage kako bi utvrdio je li došlo do tih promjena.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Triumeq**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boce iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu držite čvrsto zatvorenom. Ne uklanjajte sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Triumeq sadrži**

- Djelatne tvari su dolutegravir, abakavir i lamivudin. Jedna tableta sadrži 5 mg dolutegravira u obliku dolutegravnatrija, 60 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 30 mg lamivudina.

- Drugi sastojci su acesulfamkalij, krosповidon, manitol (E421), mikrokristalična celuloza, povidon, silicificirana mikrokristalična celuloza (mikrokristalična celuloza; koloidni, bezvodni silicijev dioksid), natrijev škroboglikolat, natrijev stearilfumarat, okus jagoda sa šlagom, sukraloza, djelomično hidrolizirani poli(vinilni alkohol), makrogol, talk, titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti za oralnu suspenziju, tj. zanemarive količine natrija.

### **Kako Triumeq izgleda i sadržaj pakiranja**

Triumeq tablete za oralnu suspenziju žute su bikonveksne tablete u obliku kapsula, s utisnutom oznakom "SV WTU" na jednoj strani.

Tablete za oralnu suspenziju dolaze u bocama koje sadrže 90 tableta.

Boca sadrži sredstvo za sušenje koje smanjuje količinu vlage. Nakon otvaranja boce, sredstvo za sušenje ostavite u boci i nemojte ga uklanjati.

Pakiranje uključuje i dozirnu čašicu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Upute za uporabu korak po korak

Prije primjene doze lijeka pročitajte Upute za uporabu.  
Slijedite navedene korake i upotrijebite čistu vodu za piće da biste pripremili i dali dozu djetetu.

### Važne informacije

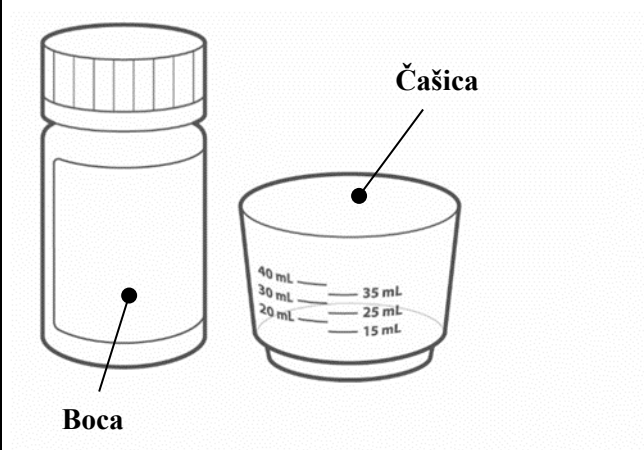
Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao zdravstveni radnik. Razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom ako niste sigurni.

**Nemojte** žvakati, rezati ni drobiti tablete.

Ako zaboravite primijeniti dozu lijeka, učinite to čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, preskočite propuštenu dozu i primijenite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu. Nemojte dati 2 doze istodobno niti primijeniti dozu veću od one koju je propisao zdravstveni radnik.

Ako Vaše dijete nije uzelo ili ne može uzeti cijelu dozu, nazovite zdravstvenog radnika.

Ako primijenite previše lijeka, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.



### U pakiranju se nalaze:

- boca koja sadrži 90 tableta
- dozirna čašica

### Također će Vam trebati:

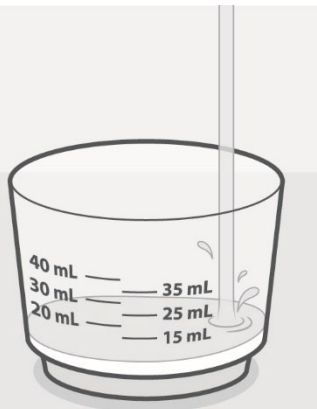
- čista pitka voda

## Priprema

### 1. Ulijte vodu

Vodič za volumen vode

Broj tableta	Volumen vode
5	20 ml
6	20 ml

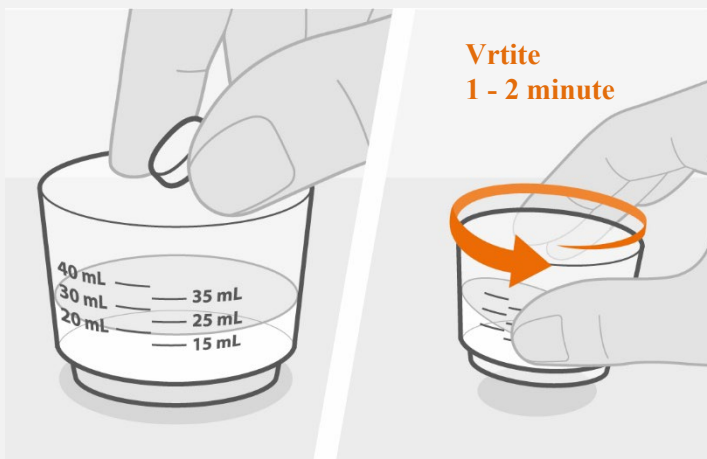


- Ulijte čistu vodu za piće u čašicu.  
Prikazani vodič za volumen vode pokazuje koliko je vode potrebno za propisanu dozu.

**Upotrijebite isključivo vodu za piće.**

- **Nemojte** upotrijebiti nijedno drugo piće ili hranu za pripremu doze.

### 2. Pripremite lijek



- Ubacite propisan broj tableta u vodu.
- Nježno vrtite čašicu 1 - 2 minute da bi se tablete rastopile. Lijek će postati mutan. Pripazite da ne prolijete nimalo lijeka.
- Provjerite je li lijek spreman. Ako primijetite bilo kakve grudice lijeka, nastavite vrtjeti čašicu dok ne nestanu.

Ako prolijete malo lijeka, očistite to što ste prolili.

Bacite ostatak pripremljenog lijeka i pripremite novu dozu.

**Lijek morate primijeniti unutar 30 minuta od pripreme doze.** Ako je prošlo više od 30 minuta, isperite čašicu i pripremite novu dozu lijeka.

## Primjena lijeka

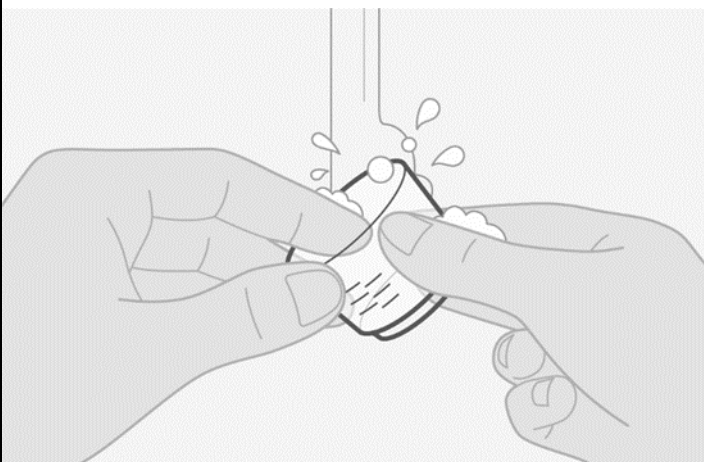
### 3. Primijenite lijek



- Dijete mora biti u uspravnom položaju. Dajte mu sav lijek koji ste pripremili.
- Ulijte još 15 ml ili manje pitke vode u čašicu, zavrtite je nekoliko puta i dajte djetetu da sve popije.
- **Ako preostane imalo lijeka, ponovite ovaj postupak kako biste bili sigurni da je dijete dobilo cijelu dozu.**

## Čišćenje

### 4. Očistite pribor za doziranje



- Operite čašicu vodom.
- Čašica mora biti čista prije pripreme sljedeće doze.

### Informacije o čuvanju

Čuvajte tablete u boci. Držite bocu čvrsto zatvorenom.

Boca sadrži spremnik sa sredstvom za sušenje, koje pomaže održati tablete suhima. **Nemojte** pojesti sredstvo za sušenje. **Nemojte** ukloniti sredstvo za sušenje iz boce.

**Čuvajte sve dijelove izvan dohvata djece.**

### Informacije o zbrinjavanju

Kad potrošite sve tablete u boci ili ih više ne budete trebali, bacite bocu i čašicu. Zbrinite ih u skladu s lokalnim smjernicama za odlaganje kućnog otpada.

U sljedećem ćete pakiranju dobiti novu čašicu.

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za dolutegravir, dolutegravir/abakavir/lamivudin, dolutegravir/lamivudin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o kardiovaskularnim događajima kod primjene abakavira dostupne iz literature, uključujući vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je potrebno revidirati upozorenja i mjere opreza pri uporabi za lijekove koji sadrže abakavir kako bi se primjereno odrazile trenutno poznate informacije o kardiovaskularnim događajima te da, sukladno važećim smjernicama za liječenje, u informacije o lijeku također treba uvrstiti preporuku o izbjegavanju primjene lijekova koji sadrže abakavir u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže abakavir, kao što je Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin).

Nakon ocjene PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za preporuku.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za dolutegravir, dolutegravir/abakavir/lamivudin, dolutegravir/lamivudin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) dolutegravir/abakavir/lamivudin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Triumeq.