

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg dolutegrawiru (w postaci soli sodowej), 600 mg abakawiru (w postaci siarczynu) i 300 mg lamiwudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Fioletowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, o wymiarach około 22 x 11 mm, z napisem „572 Tri” wytłoczonym po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Triumeq jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia produktami zawierającymi abakawir należy przeprowadzić badanie obecności alleli HLA-B\*5701 u każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B\*5701.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien zlecać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

#### Dawkowanie

*Osoby dorosłe, młodzież i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg)*  
Zalecana dawka produktu Triumeq to jedna tabletki raz na dobę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Triumeq tabletki powlekane u osób dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 25 kg, ponieważ tabletki zawiera ustalone dawki, które nie mogą być zmniejszone. Produkt leczniczy Triumeq tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy stosować u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała od co najmniej 6 kg do poniżej 25 kg.

W przypadku konieczności przerwania stosowania lub dostosowania dawki jednej z substancji czynnych, dostępne są oddzielne produkty zawierające dolutegrawir, abakawir lub lamiwudynę. W takich przypadkach lekarz powinien zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z tych produktów leczniczych.

Oddzielna dawka dolutegrawiru (w postaci tabletek powlekanych lub tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) ma zastosowanie w przypadku konieczności dostosowania dawki z powodu interakcji między lekami, np. z ryfampicyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną,

fenobarbitalem, preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego, etrawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną lub typranawirem/rytonawirem) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej*

Produkt leczniczy Triumeq jest dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej dla pacjentów w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała od co najmniej 6 kg do poniżej 25 kg. Biodostępność dolutegrawiru w postaci tabletek powlekanych oraz w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej nie jest porównywalna; dlatego nie wolno ich stosować jako bezpośrednich zamienników (patrz punkt 5.2).

#### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki produktu Triumeq, pacjent powinien możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, chyba że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostępne dane na temat stosowania dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie ma danych wskazujących na to, aby u pacjentów w podeszłym wieku konieczne było zastosowanie innej dawki niż u młodszych pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2). Ze względu na związane z wiekiem zaburzenia, takie jak pogorszenie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych, w tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie produktu ze szczególną ostrożnością.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania produktu Triumeq u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Jednakże, ekspozycja na lamiwudynę jest znacząco zwiększona u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania u nich produktu Triumeq, chyba że uzna się to za konieczne. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) konieczne jest ściśle kontrolowanie stanu pacjenta obejmujące, o ile to możliwe, monitorowanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Triumeq u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała poniżej 6 kg.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

##### Podanie doustne

Produkt Triumeq można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami białek transportujących kationy organiczne (OCT) 2, w tym między innymi z famprydyną (zwaną również dalfamprydyną, patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8)

Zarówno abakawir, jak i dolutegrawir są związane z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8) i posiadają kilka wspólnych cech, takich jak możliwość wystąpienia gorączki i (lub) wysypki z innymi objawami wskazującymi na zmiany wielonarządowe. Klinicznie nie jest możliwe określenie, czy reakcja nadwrażliwości na produkt Triumeq została spowodowana przez abakawir, czy przez dolutegrawir. Reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej po zastosowaniu abakawiru, niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach zakończyły się zgonem, kiedy nie były właściwie leczone. Ryzyko reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania obecności alleli HLA-B\*5701. Jednak reakcje te były zgłaszane z małą częstością także u pacjentów, którzy nie posiadają tych alleli.

W związku z tym należy zawsze przestrzegać następujących zaleceń:

- Status HLA-B\*5701 musi być zawsze udokumentowany przed rozpoczęciem leczenia.
- Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Triumeq u pacjentów, u których występuje HLA-B\*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B\*5701 i u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir.
- **Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Triumeq**, nawet u pacjentów, którzy nie posiadają alleli HLA-B\*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie odstawienia produktu Triumeq po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia natychmiastowej, zagrażającej życiu reakcji. Należy monitorować stan kliniczny pacjenta, w tym oznaczać aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny.
- Po przerwaniu leczenia produktem Triumeq z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Triumeq ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir lub dolutegrawir.**
- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktu zawierającego abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zwykle cięższy niż reakcja pierwotna i może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon.
- Aby uniknąć ponownego podania abakawiru lub dolutegrawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęły pozostałe tabletki produktu Triumeq.

##### Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości

W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości wystąpiły u <1% pacjentów leczonych dolutegrawirem i charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi, a czasem zaburzeniami narządowymi, w tym ciężkimi reakcjami dotyczącymi wątroby.

Reakcje nadwrażliwości na abakawir dobrze scharakteryzowano podczas badań klinicznych oraz

w okresie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **choć reakcje te mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir, są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych); są to między innymi objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.** Te objawy reakcji nadwrażliwości nasilają się w trakcie leczenia i **mogą zagrażać życiu.** Objawy zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

Rzadko, u pacjentów, którzy przerwali leczenie abakawirem z przyczyn innych niż objawy reakcji nadwrażliwości, występowały również zagrażające życiu reakcje w ciągu kilku godzin po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem (patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych). Ponowne rozpoczęcie podawania abakawiru u tych pacjentów powinno odbywać się w warunkach, gdzie pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów i masa ciała zmieniają się w następstwie leczenia. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

### Choroby wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Triumeq u pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu Triumeq u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować zgodnie z przyjętymi w praktyce standardami. Jeśli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.

### Pacjenci z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących leczenie przeciwretrowirusowe, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem działań niepożądanych dotyczących wątroby. Jeśli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Produkt Triumeq zawiera lamiwudynę, która wykazuje aktywność w wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Abakawir i dolutegrawir nie wykazują takiej aktywności. Lamiwudyna w monoterapii zazwyczaj nie jest uważana za odpowiednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B ze względu na wysokie ryzyko rozwoju oporności wirusa zapalenia wątroby typu B. Dlatego jeśli produkt Triumeq stosuje się u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B, na ogół konieczne jest dodatkowe leczenie przeciwwirusowe. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Jeśli leczenie produktem Triumeq u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może spowodować nagłe zaostrzenie zapalenia wątroby.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i rozpoczęcia w razie konieczności leczenia. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej; jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

U niektórych pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C po rozpoczęciu leczenia dolutegrawirem obserwowano podwyższenie wyników badań biochemicznych wątroby, odpowiadające zespołowi rekonstrukcji immunologicznej. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C zaleca się monitorowanie wyników badań biochemicznych wątroby (patrz „Pacjenci z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C” powyżej w tym punkcie, a także punkt 4.8.)

### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, didanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie aktywności lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśni, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do zmiany obecnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet leczenia przeciwretrowirusowego w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Mimo że dostępne dane z badań klinicznych i obserwacyjnych abakawiru wykazują niespójne wyniki, kilka badań sugeruje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych abakawirem. W związku z tym, przepisując produkt Triumeq, należy podjąć działania w celu zminimalizowania wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii). Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy rozważyć alternatywne opcje leczenia w stosunku do schematu leczenia zawierającego abakawir.

## Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, bisfosfonianów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy zalecić pacjentom, aby zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

## Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy pouczyć o tym, że ani produkt Triumeq ani jakiegokolwiek inne leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV oraz że mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

## Podawanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, przyjmujących produkt Triumeq, może wystąpić od 1,6 do 3,3-krotnie zwiększona ekspozycja (AUC) na lamiwudynę w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\geq 50$  ml/min. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących stosowanie produktu Triumeq i jego poszczególnych składników oddzielnie u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, u których dostosowano dawkę lamiwudyny. Podczas pierwotnych badań rejestracyjnych lamiwudyny skojarzonej z zydowudyną, zwiększona ekspozycja na lamiwudynę była powiązana z większym odsetkiem toksycznego wpływu na krew (neutropenią i niedokrwistością), chociaż przerwanie leczenia spowodowane neutropenią lub niedokrwistością miało miejsce u <1% pacjentów. Mogą wystąpić inne działania niepożądane związane z lamiwudyną (takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia czynności wątroby).

Pacjentów przyjmujących produkt Triumeq, u których klirens kreatyniny utrzymuje się na poziomie 30-49 ml/min, należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z lamiwudyną, zwłaszcza toksycznego wpływu na krew. W przypadku wystąpienia bądź nasilenia objawów neutropenii lub niedokrwistości, wskazane jest dostosowanie dawki lamiwudyny, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, co nie jest możliwe przy zastosowaniu produktu Triumeq. Należy przerwać stosowanie produktu Triumeq i ustalić schemat leczenia opierając się o jego poszczególne składniki.

## Oporność na leki

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Triumeq u pacjentów z opornością na inhibitory integrazy. Wynika to z faktu, że zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych pacjentów z opornością na inhibitory integrazy wynosi 50 mg dwa razy na dobę i nie ma wystarczających danych, aby zalecić określoną dawkę dolutegrawiru u młodzieży, dzieci i niemowląt z opornością na inhibitory integrazy.

## Interakcje między lekami

Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę podczas jednoczesnego stosowania z ryfampicyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego, etrawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną lub typranawirem/rytonawirem (patrz punkt 4.5).

Produktu Triumeq nie należy podawać jednocześnie z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy zawierającymi kationy wielowartościowe. Zaleca się, aby Triumeq podawać 2 godziny przed

przyjęciem lub 6 godzin po przyjęciu tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą być przyjmowane w tym samym czasie co Triumeq, jeśli jest on przyjmowany z posiłkiem. Jeśli Triumeq jest przyjmowany na czczo, zaleca się, aby suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez przyjmować 2 godziny po przyjęciu lub 6 godzin przed przyjęciem produktu Triumeq (patrz punkt 4.5).

Dolutegrawir zwiększa stężenie metforminy. W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania lub zaprzestawania jednoczesnego podawania metforminy z dolutegrawirem (patrz punkt 4.5). Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego istotne jest kontrolowanie czynności nerek podczas leczenia skojarzonego z dolutegrawirem. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (stopień 3a, klirens kreatyniny [CrCL] 45-59 ml/min) i zalecana jest ostrożność. Należy rozważyć zmniejszenie dawki metforminy.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lamiwudyny z kładrybiną (patrz punkt 4.5).

Produktu Triumeq nie należy przyjmować z żadnymi innymi produktami leczniczymi zawierającymi dolutegrawir, abakawir, lamiwudynę lub emtrycytabinę, z wyjątkiem przypadków, gdy wskazane jest dostosowanie dawki dolutegrawiru z powodu interakcji między lekami (patrz punkt 4.5).

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Triumeq zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Triumeq zawiera dolutegrawir, abakawir i lamiwudynę, dlatego wszystkie interakcje typowe dla tych leków dotyczą również produktu Triumeq. Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji pomiędzy dolutegrawirem, abakawirem i lamiwudyną.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny

Dolutegrawir jest eliminowany głównie przez metabolizm z udziałem urydynodifosforoglukuronozylotransferazy (UGT) 1A1. Dolutegrawir jest także substratem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jednoczesne stosowanie produktu Triumeq i innych produktów leczniczych hamujących UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i (lub) P-gp może zatem zwiększać stężenie dolutegrawiru w osoczu. Produkty lecznicze, które indukują te enzymy lub białka transportujące, mogą zmniejszać stężenie dolutegrawiru w osoczu i osłabiać działanie terapeutyczne dolutegrawiru (patrz tabela 1).

Wchłanianie dolutegrawiru zmniejsza się po zastosowaniu niektórych produktów leczniczych zmniejszających kwasność soku żołądkowego (patrz tabela 1).

Abakawir jest metabolizowany przez UGT (UGT2B7) oraz przez dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne stosowanie induktorów (np. ryfampicyna, karbamazepina i fenytoina) lub inhibitorów (np. kwas walproinowy) enzymów UGT lub związków eliminowanych przez dehydrogenazę alkoholową może zmieniać narażenie na abakawir.

Lamiwudyna jest usuwana przez nerki. Aktywne wydzielanie lamiwudyny w nerkach do moczu odbywa się przy udziale OCT2 oraz nośników usuwania wielu leków i toksyn (MATE1 i MATE2-K). Wykazano, że trimetoprym (inhibitor tych nośników leków) zwiększa stężenie lamiwudyny w osoczu; zwiększenie stężenia nie było jednak klinicznie istotne (patrz Tabela 1). Dolutegrawir jest inhibitorem OCT2 i MATE, jednak w analizie różnych badań wykazano, że stężenia lamiwudyny były podobne



niezależnie od jednoczesnego przyjmowania lub nieprzyjmowania dolutegrawiru, co wskazuje na to, że dolutegrawir nie ma wpływu na narażenie na lamiwudynę w warunkach *in vivo*. Lamiwudyna jest również substratem transportera wychwyty wątrobowego OCT1. Ponieważ eliminacja wątrobowa odgrywa niewielką rolę w klirensie lamiwudyny, jest mało prawdopodobne, aby interakcje będące wynikiem hamowania OCT1 były klinicznie istotne.

Mimo że abakawir i lamiwudyna są w warunkach *in vitro* substratami BCRP i P-gp, to biorąc pod uwagę dużą całkowitą biodostępność abakawiru i lamiwudyny (patrz punkt 5.2), jest mało prawdopodobne, aby inhibitory tych transporterów pompy lekowej wykazywały klinicznie istotny wpływ na stężenia abakawiru i lamiwudyny.

#### Wpływ dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W warunkach *in vivo* dolutegrawir nie miał wpływu na midazolam, będący czułym substratem CYP3A4. Na podstawie danych *in vivo* i (lub) *in vitro* nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami jakiegokolwiek istotnego enzymu lub białka transportującego, takiego jak CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (więcej informacji, patrz punkt 5.2).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamował nerkowe białka transportujące OCT2 i MATE1. W warunkach *in vivo* u pacjentów obserwowano zmniejszenie klirensu kreatyniny o 10–14% (frakcja wydzielnicza jest zależna od transportu przez OCT2 i MATE-1). W warunkach *in vivo* dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie jest zależne od OCT2 i (lub) MATE-1 (np. famprydyny [zwanej także dalfamprydyną], metforminy) (patrz tabela 1).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamował białka transportujące wychwyty nerkowego anionów organicznych OAT1 i OAT3. Ze względu na brak w warunkach *in vivo* wpływu na farmakokinetykę tenofowiru, który jest substratem OAT, hamowanie OAT1 w warunkach *in vivo* jest mało prawdopodobne. Nie badano hamowania OAT3 w warunkach *in vivo*. Dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie jest zależne od OAT3.

W warunkach *in vitro* abakawir wykazuje możliwość hamowania CYP1A1 i ograniczone możliwości hamowania procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. Abakawir był inhibitorem MATE1; skutki kliniczne są nieznanne.

W warunkach *in vitro* lamiwudyna była inhibitorem OCT1 i OCT2; skutki kliniczne są nieznanne.

W tabeli 1 przedstawiono potwierdzone i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi.

#### Tabela interakcji

W tabeli 1 wymieniono interakcje między dolutegrawirem, abakawirem, lamiwudyną i podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „C<sub>max</sub>”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „C<sub>τ</sub>”). Tabeli tej nie należy uznawać za wyczerpującą, lecz jest ona reprezentatywna dla badanych grup leków.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy lekami

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcja Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (nie-NRTI)</i>		

<p>Etrawiryna (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy) i dolutegrawir</p>	<p>Dolutegrawir ↓  AUC ↓ 71%  C<sub>max</sub> ↓ 52%  C<sub>τ</sub> ↓ 88%</p> <p>Etrawiryna ↔  (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)</p>	<p>Etrawiryna bez wzmocnionych inhibitorów proteazy zmniejsza stężenie dolutegrawiru w osoczu. Zalecana dawka dolutegrawiru u pacjentów otrzymujących etrawirynę bez wzmocnionych inhibitorów proteazy wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Ponieważ Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki, dodatkową tabletkę 50 mg dolutegrawiru należy podać około 12 godzin po przyjęciu produktu Triumeq, podczas jednoczesnego stosowania z etrawiryną bez wzmocnionych inhibitorów proteazy (w celu dostosowania dawki dostępny jest oddzielny produkt zawierający dolutegrawir, patrz punkt 4.2).</p>
<p>Lopinawir + rytonawir + etrawiryna i dolutegrawir</p>	<p>Dolutegrawir ↔  AUC ↑ 11%  C<sub>max</sub> ↑ 7%  C<sub>τ</sub> ↑ 28%</p> <p>Lopinawir ↔  Rytonawir ↔  Etrawiryna ↔</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p>
<p>Darunawir + rytonawir + etrawiryna i dolutegrawir</p>	<p>Dolutegrawir ↓  AUC ↓ 25%  C<sub>max</sub> ↓ 12%  C<sub>τ</sub> ↓ 36%</p> <p>Darunawir ↔  Rytonawir ↔  Etrawiryna ↔</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p>
<p>Efawirenz i dolutegrawir</p>	<p>Dolutegrawir ↓  AUC ↓ 57%  C<sub>max</sub> ↓ 39%  C<sub>τ</sub> ↓ 75%</p> <p>Efawirenz ↔ (historyczne grupy kontrolne)  (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)</p>	<p>Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem. Ponieważ Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki, dodatkową tabletkę 50 mg dolutegrawiru należy podać około 12 godzin po przyjęciu produktu Triumeq, podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem (w celu dostosowania dawki dostępny jest oddzielny produkt zawierający dolutegrawir, patrz punkt 4.2).</p>
<p>Newirapina i dolutegrawir</p>	<p>Dolutegrawir ↓  (Nie badano, przewiduje się podobne zmniejszenie ekspozycji jak w przypadku efawirenz z powodu indukcji.)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie z newirapiną może zmniejszać stężenie dolutegrawiru w osoczu z powodu indukcji enzymów i nie badano takiego skojarzenia leków. Wpływ newirapiny na ekspozycję na dolutegrawir jest prawdopodobnie podobny lub mniejszy niż w przypadku</p>

		efawirenzu. Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę podczas jednoczesnego stosowania z newirapiną. Ponieważ Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki, dodatkową tabletkę 50 mg dolutegrawiru należy podać około 12 godzin po przyjęciu produktu Triumeq, podczas jednoczesnego stosowania z newirapiną (w celu dostosowania dawki dostępny jest oddzielny produkt zawierający dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
Rilpiwiryna	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpiwiryna ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Tenofowir  Emtrycytabina, didanozyna, stawudyna, zydowudyna.	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofowir ↔  Nie badano interakcji.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania produktu Triumeq z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.  Nie zaleca się stosowania produktu Triumeq w skojarzeniu z produktami zawierającymi emtrycytabinę, ponieważ zarówno lamiwudyna (zawarta w produkcie Triumeq), jak i emtrycytabina są analogami cytydyny (w szczególności istnieje ryzyko interakcji wewnątrzkomórkowych (patrz punkt 4.4)).
<i>Inhibitory proteazy</i>		
Atazanawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanawir ↔ (historyczne grupy kontrolne) (hamowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Atazanawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanawir ↔ Rytonawir ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Typranawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 59%	Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku

	$C_{max}$ ↓ 47% $C_{\tau}$ ↓ 76%  Typranawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	jednoczesnego stosowania z typranawirem i rytonawirem. Ponieważ Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki, dodatkową tabletkę 50 mg dolutegrawiru należy podać około 12 godzin po przyjęciu produktu Triumeq, podczas jednoczesnego stosowania z typranawirem/rytonawirem (w celu dostosowania dawki dostępny jest oddzielny produkt zawierający dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
Fosamprenawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ $AUC$ ↓ 35% $C_{max}$ ↓ 24% $C_{\tau}$ ↓ 49%  Fosamprenawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Fosamprenawir i rytonawir zmniejszają stężenia dolutegrawiru, ale na podstawie ograniczonych danych nie stwierdzono jego zmniejszonej skuteczności w badaniach fazy III. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Lopinawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ $AUC$ ↓ 4% $C_{max}$ ↔ 0% $C_{24}$ ↓ 6%  Lopinawir ↔ Rytonawir ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Lopinawir + rytonawir i abakawir	Abakawir $AUC$ ↓ 32%	
Darunawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ $AUC$ ↓ 22% $C_{max}$ ↓ 11% $C_{\tau}$ ↓ 38%  Darunawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>Inne leki przeciwwirusowe</b>		
Daklataswir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ $AUC$ ↑ 33% $C_{max}$ ↑ 29% $C_{\tau}$ ↑ 45% Daklataswir ↔	Daklataswir nie zmienia stężenia dolutegrawiru w osoczu w zakresie znaczącym klinicznie. Dolutegrawir nie zmienia stężenia daklataswiru w osoczu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>Leki przeciwzakaźne</b>		

Trimetoprim + sulfametoksazol (ko-trimoksazol) i abakawir  Trimetoprim + sulfametoksazol (ko-trimoksazol) i lamiwudyna (160 mg + 800 mg raz na dobę przez 5 dni i 300 mg w pojedynczej dawce)	Nie badano interakcji.  Lamiwudyna: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Trimetoprim: AUC ↔  Sulfametoksazol: AUC ↔  (hamowanie białka transportującego kationy organiczne)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Triumeq, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).
<b>Leki przeciwprątkowe</b>		
Ryfampicyna i dolutegawir	Dolutegawir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Dawka dolutegawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną. Ponieważ Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki, dodatkową tabletkę 50 mg dolutegawiru należy podać około 12 godzin po przyjęciu produktu Triumeq, podczas jednoczesnego stosowania z ryfampicyną (w celu dostosowania dawki dostępny jest oddzielny produkt zawierający dolutegawir, patrz punkt 4.2).
Ryfabutyna	Dolutegawir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>Leki przeciwdrgawkowe</b>		
Karbamazepina i dolutegawir	Dolutegawir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Zalecana dawka dolutegawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z karbamazepiną. Ponieważ Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki, dodatkową tabletkę 50 mg dolutegawiru należy podać około 12 godzin po przyjęciu produktu Triumeq, podczas jednoczesnego stosowania z karbamazepiną (w celu dostosowania dawki dostępny jest oddzielny produkt zawierający dolutegawir, patrz punkt 4.2).
Fenobarbital i dolutegawir Fenytoina i dolutegawir Okskarbazepina i dolutegawir	Dolutegawir ↓ (Nie badano, przewidywane)	Zalecana dawka dolutegawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z tymi

	zmniejszenie stężenia z powodu indukcji UGT1A1 i enzymów CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny)	induktorami metabolizmu. Ponieważ Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki, dodatkową tabletkę 50 mg dolutegrawiru należy podać około 12 godzin po przyjęciu produktu Triumeq, podczas jednoczesnego stosowania z tymi induktorami metabolizmu (w celu dostosowania dawki dostępny jest oddzielny produkt zawierający dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
<b>Leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>)</b>		
Ranitydyna	Nie badano interakcji.  Klinicznie istotne interakcje są mało prawdopodobne.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Cymetydyna	Nie badano interakcji.  Klinicznie istotne interakcje są mało prawdopodobne.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<b>Leki cytotoksyczne</b>		
Kladrybina i lamiwudyna	Nie badano interakcji.  W warunkach <i>in vitro</i> lamiwudyna hamuje fosforylację wewnątrzkomórkową kladrybiny, co prowadzi do potencjalnego ryzyka utraty skuteczności kladrybiny w przypadku jednoczesnego podawania tych leków w warunkach klinicznych. Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują również na potencjalną interakcję między lamiwudyną i kladrybiną.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Triumeq z kladrybiną (patrz punkt 4.4).
<b>Opioidy</b>		
Metadon i abakawir (40 do 90 mg raz na dobę przez 14 dni i 600 mg w dawce pojedynczej, a następnie 600 mg dwa razy na dobę przez 14 dni)	Abakawir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35%  Metadon: CL/F ↑ 22%	U większości pacjentów prawdopodobnie nie ma konieczności dostosowania dawki metadonu; w rzadkich przypadkach może być konieczne ponowne ustalenie dawki metadonu.
<b>Retinoidy</b>		
Retinoidy (np. izotretynoina)	Nie badano interakcji.  Możliwe interakcje wynikające ze wspólnej drogi eliminacji przez dehydrogenazę alkoholową (w przypadku	Dane są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.

	abakawiru).	
<b>Różne</b>		
<i>Alkohol</i>		
Etanol i dolutegrawir Etanol i lamiwudyna  Etanol i abakawir (0,7 g/kg mc. w pojedynczej dawce i 600 mg w pojedynczej dawce)	Nie badano interakcji (hamowania dehydrogenazy alkoholowej)  Abakawir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<i>Sorbitol</i>		
Roztwór sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamiwudyna	Pojedyncza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego 300 mg  Lamiwudyna:  AUC ↓ 14%; 32%; 36%  C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Triumeq z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1, w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.
<i>Leki blokujące kanały potasowe</i>		
Famprydyna (zwana także dalfamprydyną) i dolutegrawir	Famprydyna ↑	Jednoczesne stosowanie z dolutegrawirem może wywoływać drgawki spowodowane zwiększeniem stężenia famprydyny w osoczu wynikającym z hamowania OCT2; jednoczesne stosowanie nie było badane. Stosowanie famprydyny jednocześnie z produktem Triumeq jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy i suplementy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy, zawierające magnez lub glin i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez lub glin należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania produktu Triumeq (co najmniej 2 godziny po przyjęciu lub 6 godzin przed przyjęciem produktu Triumeq).
Suplementy wapnia i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	- Suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą być przyjmowane w tym samym czasie co Triumeq, jeśli jest on przyjmowany z posiłkiem. - Jeśli Triumeq jest przyjmowany na czczo, takie suplementy należy przyjmować co najmniej 2 godziny po przyjęciu lub 6 godzin przed przyjęciem produktu Triumeq.
Suplementy żelaza i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Wiązanie w postaci	

	kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Podczas przyjmowania dolutegrawiru i tych suplementów na czczo, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na dolutegrawir. W stanie po posiłku zmiany w ekspozycji po jednoczesnym podaniu z suplementami wapnia lub żelaza były modyfikowane przez wpływ pokarmu, skutkiem czego obserwowana ekspozycja była podobna do uzyskiwanej po podaniu dolutegrawiru na czczo.
Preparaty wielowitaminowe (zawierające wapń, żelazo lub magnez) i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Kortykosteroidy</i>		
Prednizon	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Leki przeciwcukrzycowe</i>		
Metformina i dolutegrawir	Metformina ↑ Dolutegrawir ↔ Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg raz na dobę: Metformina AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg dwa razy na dobę: Metformina AUC ↑ 145% C <sub>max</sub> ↑ 111%	W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania i zaprzestawania jednoczesnego stosowania metforminy z dolutegrawirem. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wynikające ze zwiększonego stężenia metforminy (patrz punkt 4.4).
<i>Produkty ziołowe</i>		
Preparaty dziurawca zwyczajnego i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ (Nie badano, przewidywane zmniejszenie stężenia z powodu indukcji UGT1A1 i enzymów CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny)	Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego. Ponieważ Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki, dodatkową tabletkę 50 mg dolutegrawiru należy podać około 12 godzin po przyjęciu produktu Triumeq, podczas jednoczesnego stosowania z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (w celu dostosowania dawki dostępny jest oddzielny produkt zawierający dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol (EE) i norgestromin (NGMN) i dolutegrawir	Wpływ dolutegrawiru: EE ↔ AUC ↑ 3%	Dolutegrawir nie ma farmakodynamicznego wpływu na hormon luteinizujący (LH),



	$C_{max} \downarrow 1\%$ Wpływ dolutegrawiru: NGMN $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{max} \downarrow 11\%$	folikulotropinę (FSH) i progesteron. Nie jest konieczne modyfikowanie dawek doustnych środków antykoncepcyjnych podczas ich jednoczesnego podawania z produktem Triumeq.
<i>Leki przeciwnadciśnieniowe</i>		
Riocyguat i abakawir	Riocyguat $\uparrow$  W warunkach <i>in vitro</i> abakawir hamuje enzym CYP1A1. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki riocyguatu (0,5 mg) pacjentom zakażonym HIV przyjmującym Triumeq, powodowało około 3-krotne zwiększenie $AUC_{(0-\infty)}$ riocyguatu, w porównaniu do historycznych wartości $AUC_{(0-\infty)}$ riocyguatu, zgłaszanych u osób zdrowych.	Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu. W celu sprawdzenia zaleceń dotyczących dawkowania riocyguatu, należy zapoznać się z informacją o tym leku.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku wad cewy nerwowej związanym ze stosowaniem dolutegrawiru (składnika produktu Triumeq, patrz niżej) i rozważyć zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Jeśli kobieta planuje ciążę, należy omówić z nią korzyści i ryzyka wynikające z dalszego leczenia produktem Triumeq.

##### Ciąża

Doświadczenie uzyskane w przeprowadzonym w Botswanie badaniu obserwacyjnym przebiegu ciąży u ludzi wskazuje na niewielkie zwiększenie częstości występowania wad cewy nerwowej; 7 przypadków na 3 591 urodzeń (0,19%; 95% CI 0,09%; 0,40%) u matek stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia zawierający dolutegrawir w porównaniu do 21 przypadków na 19 361 urodzeń (0,11%; 95% CI 0,07%; 0,17%) u kobiet stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia niezawierający dolutegrawiru.

Częstość występowania wad cewy nerwowej w ogólnej populacji mieści się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń (0,05-0,1%). Większość wad cewy nerwowej pojawia się w ciągu pierwszych 4 tygodni rozwoju zarodkowego od momentu poczęcia (około 6 tygodni po ostatniej menstruacji). Jeśli ciąża zostanie potwierdzona w pierwszym trymestrze u pacjentki stosującej produkt Triumeq, należy omówić z nią korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia produktem Triumeq

w porównaniu ze zmianą na inny schemat leczenia przeciwretrowirusowego, biorąc pod uwagę wiek ciąży i krytyczny okres rozwoju wad cewy nerwowej.

Analiza danych zebranych w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) nie wskazuje na zwiększenie ryzyka ciężkich wad wrodzonych u dzieci ponad 600 kobiet stosujących dolutegrawir w okresie ciąży, jednak dane te nie są obecnie wystarczające, aby ocenić ryzyko wad cewy nerwowej.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu dolutegrawiru na reprodukcję u zwierząt nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój, w tym wad cewy nerwowej (patrz punkt 5.3).

Ponad 1 000 przypadków narażenia na działanie dolutegrawiru w drugim i trzecim trymestrze ciąży wskazuje na brak dowodów na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płód/novorodka. Triumę można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Dolutegrawir przenika przez łożysko u ludzi. U kobiet w ciąży zakażonych wirusem HIV, mediana stężenia dolutegrawiru w pępowinie była około 1,3 razy większa w porównaniu ze stężeniem w osoczu krwi obwodowej matki.

Nie ma wystarczających informacji dotyczących wpływu dolutegrawiru na organizm noworodków.

W przypadku lamiwudyny duża liczba danych (ponad 5 200 wyników dotyczących narażenia w pierwszym trymestrze) wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe. Umiarkowana liczba danych (ponad 1 200 wyników dotyczących narażenia w pierwszym trymestrze) wskazuje na brak toksyczności abakawiru powodującej wady rozwojowe.

Abakawir i lamiwudyna mogą hamować replikację DNA komórkowego, a abakawir wykazywał działanie rakotwórcze w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

#### *Zaburzenia mitochondrialne*

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego zakażenia HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

#### Karmienie piersią

Dolutegrawir przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach (wykazano, że mediana stężenia dolutegrawiru w mleku ludzkim w stosunku do stężenia w osoczu matki wynosi 0,033). Dane dotyczące wpływu dolutegrawiru na noworodki/niemowlęta są niewystarczające.

Abakawir i jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów. Abakawir przenika również do mleka u ludzi.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

## Płodność

Nie ma danych na temat wpływu dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny na płodność u mężczyzn lub kobiet. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ani dolutegrawir, ani abakawir, ani lamiwudyna nie mają wpływ na płodność u samców lub samic (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Triumeq nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o tym, że podczas leczenia dolutegrawirem zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych produktu Triumeq.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z dolutegrawirem i abakawirem z lamiwudyną były: nudności (12%), bezsenność (7%), zawroty głowy (6%) i bóle głowy (6%).

Wiele z działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów z nadwrażliwością na abakawir. Dlatego pacjentów, u których wystąpił którykolwiek z tych objawów, należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć możliwości reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Najcięższym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem dolutegrawirem i abakawirem z lamiwudyną, obserwowanym u poszczególnych pacjentów, była reakcja nadwrażliwości, która obejmowała wysypkę i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i Opis wybranych działań niepożądanych w tym punkcie).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem składników produktu Triumeq w badaniach klinicznych i danych po wprowadzeniu do obrotu są wymienione w tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem skojarzenia dolutegrawir + abakawir i lamiwudyna, w analizie połączonych danych z badań klinicznych fazy IIb do fazy IIIb lub uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu, a także działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia dolutegrawirem, abakawirem i lamiwudyną w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, gdy leki te stosowane były z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi

<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Niezbyt często:	neutropenia <sup>1</sup> , niedokrwistość <sup>1</sup> , małopłytkowość <sup>1</sup>
Bardzo rzadko:	wybiórcza aplazja czerwonych <sup>1</sup>

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Często:	nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
Niezbyt często:	zespół rekonstrukcji immunologicznej (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Często:	anoreksja <sup>1</sup>
Niezbyt często:	hipertrójglicydemia, hiperglikemia
Bardzo rzadko:	kwasicca mleczanowa <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Bardzo często:	bezsenność
Często:	niezwykłe sny, depresja, lęk <sup>1</sup> , koszmary senne, zaburzenia snu
Niezbyt często:	myśli samobójcze lub próby samobójcze (w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), napady paniki
Rzadko:	samobójstwo (w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie)
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	ból głowy
Często:	zawroty głowy, senność, letarg <sup>1</sup>
Bardzo rzadko:	neuropatia obwodowa <sup>1</sup> , parestezje <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	
Często:	kaszel <sup>1</sup> , objawy dotyczące nosa <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	nudności, biegunka
Często:	wymioty, wzdęcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, rozdęcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, refluks żołądkowo-przełykowy, niestrawność
Rzadko:	zapalenie trzustki <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Niezbyt często:	zapalenie wątroby
Rzadko:	ostra niewydolność wątroby <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia bilirubiny <sup>2</sup>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	wysypka, świąd, łysienie <sup>1</sup>
Bardzo rzadko:	rumień wielopostaciowy <sup>1</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>1</sup> , toksyczna martwica rozplywna naskórka <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	bóle stawów <sup>1</sup> , zaburzenia dotyczące mięśni <sup>1</sup> (w tym ból

	mięśni <sup>1)</sup> )
Rzadko:	rabdomioliza <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często:	zmęczenie
Często:	osłabienie, gorączka <sup>1</sup> , złe samopoczucie <sup>1</sup>
<i>Badania diagnostyczne:</i>	
Często:	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK), zwiększenie masy ciała
Rzadko:	zwiększona aktywność amylazy <sup>1</sup>
<sup>1</sup> To działanie niepożądane występowało w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny, gdy były one stosowane z innymi lekami przeciwretrowirusowymi lub po wprowadzeniu do obrotu produktu Triumeq. <sup>2</sup> równocześnie ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz.	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcje nadwrażliwości*

Zarówno abakawir, jak i dolutegrawir są związane z ryzykiem reakcji nadwrażliwości, które obserwowano częściej po zastosowaniu abakawiru. Reakcje nadwrażliwości obserwowane po zastosowaniu każdego z tych produktów leczniczych (opisane poniżej) mają pewne wspólne cechy, takie jak gorączka i (lub) wysypka z innymi objawami wskazującymi na zaburzenia wielonarządowe. Czas do wystąpienia reakcji związanych zarówno z abakawirem, jak i dolutegrawirem wynosił zazwyczaj 10–14 dni, choć reakcje na abakawir mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia. Leczenie produktem Triumeq należy niezwłocznie przerwać, jeżeli na podstawie danych klinicznych nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości; w takim przypadku nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia produktem Triumeq ani innymi produktami zawierającymi abakawir lub dolutegrawir. Dodatkowe szczegóły dotyczące postępowania w przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości na produkt Triumeq przedstawiono w punkcie 4.4.

##### *Nadwrażliwość na dolutegrawir*

Do objawów należą: wysypka, objawy ogólnoustrojowe, a czasem także zaburzenia narządowe, w tym ciężkie reakcje dotyczące wątroby.

##### *Nadwrażliwość na abakawir*

Objawy przedmiotowe i podmiotowe tej reakcji nadwrażliwości są wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych, albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Objawy zaobserwowane u co najmniej 10% pacjentów z reakcją nadwrażliwości są zaznaczone pogrubioną czcionką.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zazwyczaj plamisto-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, jednak reakcje mogą występować mimo braku wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak letarg i złe samopoczucie.

##### *Skóra*

**Wysypka** (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)

##### *Układ pokarmowy*

**Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha**, owrzodzenie jamy ustnej

<i>Układ oddechowy</i>	<b>Duszność, kaszel</b> , ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	<b>Gorączka, letarg, złe samopoczucie</b> , obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	<b>Bóle głowy</b> , parestezje
<i>Hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	<b>Podwyższone wyniki badań czynności wątroby</b> , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Mięśniowo-szkieletowe</i>	<b>Bóle mięśni</b> , rzadko rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia urologiczne</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości ma zazwyczaj cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje obserwowano również niezbyt często po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed przerwaniem leczenia abakawirem, oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów, u których ponownie rozpoczęto leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania złożonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak opisywany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy pojawiało się w pierwszym tygodniu leczenia dolutegrawirem i pozostawało stabilne przez 96 tygodni. W badaniu SINGLE średnia zmiana tego parametru po 96 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej wyniosła 12,6  $\mu\text{mol/l}$ . Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie, ponieważ nie odzwierciedlają one zmian wskaźnika filtracji kłębuszkowej.

Podczas leczenia dolutegrawirem obserwowano również bezobjawowe zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), głównie w związku z aktywnością fizyczną.

#### Współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Do badań fazy III dolutegrawiru mogli być zakwalifikowani pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że początkowe wyniki badań czynności wątroby nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy normy (GGN). Na ogół profil bezpieczeństwa u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów bez współistniejącego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, chociaż we wszystkich badanych grupach nieprawidłowości w wynikach oznaczeń AspAT i AlAT były większe w podgrupie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C.

#### Dzieci i młodzież

Na podstawie danych z badania IMPAACT 2019 u 57 dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała co najmniej 6 kg), które otrzymały zalecane dawki produktu Triumeq w postaci tabletek powlekanych lub tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, nie stwierdzono żadnych dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa oprócz tych, które zaobserwowano w populacji osób dorosłych.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących stosowania dolutegrawiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu niemowląt, dzieci i młodzieży nie stwierdzono żadnych dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa oprócz tych, które zaobserwowano w populacji osób dorosłych.

Poszczególne produkty zawierające abakawir i lamiwudynę oceniano oddzielnie, a także jako podwójny nukleozydowy zestaw podstawowy w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej do leczenia dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV, zarówno otrzymujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, jak i tych, którzy nie otrzymywali takiego leczenia (dostępne dane dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny u niemowląt poniżej trzeciego miesiąca życia są ograniczone). Nie odnotowano żadnych dodatkowych rodzajów działań niepożądanych poza opisanymi w populacji osób dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono żadnych swoistych objawów przedmiotowych i podmiotowych po ostrym przedawkowaniu dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymienione jako działania niepożądane.

Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile są dostępne. Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Triumeq. W razie przedawkowania, u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, stosownie do potrzeb. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, w leczeniu przedawkowania można zastosować hemodializę ciągłą, nie zostało to jednak zbadane. Nie wiadomo, czy abakawir można usunąć metodą dializy otrzewnowej lub hemodializy. Ze względu na

fakt, że dolutegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł być w znacznym stopniu usuwany za pomocą dializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV, skojarzenia leków. Kod ATC: J05AR13

#### Mechanizm działania

Dolutegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV.

Abakawir i lamiwudyna są silnymi selektywnymi inhibitorami HIV-1 i HIV-2. Zarówno abakawir, jak i lamiwudyna są kolejno metabolizowane przez wewnątrzkomórkowe kinazy do odpowiednich 5'-trójfosforanów (TP), które są aktywnymi cząsteczkami o przedłużonym okresie półtrwania wewnątrzkomórkowego, co umożliwia przyjmowanie leku raz na dobę (patrz punkt 5.2). Trójfosforan lamiwudyny (analog cytydyny) i trójfosforan karbowiru (aktywna trójfosforanowa postać abakawiru, analog guanozyny) są substratami i zarazem kompetycyjnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (RT) HIV. Niemniej jednak głównym mechanizmem ich działania przeciwwirusowego jest włączanie się w postaci monofosforanów do łańcucha DNA wirusa, prowadzące do zakończenia replikacji. Trójfosforany abakawiru i lamiwudyny wykazują istotnie mniejsze powinowactwo do polimeraz DNA komórek gospodarza.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Działanie przeciwwirusowe in vitro*

Wykazano, że dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna hamują replikację laboratoryjnych i wyodrębnionych klinicznie szczepów HIV w wielu rodzajach komórek, w tym w liniach przekształconych limfocytów T, w liniach pochodnych monocytów/makrofagów, a także pierwotnych hodowlach aktywowanych komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) i monocytów/makrofagów. Stężenie substancji czynnej konieczne do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50% ( $IC_{50}$  – stężenie hamujące wykazujące połowę maksymalnego efektu) zmieniało się w zależności od wirusa i rodzaju komórki żywiciela.

Wartość  $IC_{50}$  dla dolutegrawiru u różnych szczepów laboratoryjnych przy użyciu komórek PBMC wynosiła 0,5 nM, a przy użyciu komórek MT-4 wartość ta pozostawała w zakresie 0,7–2 nM. Podobne wartości  $IC_{50}$  obserwowano w przypadku szczepów wyodrębnionych klinicznie, bez większych różnic pomiędzy podtypami; w panelu 24 izolatów HIV-1 o podtypach A, B, C, D, E, F i G oraz grupy O średnia wartość  $IC_{50}$  wynosiła 0,2 nM (zakres 0,02–2,14). Średnia wartość  $IC_{50}$  dla 3 wyodrębnionych szczepów HIV-2 wynosiła 0,18 nM (zakres 0,09–0,61).

Średnia wartość  $IC_{50}$  abakawiru w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-1<sub>IIIB</sub> i HIV-1<sub>HXB2</sub> wynosiła od 1,4 do 5,8  $\mu$ M. Mediany lub średnie wartości  $IC_{50}$  lamiwudyny w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 wynosiły od 0,007 do 2,3  $\mu$ M. Średnia wartość  $IC_{50}$  w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) wynosiła od 1,57 do 7,5  $\mu$ M w przypadku abakawiru oraz od 0,16 do 0,51  $\mu$ M w przypadku lamiwudyny.

Wartości  $IC_{50}$  abakawiru dla podtypów grupy M (A-G) HIV-1 wynosiły od 0,002 do 1,179  $\mu$ M, dla grupy O – od 0,022 do 1,21  $\mu$ M, a dla izolatów HIV-2 – od 0,024 do 0,49  $\mu$ M. Wartości  $IC_{50}$  lamiwudyny dla podtypów (A-G) HIV-1 wynosiły od 0,001 do 0,170  $\mu$ M, dla grupy O od 0,030 do 0,160  $\mu$ M, a dla izolatów HIV-2 – od 0,002 do 0,120  $\mu$ M w komórkach jednojądrzastych krwi



obwodowej.

Szczepy HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12 i podtyp C lub CRF\_AC, n=13), wyodrębnione od 37 nieleczonych pacjentów z Afryki i z Azji, były wrażliwe na abakawir (krotność zmiany  $IC_{50}$  <2,5) i na lamiwudynę (krotność zmiany  $IC_{50}$  <3,0), z wyjątkiem dwóch szczepów CRF02\_AG z krotnością zmiany 2,9 i 3,4 dla abakawiru. Szczepy grupy O wyodrębnione od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwwretrowirusowo, badane na działanie lamiwudyny, były wysoce wrażliwe.

W hodowlach komórkowych wykazano działanie przeciwwirusowe abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną przeciw wyodrębnionym szczepom podtypu innego niż B i szczepom HIV-2 z równoważnym działaniem przeciwwirusowym jak w przypadku wyodrębnionych szczepów podtypu B.

#### *Działanie przeciwwirusowe w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi*

W warunkach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznego działania dolutegrawiru i innych leków przeciwwretrowirusowych (oceniane leki: stawudyna, abakawir, efawirenz, newirapina, lopinawir, amprenawir, enfuwirytid, marawirok, adefowir i raltegrawir). Ponadto nie zaobserwowano wyraźnego wpływu rybawiryny na działanie dolutegrawiru.

Działanie przeciwwirusowe abakawiru w hodowli komórkowej nie ulegało zmniejszeniu podczas jednoczesnego stosowania nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), didanozyny, emtrycytabiny, lamiwudyny, stawudyny, tenofowiru, zalcytabiny lub zydowudyny, nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy (NNRTI) – newirapiny lub inhibitora proteazy (PI) – amprenawiru.

Nie zaobserwowano hamujących działań *in vitro* w przypadku lamiwudyny oraz innych leków przeciwwretrowirusowych (oceniane leki: abakawir, didanozyna, newirapina, zalcytabina i zydowudyna).

#### *Wpływ surowicy ludzkiej*

W 100% surowicy ludzkiej średnia krotność dla aktywności dolutegrawiru wynosiła 75, co dało skorygowaną dla białka wartość  $IC_{90}$  wynoszącą 0,064 µg/ml. Badania wiązania z białkami osocza *in vitro* wykazały, że abakawir w stężeniach terapeutycznych wiąże się jedynie w małym lub umiarkowanym stopniu (około 49%) z białkami osocza ludzkiego. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych, jak też charakteryzuje się małym stopniem wiązania z białkami osocza (mniej niż 36%).

## Oporność

#### *Oporność in vitro: (dolutegrawir)*

W celu badania ewolucji oporności w warunkach *in vitro* wykonuje się serię pasaży. W próbach z zastosowaniem szczepu laboratoryjnego HIV III, podczas pasażowania trwającego 112 dni, wywołane mutacje pojawiały się powoli, z substytucjami w pozycjach S153Y i F. Mutacje te nie ulegały selekcji u pacjentów leczonych dolutegrawirem w badaniach klinicznych. W przypadku użycia szczepu NL432 selekcji ulegały mutacje E92Q (FC 3) i G193E (FC 3). Mutacje te pojawiły u pacjentów z istniejącą wcześniej opornością na raltegrawir, którzy byli następnie leczeni dolutegrawirem (są one wymienione jako mutacje wtórne dla dolutegrawiru).

W dalszych doświadczeniach dotyczących selekcji z zastosowaniem izolatów klinicznych podtypu B, mutację R263K zaobserwowano we wszystkich pięciu izolatach (po 20 tygodniach i później). W izolatach podtypu C (n=2) oraz A/G (n=2) substytucja integrazy R263K pojawiła się w jednym izolacie, a G118R w dwóch izolatach. Mutację R263K zaobserwowano u dwóch pacjentów po wcześniejszym leczeniu ART, którzy nie otrzymywali uprzednio INI, z podtypami B i C, uczestniczących w programie badań klinicznych, lecz nie miała ona wpływu na wrażliwość na dolutegrawir *in vitro*. Mutacja G118R zmniejsza wrażliwość na dolutegrawir u mutantów ukierunkowanych na lokalizację (FC 10), ale nie wykryto jej u pacjentów otrzymujących dolutegrawir

w programie badań fazy III.

Pierwotne mutacje powodujące oporność na raltegrawir/elwitegrawir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) nie mają wpływu na wrażliwość na dolutegrawir w warunkach *in vitro* jako pojedyncze mutacje. Gdy mutacje wymienione jako wtórne mutacje związane z inhibitorem integrazy (dotyczące raltegrawiru/elwitegrawiru) dołączono do tych mutacji pierwotnych (z wyjątkiem mutacji Q148) w eksperymentach z mutantami ukierunkowanymi na lokalizację, wrażliwość na dolutegrawir pozostawała zbliżona do poziomu typowego dla wirusa typu dzikiego. W przypadku wirusów z mutacją Q148, zwiększenie krotności zmiany dla dolutegrawiru obserwuje się wówczas, gdy zwiększa się liczba mutacji wtórnych. Wpływ mutacji Q148 (H/R/K) oceniano również w eksperymentach *in vitro* z pasażowaniem mutantów ukierunkowanych na lokalizację. W seryjnych pasażach szczepu NL432, rozpoczynając od ukierunkowanych na lokalizację mutantów z mutacjami N155H lub E92Q, nie obserwowano dalszej selekcji oporności (niezmieniona wartość FC wynosząca około 1). Natomiast rozpoczynając od mutantów z mutacją Q148H (FC 1) obserwowano różne mutacje wtórne związane z raltegrawirem z następczym zwiększeniem wartości FC do poziomu >10. Nie określono klinicznie istotnej fenotypowej wartości odcięcia (FC w porównaniu z wirusem typu dzikiego); oporność genotypowa była lepszym wskaźnikiem wyniku.

Siedemset pięć wyizolowanych szczepów opornych na raltegrawir, pochodzących od pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie raltegrawirem, przeanalizowano pod względem wrażliwości na dolutegrawir. Dolutegrawir wykazywał wartość FC <10 wobec 94% z 705 izolatów klinicznych.

#### *Oporność in vivo: (dolutegrawir)*

U wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących dolutegrawir + 2 leki NRTI w badaniach fazy IIb i fazy III nie zaobserwowano rozwoju oporności na grupę inhibitorów integrazy ani na grupę leków NRTI (n=876, okres obserwacji 48–96 tygodni).

U pacjentów po stwierdzeniu nieskuteczności wcześniej stosowanych schematów leczenia, lecz którzy nie otrzymywali leków z grupy inhibitorów integrazy (w badaniu SAILING), substytucje inhibitorów integrazy zaobserwowano u 4/354 pacjentów (okres obserwacji 48 tygodni) leczonych dolutegrawirem, który podawano w skojarzeniu ze schematem podstawowym wybranym przez badacza (ang. *background regimen* - BR). Wśród tych czterech pacjentów, u dwóch wystąpiła unikatowa substytucja integrazy R263K, z maksymalną zmianą wartości FC równą 1,93, u jednego pacjenta wystąpiła polimorficzna substytucja integrazy V151V/I, z maksymalną zmianą wartości FC równą 0,92, a u jednego pacjenta występowały już wcześniej mutacje integrazy i przyjęto, że otrzymywał on wcześniej inhibitory integrazy lub zakażenie wirusem opornym na inhibitory integrazy nastąpiło w wyniku przeniesienia. Mutacja R263K pojawiała się również w warunkach *in vitro* (patrz wyżej).

#### *Oporność in vitro oraz in vivo: (abakawir i lamiwudyna)*

Oporne na abakawir szczepy wirusa HIV-1 wyizolowano *in vitro* oraz *in vivo* i są one związane ze specyficznymi zmianami genotypowymi w regionie kodującym odwrotną transkryptazę (RT) (kodony M184V, K65R, L74V i Y115F). Podczas selekcji oporności na abakawir *in vitro* mutacja M184V pojawiała się jako pierwsza i powodowała około 2-krotne zwiększenie wartości IC<sub>50</sub>, poniżej klinicznego punktu odcięcia dla abakawiru, który stanowi krotność zmian równa 4,5. Dalsze pasażowanie w warunkach zwiększanego stężenia leku powodowało selekcjonowanie podwójnych mutantów RT 65R/184V i 74V/184V lub potrójnego mutantu RT 74V/115Y/184V. Dwie mutacje powodowały 7-krotną do 8-krotnej zmianę wrażliwości na abakawir, a złożenie trzech mutacji było potrzebne do wywołania ponad 8-krotnej zmiany wrażliwości.

Oporność HIV-1 na lamiwudynę jest związana ze zmianą M184I lub częściej M184V w łańcuchu aminokwasów w pobliżu aktywnego miejsca odwrotnej transkryptazy wirusowej. Wariant ten powstaje zarówno *in vitro*, jak i u pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych schematami przeciwretrowirusowymi zawierającymi lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Mutacja M184V jest związana z około 2-krotnym zwiększeniem oporności na abakawir, lecz nie jest ona

związana z kliniczną opornością na abakawir.

Wyizolowane szczepy odporne na abakawir mogą także wykazywać zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę. W przypadku skojarzenia abakawiru z lamiwudyną wykazano mniejszą wrażliwość wirusów z substytucjami K65R z substytucją M184V/I lub bez takiej substytucji, a także wirusów z substytucją L74V wraz z M184V/I.

Oporność krzyżowa pomiędzy dolutegrawirem lub abakawirem lub lamiwudyną i lekami przeciwretrowirusowymi z innych grup, np. PI lub NNRTI, jest mało prawdopodobna.

#### Wpływ na elektrokardiogram

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na odstęp QTc po zastosowaniu dolutegrawiru w dawkach około trzykrotnie większych od dawki klinicznej. Nie przeprowadzono podobnych badań z abakawirem ani z lamiwudyną.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ocena skuteczności produktu Triumeq u pacjentów zakażonych HIV, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego, jest oparta na analizach danych z szeregu badań. W analizie uwzględniono dwa randomizowane, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane za pomocą aktywnego leku badania: SINGLE (ING114467) i SPRING-2 (ING113086), międzynarodowe, otwarte, kontrolowane za pomocą aktywnego leku badanie FLAMINGO (ING114915) oraz randomizowane, otwarte, kontrolowane za pomocą aktywnego leku, wielośrodkowe badanie równoważności ARIA (ING117172).

Badanie STRIVING (201147) było randomizowanym, otwartym, kontrolowanym za pomocą aktywnego leku, wielośrodkowym badaniem potwierdzenia równoważności zmiany leczenia, przeprowadzonym u pacjentów z supresją wirologiczną bez udokumentowanej oporności na którąkolwiek grupę leków.

W badaniu SINGLE, 833 pacjentów otrzymywało dolutegrawir w postaci tabletek powlekanych, w dawce 50 mg raz na dobę w skojarzeniu z ustalonym połączeniem dawek abakawiru-lamiwudyny (DTG + ABC/3TC) lub ustalonym połączeniem dawek efawirenu-tenofowiru-emtrycytabiny (EFV/TDF/FTC). Mediana wieku pacjentów w punkcie początkowym wynosiła 35 lat, 16% stanowiły kobiety, 32% stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 7% jednocześnie występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, a 4% było w klasie C według CDC; rozkład tych cech był zbliżony w obu badanych grupach. Wyniki po tygodniu 48 (w tym wyniki podzielone według kluczowych współzmiennych początkowych) przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniu SINGLE po 48 tygodniach (algorytm oceny stanu chwilowego, „*snapshot algorithm*”)

	48 tygodni	
	DTG 50 mg + ABC/3TC raz na dobę N=414	EFV/TDF/FTC raz na dobę N=419
RNA HIV-1 <50 kopii/ml	88%	81%
Różnica pomiędzy metodami leczenia*	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Brak odpowiedzi wirusologicznej†	5%	6%
Brak danych wirusologicznych w oknie 48. tygodnia	7%	13%
Przyczyny		

Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	2%	10%
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z innych przyczyn§	5%	3%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	0	<1%
Miano HIV-1 RNA <50 kopii/ml według współmiennych początkowych		
<b>Początkowy poziom wirerii w osoczu (kopie/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>Początkowa liczba CD4+ (komórki/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>Płeć</b>		
Mężczyźni	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Kobiety	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Rasa</b>		
Biała	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Pochodzenie afroamerykańskie, afrykańskie lub inne	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Wiek (lata)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Skorygowana według początkowych czynników stratyfikacyjnych.  † Obejmuje pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu przed tygodniem 48. z powodu braku lub utraty skuteczności, a także pacjentów z poziomem wirerii ≥50 kopii w oknie czasowym 48. tygodnia.  ‡ Obejmuje pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu w dowolnym punkcie czasowym od dnia 1 do okna czasowego analizy w 48. tygodniu, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych na temat leczenia w oknie analizy.  § Obejmuje przyczyny, takie jak wycofanie zgody, utrata z obserwacji, zmiana miejsca zamieszkania/leczenia, odstępstwo od protokołu.  Uwagi: ABC/3TC = abakawir 600 mg, lamiwudyna 300 mg w postaci preparatu złożonego o ustalonych dawkach (FDC) Kivexa/Epzicom  EFV/TDF/FTC = efawirenz 600 mg, dizoproksyl tenofowir 245 mg, emtrycytabina 200 mg w postaci preparatu FDC Atripla.</p>		

W podstawowej analizie po 48 tygodniach odsetek pacjentów z supresją wirusologiczną w grupie dolutegrawiru + ABC/3TC był wyższy niż w grupie EFV/TDF/FTC, p=0,003; taką samą różnicę pomiędzy metodami leczenia zaobserwowano w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie początkowego poziomu HIV RNA (< lub > 100 000 kopii/ml). Mediana czasu do supresji wirusa była

krótsza w grupie ABC/3TC + DTG (odpowiednio 28 i 84 dni,  $p < 0,0001$ ). Skorygowana średnia zmiana liczby limfocytów T CD4+ w odniesieniu do stanu początkowego wynosiła odpowiednio 267 komórek w porównaniu z 208 komórek/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Zarówno analiza czasu do uzyskania supresji wirerii, jak i analiza zmiany w odniesieniu do stanu początkowego były określone z góry i uwzględniały korektę na wielokrotność. Po 96 tygodniach odsetki odpowiedzi wynosiły odpowiednio 80% w porównaniu z 72%. Różnica w punkcie końcowym pozostawała statystycznie istotna ( $p = 0,006$ ). Statystycznie większy odsetek odpowiedzi w grupie DTG+ABC/3TC wynikał z większej częstości przerywania leczenia z powodu AE w grupie EFV/TDF/FTC, niezależnie od przedziału poziomu wirerii. Ogólne różnice pomiędzy metodami leczenia w tygodniu 96 dotyczą pacjentów z wysokim i niskim początkowym poziomem wirerii. W tygodniu 144, w części otwartej badania SINGLE, supresja wirusologiczna była utrzymana, w grupie DTG+ABC/3TC (71%) uzyskano istotnie lepsze wyniki niż w grupie EFV/TDF/FTC (63%), różnica między grupami leczenia wyniosła 8,3% (2,0, 14,6).

W badaniu SPRING-2, 822 pacjentów leczono dolutegrawirem w postaci tabletek powlekanych, w dawce 50 mg raz na dobę lub raltegrawirem w dawce 400 mg dwa razy na dobę (zaślepione), w obydwu przypadkach w skojarzeniu ze stosowanymi w ustalonych dawkach ABC/3TC (około 40%) lub TDF/FTC (około 60%) (próba otwarta). Dane demograficzne w punkcie początkowym i wyniki badania są podane w tabeli 4. Dolutegrawirol wykazał co najmniej równoważność z raltegrawirem, w tym w obrębie podgrupy pacjentów, otrzymujących leczenie zestawem podstawowym abakawir/lamiwudyna.

Tabela 4: Dane demograficzne i wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniu SPRING-2 (algorytm oceny stanu chwilowego)

	<b>DTG 50 mg raz na dobę + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg dwa razy na dobę + 2 NRTI N=411</b>
<b>Dane demograficzne</b>		
Mediana wieku (lata)	37	35
Kobiety	15%	14%
Rasa inna niż biała	16%	14%
WZW typu B i (lub) C	13%	11%
Klasa C wg CDC	2%	2%
Zestaw podstawowy ABC/3TC	41%	40%
<b>Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.</b>		
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	88%	85%
Różnica pomiędzy metodami leczenia*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Brak odpowiedzi wirusologicznej†	5%	8%
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni	7%	7%
<b>Przyczyny</b>		
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	2%	1%
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z innych przyczyn§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 kopii/ml u osób otrzymujących ABC/3TC	86%	87%
<b>Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 96.</b>		
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	81%	76%
Różnica pomiędzy metodami leczenia*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 RNA <50 kopii/ml u osób otrzymujących ABC/3TC	74%	76%

\* Skorygowana według początkowych czynników stratyfikacyjnych.  
† Obejmuje pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu przed tygodniem 48 z powodu braku lub utraty skuteczności, a także pacjentów z poziomem wirerii  $\geq 50$  kopii w oknie czasowym 48 tygodnia.  
‡ Obejmuje pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu w dowolnym punkcie czasowym od dnia 1 do okna czasowego analizy w 48 tygodniu, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych na temat leczenia w oknie analizy.  
§ Obejmuje przyczyny, takie jak odstępstwo od protokołu, utrata z obserwacji i wycofanie zgody.  
Uwagi: DTG = dolutegrawir, RAL = raltegrawir.

W badaniu FLAMINGO, 485 pacjentów leczono dolutegrawirem w postaci tabletek powlekanych, w dawce 50 mg raz na dobę lub darunawirem i rytonawirem (DRV/r) w dawce 800 mg + 100 mg raz na dobę, w obydwu przypadkach z ABC/3TC (około 33%) lub TDF/FTC (około 67%). Leczenie było prowadzone w ramach otwartej próby. Podstawowe dane demograficzne i wyniki leczenia są zebrane w tabeli 5.

Tabela 5: Dane demograficzne i wyniki wirusologiczne w tygodniu 48 randomizowanego leczenia w badaniu FLAMINGO (algorytm oceny stanu chwilowego)

	<b>DTG 50 mg raz na dobę + 2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg raz na dobę +2 NRTI N=242</b>
<b>Dane demograficzne</b>		
Mediana wieku (lata)	34	34
Kobiety	13%	17%
Rasa inna niż biała	28%	27%
WZW typu B i (lub) C	11%	8%
Klasa C wg CDC	4%	2%
Zestaw podstawowy ABC/3TC	33%	33%
<b>Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.</b>		
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	90%	83%
Różnica pomiędzy metodami leczenia*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Brak odpowiedzi wirusologicznej†	6%	7%
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni	4%	10%
<u>Przyczyny</u>		
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	1%	4%
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z innych przyczyn§	2%	5%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 kopii/ml u osób otrzymujących ABC/3TC	90%	85%
Mediana czasu do supresji wirusa**	28 dni	85 dni
* Skorygowana według początkowych czynników stratyfikacyjnych, $p=0,025$ . † Obejmuje pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu przed tygodniem 48 z powodu braku lub utraty skuteczności, a także pacjentów z poziomem wirerii $\geq 50$ kopii w oknie czasowym 48 tygodnia. ‡ Obejmuje pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu w dowolnym punkcie czasowym od dnia 1 do okna czasowego analizy w 48 tygodniu, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych na temat leczenia w oknie analizy. § Obejmuje przyczyny, takie jak wycofanie zgody, utrata z obserwacji, odstępstwo od protokołu. ** $p<0,001$ Uwagi: DRV+RTV = darunawir + rytonawir, DTG = dolutegrawir.		

W tygodniu 96, supresja wirusologiczna w grupie dolutegrawiru (80%) była istotnie większa niż w grupie DRV/r (68%), (skorygowana różnica między grupami leczenia [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]). Odsetki odpowiedzi w tygodniu 96 wyniosły 82% dla DTG+ABC/3TC i 75% dla DRV/r+ABC/3TC.

W randomizowanym, otwartym, kontrolowanym za pomocą aktywnego leku, wielośrodkiem, prowadzonym w grupach równoległych badaniu równoważności ARIA (ING117172), 499 dorosłych kobiet zakażonych HIV, które nie otrzymywały wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego, randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej DTG/ABC/3TC w postaci produktu złożonego o ustalonych dawkach (FDC) w postaci tabletek powlekanych 50 mg/600 mg/300 mg lub do grupy otrzymującej atazanawir w dawce 300 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg oraz z dizoproksylem tenofowirem i emtrycytabiną w dawkach odpowiednio 245 mg i 200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), wszystkie przyjmowane raz na dobę.

Tabela 6: Dane demograficzne i wyniki wirusologiczne w tygodniu 48 randomizowanego leczenia w badaniu ARIA (algorytm oceny stanu chwilowego)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Dane demograficzne</b>		
Mediana wieku (lata)	37	37
Kobiety	100%	100%
Rasa inna niż biała	54%	57%
WZW typu B i (lub) C	6%	9%
Klasa C AIDS wg CDC	4%	4%
<b>Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.</b>		
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	82%	71%
Różnica skuteczności między metodami leczenia	10,5 (3,1% do 17,8%) [p=0,005].	
Niepowodzenie wirusologiczne	6%	14%
<u>Przyczyny</u>		
Dane w oknie czasowym nie były poniżej progu 50 kopii/ml	2%	6%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	2%	<1%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn, gdy wiramia nie była poniżej progu	3%	7%
Brak danych wirusologicznych	12%	15%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu ZN lub zgonu	4%	7%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn	6%	6%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	2%	2%

ZN = zdarzenie niepożądane.

HIV-1 – ludzki wirus upośledzenia odporności typu 1

DTG/ABC/3TC FDC – abakawir/dolutegrawir/lamiwudyna w postaci produktu złożonego

ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanawir plus rytonawir plus dizoproksyl tenofowir w skojarzeniu z emtrycytabiną w postaci produktu złożonego

STRIIVING (201147) to trwające 48 tygodni, randomizowane, otwarte, kontrolowane za pomocą aktywnego leku, wielośrodkiem badanie równoważności u pacjentów bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia i bez jakiegokolwiek udokumentowanej oporności na którąkolwiek z grup

leków. Pacjentów z supresją wirolologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) losowo przydzielono (w stosunku 1:1) do grupy, w której kontynuowano dotychczasowe leczenie przeciwretrowirusowe (2 NRTI w skojarzeniu z PI, NNRTI lub INI) lub zmieniono leczenie na ABC/DTG/3TC FDC w postaci tabletek powlekanych, przyjmowane raz na dobę (wczesna zmiana). Jednocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B stanowiło jedno z głównych kryteriów wykluczenia.

Pacjenci byli głównie rasy białej (66%) lub czarnej (28%), płci męskiej (87%). Głównymi drogami zakażenia były kontakty homoseksualne (73%) lub heteroseksualne (29%). Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku HCV wynosił 7%. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia przeciwretrowirusowego wynosiła 4,5 roku.



Tabela 7: Wyniki randomizowanego leczenia w badaniu STRIIVING (algorytm oceny stanu chwilowego)

Wyniki badań (HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml) w Tygodniu 24 i Tygodniu 48 – analiza oceny stanu chwilowego (populacja ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Dotychczasowa ART N=278 n (%)	Wczesna zmiana ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Późna zmiana ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Punkt czasowy oceny wyników	Dzień 1 do T 24	Dzień 1 do T 24	Dzień 1 do T 48	T 24 do T 48
<b>Odpowiedź wirusologiczna</b>	85%	88%	83%	92%
<b>Niepowodzenie wirusologiczne</b>	1%	1%	<1%	1%
<b>Przyczyny</b>				
Dane w oknie czasowym nie były poniżej progu	1%	1%	<1%	1%
<b>Brak danych wirusologicznych</b>	14%	10%	17%	7%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu ZN lub zgonu	4%	0%	4%	2%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn	9%	10%	12%	3%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	1%	<1%	2%	2%
ABC/DTG/3TC FDC = abakawir/dolutegawir/lamiwudyna w postaci produktu złożonego o ustalonych dawkach; ZN = zdarzenie niepożądane; ART = leczenie przeciwretrowirusowe; HIV-1 = ludzki wirus upośledzenia odporności typu 1; ITT-E = populacja zgodna z zamiarem leczenia z ekspozycją na lek; T = tydzień.				

Supresja wirologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) w grupie ABC/DTG/3TC FDC (85%) była statystycznie równoważna obserwowanej w grupie przyjmujących dotychczasowe leczenie przeciwretrowirusowe (88%) w tygodniu 24. Skorygowana różnica w odsetku i 95% CI [ABC/DTG/3TC vs dotychczasowa ART] wyniosły 3,4%; 95% CI: [-9,1; 2,4]. Po 24 tygodniach u wszystkich pozostałych pacjentów zmieniono leczenie na ABC/DTG/3TC FDC (późna zmiana). Podobne poziomy supresji wirologicznej zostały utrzymane w tygodniu 48 zarówno w grupie z wczesną, jak i późną zmianą leczenia.

#### Oporność *de novo* u pacjentów po stwierdzonej nieskuteczności leczenia w badaniach SINGLE, SPRING-2 i FLAMINGO

Nie wykryto oporności *de novo* na leki z grupy inhibitorów integrazy ani na leki z grupy NRTI u żadnego z pacjentów, którzy otrzymywali dolutegawir + abakawir i lamiwudynę w trzech wspomnianych badaniach.

W przypadku komparatorów wykryto typową oporność po zastosowaniu TDF/FTC/EFV (badanie SINGLE, sześć przypadków z opornością na NNRTI i jeden przypadek z istotną opornością na NRTI), a także po zastosowaniu 2 NRTI + raltegrawiru (badanie SPRING-2, cztery przypadki z istotną opornością na NRTI i jeden z opornością na raltegrawir), natomiast oporności *de novo* nie wykryto u pacjentów otrzymujących 2 NRTI + DRV/RTV (badanie FLAMINGO).

## Dzieci i młodzież

W 48-tygodniowym, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu klinicznym fazy I/II (IMPAACT P1093/ING112578), mającym na celu ustalenie dawki, oceniano parametry farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność dolutegrawiru w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi u wcześniej nieleczonych lub leczonych, ale z wyłączeniem produktów leczniczych z grupy inhibitorów integrazy (ang. integrase strand transfer inhibitor, INSTI), zakażonych HIV-1 pacjentów w wieku od  $\geq 4$  tygodni do  $< 18$  lat. Pacjenci zostali przydzieleni do grup według kohorty wiekowej; osoby w wieku od 12 do mniej niż 18 lat zostały włączone do Kohorty I, a osoby w wieku od 6 do mniej niż 12 lat zostały włączone do Kohorty IIA. W obu kohortach 67% (16/24) pacjentów, którzy otrzymali zalecaną dawkę (określoną na podstawie masy ciała i wieku), uzyskało miano RNA HIV-1 poniżej 50 kopii na ml w 48. tygodniu (algorytm Snapshot).

Tabletki powlekane oraz tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawierające DTG/ABC/3TC w ustalonych dawkach były oceniane u wcześniej nieleczonych lub leczonych, zakażonych HIV-1 pacjentów w wieku  $< 12$  lat i o masie ciała  $\geq 6$  do  $< 40$  kg, w prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu klinicznym (IMPAACT 2019). 57 pacjentów o masie ciała co najmniej 6 kg, którzy otrzymali zalecaną dawkę oraz postać leku (określone na podstawie masy ciała), zostało włączonych do analizy skuteczności w 48. tygodniu. Ogólnie, 79% (45/57) i 95% (54/57) pacjentów o masie ciała co najmniej 6 kg, uzyskało miano RNA HIV-1 odpowiednio poniżej 50 kopii na ml i poniżej 200 kopii na ml w 48. tygodniu (algorytm Snapshot).

Abakawir i lamiwudyna, stosowane raz na dobę, w skojarzeniu z trzecim przeciwretrowirusowym produktem leczniczym, oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu (ARROW) z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej dawkowanie raz na dobę ( $n = 331$ ) i ważący co najmniej 25 kg, otrzymywali abakawir w dawce 600 mg i lamiwudynę w dawce 300 mg, jako pojedyncze leki lub w postaci produktu złożonego o ustalonych dawkach (ang. fixed-dose combination, FDC). W 96. tygodniu u 69% pacjentów otrzymujących abakawir i lamiwudynę raz na dobę w skojarzeniu z trzecim przeciwretrowirusowym produktem leczniczym, miano RNA HIV-1 było mniejsze niż 80 kopii na ml.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wykazano, że tabletkę powlekaną Triumeq jest biorównoważna podawanym oddzielnie – tabletkę powlekaną zawierającą sam dolutegrawir i tabletkę zawierającą ustalone połączenie dawek abakawiru/lamiwudyny (ABC/3TC FDC). Wykazano to w badaniu biorównoważności z zastosowaniem pojedynczej dawki, prowadzonym w dwóch grupach, w układzie naprzemiennym, oceniającym produkt Triumeq (przyjmowany na czczo) w porównaniu z 1 x 50 mg tabletką dolutegrawiru skojarzonego z 1 x tabletką zawierającą 600 mg abakawiru i 300 mg lamiwudyny (przyjmowaną na czczo) u zdrowych osób ( $n=66$ ).

Względna biodostępność abakawiru i lamiwudyny podawanych w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej jest porównywalna z biodostępnością tabletek powlekanych. Względna biodostępność dolutegrawiru podawanego w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej jest około 1,7 razy większa niż w przypadku tabletek powlekanych. Dlatego tabletki do sporządzania zawiesiny Triumeq nie można stosować bezpośrednio zamiennie z tabletkami powlekanymi Triumeq (patrz punkt 4.2).

Właściwości farmakokinetyczne dolutegrawiru, lamiwudyny i abakawiru są opisane poniżej.

## Wchłanianie

Dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Nie ustalono bezwzględnej biodostępności dolutegrawiru. Bezwzględna biodostępność abakawiru i lamiwudyny po podaniu doustnym u osób dorosłych wynosi odpowiednio około 83% i 80–85%. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy ( $t_{max}$ ) wynosi około 2 do 3 godzin (po podaniu produktu w postaci tabletki), 1,5 godziny i 1,0 godzinę odpowiednio dla dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny.

Ekspozycja na dolutegrawir była ogólnie podobna u osób zdrowych i u pacjentów zakażonych HIV-1. U osób dorosłych zakażonych HIV-1, po podaniu dolutegrawiru w postaci tabletek powlekanych, w dawce 50 mg raz na dobę, parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym (średnia geometryczna [%CV]) na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej były następujące:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (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)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg abakawiru średnia (CV) wartość  $C_{max}$  wynosi 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%), a średnia (CV) wartość  $AUC_{\infty}$  wynosi 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). Po wielokrotnym podaniu doustnym lamiwudyny w dawce 300 mg raz na dobę przez siedem dni, średnia (CV) wartość  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym wynosi 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%), a średnia (CV) wartość  $AUC_{24}$  wynosi 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Wpływ posiłku wysokotłuszczowego na tabletkę powlekaną Triumeq oceniano w podgrupie pacjentów ( $n=12$ ) w badaniu biorównoważności w dwóch grupach, w układzie naprzemiennym, po podaniu pojedynczej dawki. Wartości  $C_{max}$  i AUC dolutegrawiru w osoczu po podaniu produktu leczniczego Triumeq w postaci tabletek powlekanych, z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, były odpowiednio o 37% i 48% większe niż po podaniu tego produktu w postaci tabletek powlekanych na czczo. Dla abakawiru zaobserwowano zmniejszenie wartości  $C_{max}$  o 23%, podczas gdy AUC nie uległo zmianie. Ekspozycja na lamiwudynę była podobna w przypadku podania leku podczas posiłku oraz bez posiłku. Wyniki te wskazują, że produkt Triumeq w postaci tabletek powlekanych można przyjmować podczas posiłku lub bez posiłku.

### Dystrybucja

Przyjmuje się, że pozorna objętość dystrybucji dolutegrawiru (po doustnym podaniu produktu w postaci zawiesiny, Vd/F) została oszacowana na 12,5 l. Badania, w których abakawir i lamiwudyna były podawane dożylnie wykazały, że średnia, pozorna objętość dystrybucji wynosi odpowiednio 0,8 i 1,3 l/kg.

Dane *in vitro* wskazują na to, że dolutegrawir w dużym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza krwi ludzkiej. Stopień związania się dolutegrawiru z białkami osocza nie zależy od stężenia dolutegrawiru. Łączne wskaźniki stężenia radioaktywności związanej z lekiem we krwi i osoczu wynosiły średnio od 0,441 do 0,535, co wskazuje na minimalny związek radioaktywności z elementami komórkowymi krwi. Stężenie niezwiązanej frakcji dolutegrawiru w osoczu jest zwiększone w przypadku małego stężenia albumin w surowicy (<35 g/l), na przykład u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Badania wiązania z białkami osocza *in vitro* wykazały, że abakawir w stężeniach terapeutycznych wiąże się jedynie w małym lub umiarkowanym stopniu (około 49%) z białkami osocza ludzkiego. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza w warunkach *in vitro* (< 36%).

Dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR).

U 13 wcześniej nieleczonych pacjentów, którzy otrzymywali stabilny schemat leczenia dolutegrawirem w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, stężenie dolutegrawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło średnio 18 ng/ml (wartość ta jest porównywalna ze stężeniem niezwiązane go leku w osoczu i pozostaje powyżej wartości  $IC_{50}$ ). Badania abakawiru wykazały, że stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu wynosi od 30 do 44%. Zaobserwowane wartości maksymalnych stężeń są 9-krotnie większe niż wartość  $IC_{50}$  abakawiru, wynosząca 0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  lub 0,26  $\mu\text{M}$ , gdy abakawir jest podawany w dawce 600 mg dwa razy na dobę. Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR do stężenia w surowicy 2–4 godzin po podaniu doustnym wynosi około 12%.

Rzeczywisty stopień przenikania lamiwudyny do OUN oraz jego wpływ na skuteczność kliniczną nie są znane.

Dolutegrawir jest obecny w męskich i żeńskich narządach płciowych. Wartość AUC w płynie z szyjki macicy i pochwy, tkance szyjki macicy i tkance pochwy odpowiadała 6–10% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarnym. Wartość AUC w nasieniu wynosiła 7%, a w tkance odbytnicy – 17% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarnym.

### Metabolizm

Dolutegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1 z niewielkim udziałem CYP3A (9,7% całkowitej dawki podanej w badaniu bilansu masy u ludzi). Dolutegrawir jest głównym związkiem krążącym w osoczu; niezmienną substancją czynną jest wydalana z moczem w niewielkim stopniu (<1% dawki). Pięćdziesiąt trzy procent całkowitej dawki doustnej jest wydalane w postaci niezmienną z kałem. Nie wiadomo, czy całość lub część tej ilości stanowi niewchłonięta substancja czynna, czy też substancja sprzężona w procesie glukuronidacji, wydalona z żółcią, która może ulegać rozpadowi w świetle jelita, tworząc związek macierzysty. Trzydzieści dwa procent całkowitej dawki doustnej jest wydalane z moczem w postaci glukuronidu dolutegrawiru (18,9% dawki całkowitej), metabolitu powstającego w wyniku N-dealkilacji (3,6% dawki całkowitej) oraz metabolitu powstającego w wyniku utleniania węgla benzyłowego (3,0% dawki całkowitej).

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienną z moczem. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% podanej dawki. Produkty metabolizmu są wydalane z moczem.

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienną przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu w wątrobie (5–10%).

### Interakcje z lekami

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie wykazywał hamowania bezpośredniego lub wykazywał hamowanie w stopniu niewielkim ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) enzymów cytochromu P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 lub UGT2B7 i białek transportujących P-gp, BCRP, BSEP, polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, białek związanych z opornością wielolekową (MRP2) lub MRP4. W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie indukował CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Na podstawie tych danych nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami istotnych enzymów lub białek transportujących (patrz punkt 4.5).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie był substratem występujących u ludzi OATP 1B1, OATP 1B3 ani OCT 1.

W warunkach *in vitro* abakawir nie hamował lub indukował enzymów CYP (innych niż CYP1A2 i CYP3A4 [ograniczony potencjał], patrz punkt 4.5) oraz nie hamował lub słabo hamował OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP i P-gp lub MATE2-K. Nie oczekuje się zatem, aby abakawir wpływał na stężenie w osoczu produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub transporterów.

Abakawir nie był w znaczącym stopniu metabolizowany przez enzymy CYP. W warunkach *in vitro* abakawir nie był substratem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 lub MRP4 i dlatego nie oczekuje się, aby produkty lecznicze modulujące działanie tych transporterów wpływały na stężenie abakawiru w osoczu.

W warunkach *in vitro* lamiwudyna nie hamowała lub nie indukowała enzymów CYP (takich jak CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2D6) oraz nie hamowała lub słabo hamowała OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 lub MATE2-K. Nie oczekuje się zatem, aby lamiwudyna wpływała na stężenie w osoczu produktów leczniczych, będących substratami tych enzymów lub transporterów.

Lamiwudyna nie była w znaczącym stopniu metabolizowana przez enzymy CYP.

### Eliminacja

Okres półtrwania dolutegrawiru w końcowej fazie eliminacji wynosi około 14 godzin. Pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosi około 1 l/h u pacjentów zakażonych wirusem HIV, co stwierdzono w populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

Średni okres półtrwania abakawiru wynosi około 1,5 godziny. Średnia geometryczna okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji w stanie stacjonarnym dla wewnątrzkomórkowej cząsteczki czynnej, jaką jest trójfosforan karbowiru, wynosi 20,6 godziny. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji abakawiru. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalanie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalone z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru. Pozostała część jest wydalana z kałem.

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin. U pacjentów otrzymujących lamiwudynę w dawce 300 mg raz na dobę okres półtrwania wewnątrzkomórkowego trójfosforanu lamiwudyny wynosi 16 do 19 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 L/h/kg, z przewagą klirensu nerkowego (>70%) zachodzącego z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzeń czynności nerek. Zmniejszenie dawki jest konieczne u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (patrz punkt 4.2).

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W randomizowanym badaniu mającym na celu określenie dawek leku, u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych dolutegrawirem w monoterapii (ING111521) wykazano szybkie i zależne od dawki działanie przeciwwirusowe, ze średnim zmniejszeniem miana RNA HIV-1 o 2,5 log<sub>10</sub> w dniu 11 po zastosowaniu dawki 50 mg. Taka odpowiedź przeciwwirusowa utrzymywała się przez 3 do 4 dni po podaniu ostatniej dawki w grupie otrzymujących dawkę 50 mg.

### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

Średnia geometryczna końcowego wewnątrzkomórkowego okresu półtrwania trójfosforanu karbowiru w stanie stacjonarnym wynosiła 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej 2,6 godziny. Wewnątrzkomórkowy końcowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny był wydłużony do 16–19 godzin, co potwierdza możliwość podawania ABC i 3TC raz na dobę.

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny.

Dolutegrawir jest metabolizowany i eliminowany przede wszystkim przez wątrobę. Pojedynczą dawkę 50 mg dolutegrawiru podano 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B w skali Child-Pugh) oraz 8 zdrowym osobom dorosłym o podobnej charakterystyce, stanowiącym grupę kontrolną. Choć całkowite stężenie dolutegrawiru w osoczu było podobne, zaobserwowano 1,5 do 2-krotne zwiększenie ekspozycji na niezwiązany dolutegrawir u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych. Nie uważa się,

aby konieczne było dostosowanie dawek leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dolutegrawiru.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru badano u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5–6 w skali Child-Pugh) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg. Wyniki wykazały średnie 1,89-krotne [1,32; 2,70] zwiększenie AUC abakawiru oraz 1,58-krotne [1,22; 2,04] wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Z powodu znacznej zmienności ekspozycji na abakawir nie jest możliwe określenie zaleceń dotyczących zmniejszania dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazały, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega istotnym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby.

W związku z danymi uzyskanymi dla abakawiru, nie zaleca się stosowania produktu Triumeq u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla dolutegrawiru, lamiwudyny i abakawiru.

Wydalenie nerkowe niezmienionej substancji czynnej stanowi mało znaczącą drogę eliminacji dolutegrawiru. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki dolutegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min) i osobami zdrowymi o podobnej charakterystyce. Nie badano dolutegrawiru u pacjentów dializowanych, choć nie przewiduje się różnic w ekspozycji.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek jest podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Badania z lamiwudyną wykazały, że stężenia w osoczu (AUC) zwiększają się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek z powodu zmniejszonego klirensu.

Na podstawie danych dotyczących lamiwudyny, nie zaleca się stosowania produktu Triumeq u pacjentów z klirensem kreatyniny  $<30$  ml/min.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Populacyjna analiza farmakokinetyki dolutegrawiru oparta na danych uzyskanych u osób dorosłych zakażonych HIV-1 nie wykazała klinicznie istotnego wpływu wieku na ekspozycję na dolutegrawir.

Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny u pacjentów w wieku  $>65$  lat są ograniczone.

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę dolutegrawiru w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od  $\geq 4$  tygodni do  $< 18$  lat, zakażonych HIV-1, oceniano w dwóch trwających badaniach (IMPAACT P1093/ING112578 i ODYSSEY/201296). Średnie wartości AUC<sub>0-24h</sub> i C<sub>24h</sub> dolutegrawiru u dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1, o masie ciała co najmniej 6 kg, były porównywalne z wartościami u dorosłych po dawce 50 mg raz na dobę lub 50 mg dwa razy na dobę. Średnie C<sub>max</sub> było większe u dzieci i młodzieży, ale to zwiększenie nie jest uważane za istotne klinicznie, ponieważ profile bezpieczeństwa były podobne u dzieci i dorosłych.

Farmakokinetykę produktu leczniczego Triumeq w postaci tabletek powlekanych oraz tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej oceniono w badaniu (IMPAACT 2019) u wcześniej nieleczonych lub

leczonych dzieci w wieku <12 lat, zakażonych HIV-1. Średnie  $AUC_{0-24h}$ ,  $C_{24h}$  i  $C_{max}$  oznaczone dla dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny w zalecanych dawkach produktu leczniczego Triumeq w postaci tabletek powlekanych oraz tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u zakażonych HIV-1 dzieci o masie ciała od co najmniej 6 kg do mniej niż 40 kg, mieszczą się w obserwowanym zakresie ekspozycji po dawkach zalecanych poszczególnych produktów u dorosłych i dzieci.

Dostępne są dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci i młodzieży otrzymujących zalecane dawki w postaci roztworu doustnego i tabletek. Parametry farmakokinetyczne są porównywalne z obserwowanymi u dorosłych. U dzieci i młodzieży o masie ciała od 6 kg do mniej niż 25 kg, otrzymujących abakawir i lamiwudynę w postaci produktu leczniczego Triumeq tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w zalecanych dawkach, przewidywana ekspozycja ( $AUC_{0-24h}$ ) na lek mieści się w przewidywanym zakresie ekspozycji na poszczególne składniki leku, na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego i symulacji.

#### *Polimorfizmy enzymów metabolizujących leki*

Nie ma dowodów na to, że często występujące polimorfizmy enzymów metabolizujących leki zmieniają farmakokinetykę dolutegrawiru w stopniu istotnym klinicznie. W metaanalizie z użyciem próbek farmakogenomicznych pobranych od osób zdrowych uczestniczących w badaniach klinicznych, u pacjentów z genotypami UGT1A1 (n=7) związanymi ze słabym metabolizowaniem dolutegrawiru wydalanie dolutegrawiru było o 32% mniejsze, a wartość AUC była o 46% większa w porównaniu do występujących u pacjentów z genotypami związanymi z prawidłowym metabolizmem z udziałem UGT1A1 (n=41).

#### *Płeć*

Populacyjne analizy PK przy użyciu połączonych danych farmakokinetycznych z badań fazy IIb i fazy III z udziałem osób dorosłych nie wykazały klinicznie istotnego wpływu płci na ekspozycję na dolutegrawir. Na podstawie wpływu płci na parametry farmakokinetyczne nie uzyskano dowodów na to, aby konieczne było dostosowanie dawki dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny.

#### *Rasa*

Populacyjne analizy PK przy użyciu połączonych danych farmakokinetycznych z badań fazy IIb i fazy III z udziałem osób dorosłych nie wykazały klinicznie istotnego wpływu rasy na ekspozycję na dolutegrawir. Farmakokinetyka dolutegrawiru po podaniu doustnym pojedynczej dawki pacjentom z Japonii wydaje się zbliżona do obserwowanej u pacjentów z krajów zachodnich (USA). Na podstawie wpływu rasy na parametry farmakokinetyczne nie uzyskano dowodów na to, aby konieczne było dostosowanie dawki dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny.

#### *Współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C*

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na dolutegrawir. Dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B są ograniczone (patrz punkt 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie ma dostępnych danych na temat skutków stosowania skojarzenia dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny u zwierząt, z wyjątkiem ujemnego wyniku testu mikrojądrowego *in vivo* na szczurach, w którym oceniano wpływ stosowania skojarzenia abakawiru i lamiwudyny.

#### Działanie mutagenne i rakotwórcze

Dolutegrawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w testach *in vitro* prowadzonych na bakteriach i hodowanych komórkach ssaków, jak też *in vivo* w teście mikrojądrowym u gryzoni.

Ani abakawir, ani lamiwudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, jednak podobnie jak wiele innych analogów nukleozydów, hamują replikację DNA w testach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka u myszy. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* z zastosowaniem skojarzenia abakawiru i lamiwudyny u szczurów były negatywne.

W przeprowadzonych badaniach *in vivo* lamiwudyna nie wykazywała żadnej genotoksyczności. Abakawir wykazuje słabą zdolność powodowania uszkodzeń chromosomów w zastosowanych dużych stężeniach, zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Nie oceniano możliwego działania rakotwórczego skojarzenia dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny. Nie wykazano działań rakotwórczych dolutegrawiru w długoterminowych badaniach prowadzonych na myszach i szczurach. W badaniach długoterminowych dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie stwierdzono działania rakotwórczego lamiwudyny. Badania rakotwórczości przeprowadzone na myszach i szczurach, którym podawano abakawir doustnie, wykazały zwiększenie częstości występowania nowotworów złośliwych i łagodnych. Nowotwory złośliwe występowały w gruczolach napletka u samców i w gruczolach łechtaczki u samic obu gatunków, a także w tarczycy u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po zastosowaniu największych dawek abakawiru wynoszących 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór gruczolów napletka, który wystąpił po zastosowaniu dawki 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowe narażenie u myszy i szczurów, która nie wywoływała tych działań, była od 3 do 7 razy większa niż narażenie występujące u ludzi podczas leczenia. Chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane, dane te sugerują, że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wpływ długotrwałego codziennego podawania dużych dawek dolutegrawiru oceniano w badaniach toksyczności po zastosowaniu wielokrotnych dawek doustnych u szczurów (w okresie do 26 tygodni) oraz u małp (w okresie do 38 tygodni). Głównym działaniem niepożądanym dolutegrawiru była nietolerancja lub podrażnienie przewodu pokarmowego u szczurów i małp w dawkach, w których narażenie ogólnoustrojowe odpowiadało około 38- i 1,5-krotności narażenia w porównaniu ze stosowaną w leczeniu ludzi dawką 50 mg na podstawie AUC. Ponieważ uważa się, że nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego (GI) jest spowodowana miejscowym podawaniem substancji czynnej, stosowanie dawek w mg/kg lub mg/m<sup>2</sup> pozwala we właściwy sposób określić bezpieczeństwo w kontekście tego rodzaju toksyczności. Nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego u małp występowała po zastosowaniu 30-krotności dawki równoważnej u ludzi, wyrażonej w mg/kg mc. (zakładając, że masa ciała człowieka wynosi 50 kg) oraz 11-krotności dawki równoważnej u ludzi (wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc.) dla całkowitej, dobowej dawki klinicznej, wynoszącej 50 mg.

W badaniach toksyczności wykazano, że abakawir powoduje zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne. W badaniach klinicznych nie uzyskano danych wskazujących na hepatotoksyczność abakawiru. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Obserwowano łagodne zmiany zwyrodnieniowe mięśnia sercowego u myszy i szczurów w następstwie podawania abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowe narażenie na lek było od 7 do 21 razy większe niż przewidywane ogólnoustrojowe narażenie u ludzi. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie zostało określone.

#### Toksyczność reprodukcyjna



W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u zwierząt wykazano, że dolutegrawir, lamiwudyna i abakawir przenikają przez łożysko.

Doustne podawanie dolutegrawiru ciężarnym samicom szczura w dawkach do 1000 mg/kg mc. codziennie od 6. do 17. dnia ciąży nie wywoływało działań toksycznych u matki, toksyczności rozwojowej ani teratogenności (narażenie 50 razy większe od występującego u ludzi po zastosowaniu dawki 50 mg w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, na podstawie AUC).

Doustne podawanie dolutegrawiru ciężarnym samicom królika w dawkach do 1000 mg/kg mc. codziennie od 6. do 18. dnia ciąży nie wywołało toksyczności rozwojowej ani teratogenności (jest to dawka związana z ekspozycją, która odpowiada 0,74 ekspozycji po zastosowaniu dawki 50 mg u ludzi w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, na podstawie AUC). U królików zaobserwowano działania toksyczne u matek (zmniejszone spożycie pokarmów, zmniejszona ilość lub brak kału i (lub)moczu, zmniejszenie przyrostu masy ciała) po zastosowaniu dawki 1000 mg/kg mc. (jest to dawka związana z 0,74 ekspozycji w porównaniu ze stosowaną w leczeniu ludzi dawką 50 mg w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, na podstawie AUC).

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lamiwudyny, były jednak sygnały o większej częstości występowania wczesnego obumierania zarodków w badaniu na królikach, u których narażenie ogólnoustrojowe było stosunkowo niskie w porównaniu z uzyskiwanym u ludzi. Nie stwierdzono takiego działania u szczurów, nawet po dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

Abakawir wykazuje toksyczne działanie na rozwijający się zarodek oraz płód u szczurów, ale nie wykazuje takiej toksyczności u królików. Obejmuje ona zmniejszenie masy ciała płodu, obrzęk płodu oraz zwiększenie częstości występowania zmian szkieletowych (wad rozwojowych szkieletu), wczesnych wewnątrzmacicznych zgonów płodu oraz liczby martwych urodzeń. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat teratogennego działania abakawiru ze względu na tę toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym.

Badania wpływu na płodność u szczurów wykazały, że dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna nie wykazują takiego działania u samców ani u samic.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K29/32)

Karboksymetyloskrobia sodowa

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czarny

Żelaza tlenek czerwony

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Białe butelki z HDPE (polietylenu o dużej gęstości) zamykane zakrętkami z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dziećmi, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu.

Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych i środek pochłaniający wilgoć.

Opakowania zbiorcze zawierają 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych. Każde opakowanie z 30 tabletkami powlekanymi zawiera środek pochłaniający wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 2014  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2019

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej

Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 5 mg dolutegrawiru (w postaci soli sodowej), 60 mg abakawiru (w postaci siarczanu) i 30 mg lamiwudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Żółte, obustronnie wypukłe, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w kształcie kapsułki, o wymiarach około 14 x 7 mm, z napisem „SV WTU” wytłoczonym po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Triumeq jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała od co najmniej 6 kg do mniej niż 25 kg, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia produktami zawierającymi abakawir należy przeprowadzić badanie obecności allelu HLA-B\*5701 u każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami allelu HLA-B\*5701.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien zalecać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

#### Dawkowanie

*Dzieci (w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała od co najmniej 6 kg do mniej niż 25 kg)*

Zalecaną dawkę produktu leczniczego Triumeq w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej określa się w zależności od masy ciała (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała od co najmniej 6 kg do mniej niż 25 kg

Masa ciała (kg)	Dawka dobową	Liczba tabletek
6 kg do mniej niż 10 kg	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC raz na dobę	3
10 kg do mniej niż 14 kg	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC raz na dobę	4

14 kg do mniej niż 20 kg	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC, raz na dobę	5
20 kg do mniej niż 25 kg	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC, raz na dobę	6

DTG= dolutegrawir, ABC= abakawir, 3TC= lamiwudyna.

*Dzieci (w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 6 kg do mniej niż 25 kg), leczone jednocześnie silnymi induktorami enzymów*

Zalecaną dawkę dolutegrawiru należy zmodyfikować w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Triumeq tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej z etrawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną, ryfampicyną, typranawirem/rytonawirem, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem i preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała od co najmniej 6 kg do mniej niż 25 kg, leczonych jednocześnie silnymi induktorami enzymów

Masa ciała (kg)	Dawka dobową	Liczba tabletek
6 kg do mniej niż 10 kg	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC, raz na dobę  <b>ORAZ</b> Dodatkowa dawka dolutegrawiru w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podana około 12 godzin po podaniu produktu leczniczego Triumeq.*	3  <b>ORAZ</b> Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dolutegrawiru w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.
10 kg do mniej niż 14 kg	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC, raz na dobę  <b>ORAZ</b> Dodatkowa dawka 20 mg dolutegrawiru w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podana około 12 godzin po podaniu produktu leczniczego Triumeq.*	4  <b>ORAZ</b> Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dolutegrawiru w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.
14 kg do mniej niż 20 kg	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC, raz na dobę  <b>ORAZ</b> Dodatkowa dawka 25 mg dolutegrawiru w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podana około 12 godzin po podaniu produktu leczniczego Triumeq.* <b>LUB</b> Dodatkowa dawka 40 mg dolutegrawiru w postaci tabletek	5  <b>ORAZ</b> Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dolutegrawiru w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.  <b>LUB</b> Należy zapoznać się z drukami

	powlekanych podana około 12 godzin po podaniu produktu leczniczego Triumeq.*	informacyjnymi dolutegrawiru w postaci tabletek powlekanych.
20 kg do mniej niż 25 kg	<p>30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC, raz na dobę</p> <p><b>ORAZ</b> Dodatkowa dawka 30 mg dolutegrawiru w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podana około 12 godzin po podaniu produktu leczniczego Triumeq.*</p> <p><b>LUB</b> Dodatkowa dawka 50 mg dolutegrawiru w postaci tabletek powlekanych podana około 12 godzin po podaniu produktu leczniczego Triumeq.*</p>	<p>6</p> <p><b>ORAZ</b> Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dolutegrawiru w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.</p> <p><b>LUB</b> Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dolutegrawiru w postaci tabletek powlekanych.</p>

\*W takich przypadkach lekarz powinien zapoznać się z drukami informacyjnymi konkretnej postaci dolutegrawiru.

W przypadku konieczności przerwania stosowania lub dostosowania dawki jednej z substancji czynnych, dostępne są oddzielne produkty zawierające dolutegrawir, abakawir lub lamiwudynę. W takich przypadkach lekarz powinien zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z tych produktów leczniczych.

Oddzielna dawka dolutegrawiru (w postaci tabletek powlekanych lub tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) ma zastosowanie w przypadku konieczności dostosowania dawki z powodu interakcji między lekami, np. z ryfampicyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem, preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego, etrawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną lub typranawirem/rytonawirem) (patrz Tabela 2 i punkt 4.5).

#### *Tabletki powlekane*

Produkt leczniczy Triumeq jest dostępny w postaci tabletek powlekanych dla pacjentów o masie ciała co najmniej 25 kg. Biodostępność dolutegrawiru w postaci tabletek powlekanych oraz w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej nie jest porównywalna; dlatego nie wolno ich stosować jako bezpośrednich zamienników (patrz punkt 5.2).

#### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Triumeq, pacjent powinien możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, chyba że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

#### Specjalne grupy

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostępne dane na temat stosowania dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny u pacjentów w wieku

65 lat i starszych są ograniczone. Nie ma danych wskazujących na to, aby u pacjentów w podeszłym wieku konieczne było zastosowanie innej dawki niż u młodszych pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania lamiwudyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek i o masie ciała mniejszej niż 25 kg. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Triumeq u dzieci i młodzieży o masie ciała od co najmniej 6 kg do mniej niż 25 kg z kliresem kreatyniny mniejszym niż 50 ml/min (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania u nich produktu leczniczego Triumeq, chyba że uzna się to za konieczne. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) konieczne jest ściśle kontrolowanie stanu pacjenta obejmujące, o ile to możliwe, monitorowanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Triumeq u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała poniżej 6 kg.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

##### Podanie doustne

Produkt leczniczy Triumeq można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Triumeq należy rozproszyć w wodzie do picia. Przed połknięciem tabletkę (tabletki) należy całkowicie rozpuścić w 20 ml wody do picia (w przypadku 4, 5 lub 6 tabletek) lub w 15 ml wody do picia (w przypadku 3 tabletek), korzystając z załączonej miarki dozującej. Tabletek nie należy żuć, przecinać ani kruszyć. Dawkę produktu leczniczego należy podać w ciągu 30 minut od przygotowania. Jeśli upłynęło więcej niż 30 minut, należy wylać sporządzony lek i przygotować nową dawkę (patrz punkt 6.6 i Instrukcja krok po kroku).

Jeśli dziecko nie jest w stanie przyjąć leku za pomocą załączonej miarki dozującej, można użyć strzykawki w odpowiednim rozmiarze.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami białek transportujących kationy organiczne (OCT) 2, w tym między innymi z famprydyną (zwaną również dalfamprydyną, patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8)

Zarówno abakawir, jak i dolutegrawir są związane z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8) i posiadają kilka wspólnych cech, takich jak możliwość wystąpienia gorączki i (lub) wysypki z innymi objawami wskazującymi na zmiany wielonarządowe. Klinicznie nie jest możliwe określenie, czy reakcja nadwrażliwości na produkt Triumeq została spowodowana przez abakawir, czy przez dolutegrawir. Reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej po zastosowaniu abakawiru,

niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach zakończyły się zgonem, kiedy nie były właściwie leczone. Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania obecności allelu HLA-B\*5701. Jednak reakcje te były zgłaszane z małą częstością także u pacjentów, którzy nie posiadają tego allelu.

W związku z tym należy zawsze przestrzegać następujących zaleceń:

- Status HLA-B\*5701 musi być zawsze udokumentowany przed rozpoczęciem leczenia.

- Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Triumeq u pacjentów, u których występuje HLA-B\*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B\*5701 i u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir.

- **Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Triumeq**, nawet u pacjentów, którzy nie posiadają allelu HLA-B\*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie odstawienia produktu Triumeq po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia natychmiastowej, zagrażającej życiu reakcji. Należy monitorować stan kliniczny pacjenta, w tym oznaczać aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny.

- Po przerwaniu leczenia produktem Triumeq z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Triumeq ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir lub dolutegrawir.**

- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktu zawierającego abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zwykle cięższy niż reakcja pierwotna i może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon.

- Aby uniknąć ponownego podania abakawiru lub dolutegrawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęli pozostałe tabletki produktu Triumeq.

#### Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości

W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości wystąpiły u <1% pacjentów leczonych dolutegrawirem i charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi, a czasem zaburzeniami narządowymi, w tym ciężkimi reakcjami dotyczącymi wątroby.

Reakcje nadwrażliwości na abakawir dobrze scharakteryzowano podczas badań klinicznych oraz w okresie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **choć reakcje te mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir, są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych); są to między innymi objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.** Te objawy reakcji nadwrażliwości nasilają się w trakcie leczenia i **mogą zagrażać życiu.** Objawy zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

Rzadko, u pacjentów, którzy przerwali leczenie abakawirem z przyczyn innych niż objawy reakcji nadwrażliwości, występowały również zagrażające życiu reakcje w ciągu kilku godzin po



ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem (patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych). Ponowne rozpoczęcie podawania abakawiru u tych pacjentów powinno odbywać się w warunkach, gdzie pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów i masa ciała zmieniają się w następstwie leczenia. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

### Choroby wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Triumeq u pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu Triumeq u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować zgodnie z przyjętymi w praktyce standardami. Jeśli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.

### Pacjenci z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących leczenie przeciwretrowirusowe, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem działań niepożądanych dotyczących wątroby. Jeśli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Produkt Triumeq zawiera lamiwudynę, która wykazuje aktywność w wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Abakawir i dolutegrawir nie wykazują takiej aktywności. Lamiwudyna w monoterapii zazwyczaj nie jest uważana za odpowiednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B ze względu na wysokie ryzyko rozwoju oporności wirusa zapalenia wątroby typu B. Dlatego jeśli produkt Triumeq stosuje się u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B, na ogół konieczne jest dodatkowe leczenie przeciwwirusowe. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Jeśli leczenie produktem Triumeq u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może spowodować nagłe zaostrenie zapalenia wątroby.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako

PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i rozpoczęcia w razie konieczności leczenia. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej; jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

U niektórych pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C po rozpoczęciu leczenia dolutegrawirem obserwowano podwyższenie wyników badań biochemicznych wątroby, odpowiadające zespołowi reaktywacji immunologicznej. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C zaleca się monitorowanie wyników badań biochemicznych wątroby (patrz „Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C” powyżej w tym punkcie, a także punkt 4.8.)

#### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, didanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie aktywności lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśni, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do zmiany obecnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet leczenia przeciwwirusowego w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

#### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Mimo że dostępne dane z badań klinicznych i obserwacyjnych abakawiru wykazują niespójne wyniki, kilka badań sugeruje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych abakawirem. W związku z tym, przepisując produkt Triumęq, należy podjąć działania w celu zminimalizowania wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy rozważyć alternatywne opcje leczenia w stosunku do schematu leczenia zawierającego abakawir.

#### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, bisfosfonianów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu (CART). Należy zalecić pacjentom, aby zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy pouczyć o tym, że ani produkt Triumęq ani jakiegokolwiek inne leczenie przeciwwirusowe nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV oraz że mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci

powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

### Oporność na leki

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Triumeq u pacjentów z opornością na inhibitory integrazy, ponieważ nie ma wystarczających danych, aby zalecić dawkę dolutegrawiru u młodzieży, dzieci i niemowląt z opornością na inhibitory integrazy.

### Interakcje między lekami

Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegrawiru podczas jednoczesnego stosowania z ryfampicyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego, etrawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną lub typranawirem/rytonawirem (patrz punkt 4.5).

Produktu Triumeq nie należy podawać jednocześnie z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy zawierającymi kationy wielowartościowe. Zaleca się, aby Triumeq podawać 2 godziny przed przyjęciem lub 6 godzin po przyjęciu tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą być przyjmowane w tym samym czasie co Triumeq, jeśli jest on przyjmowany z posiłkiem. Jeśli Triumeq jest przyjmowany na czczo, zaleca się, aby suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez przyjmować 2 godziny po przyjęciu lub 6 godzin przed przyjęciem produktu Triumeq (patrz punkt 4.5).

Dolutegrawir zwiększa stężenie metforminy. W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania lub zaprzestawania jednoczesnego podawania metforminy z dolutegrawirem (patrz punkt 4.5). Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego istotne jest kontrolowanie czynności nerek podczas leczenia skojarzonego z dolutegrawirem. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (stopień 3a, klirens kreatyniny [CrCL] 45-59 ml/min) i zalecana jest ostrożność. Należy rozważyć zmniejszenie dawki metforminy.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lamiwudyny z kladrybiną (patrz punkt 4.5).

Produktu Triumeq nie należy przyjmować z żadnymi innymi produktami leczniczymi zawierającymi dolutegrawir, abakawir, lamiwudynę lub emtrycytabinę, z wyjątkiem przypadków, gdy wskazane jest dostosowanie dawki dolutegrawiru z powodu interakcji między lekami (patrz punkt 4.5).

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Triumeq zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Triumeq zawiera dolutegrawir, abakawir i lamiwudynę, dlatego wszystkie interakcje typowe dla tych leków dotyczą również produktu Triumeq. Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji pomiędzy dolutegrawirem, abakawirem i lamiwudyną.

### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny

Dolutegrawir jest eliminowany głównie przez metabolizm z udziałem urydynodifosforoglukuronozylotransferazy (UGT) 1A1. Dolutegrawir jest także substratem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jednoczesne stosowanie

produktu Triumeq i innych produktów leczniczych hamujących UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i (lub) P-gp może zatem zwiększać stężenie dolutegrawiru w osoczu. Produkty lecznicze, które indukują te enzymy lub białka transportujące, mogą zmniejszać stężenie dolutegrawiru w osoczu i osłabiać działanie terapeutyczne dolutegrawiru (patrz Tabela 3).

Wehłanianie dolutegrawiru zmniejsza się po zastosowaniu niektórych produktów leczniczych zmniejszających kwasność soku żołądkowego (patrz Tabela 3).

Abakawir jest metabolizowany przez UGT (UGT2B7) oraz przez dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne stosowanie induktorów (np. ryfampicyna, karbamazepina i fenytoina) lub inhibitorów (np. kwas walproinowy) enzymów UGT lub związków eliminowanych przez dehydrogenazę alkoholową może zmieniać narażenie na abakawir.

Lamiwudyna jest usuwana przez nerki. Aktywne wydzielanie lamiwudyny w nerkach do moczu odbywa się przy udziale OCT2 oraz nośników usuwania wielu leków i toksyn (MATE1 i MATE2-K). Wykazano, że trimetoprym (inhibitor tych nośników leków) zwiększa stężenie lamiwudyny w osoczu; zwiększenie stężenia nie było jednak klinicznie istotne (patrz Tabela 3). Dolutegrawir jest inhibitorem OCT2 i MATE, jednak w analizie różnych badań wykazano, że stężenia lamiwudyny były podobne niezależnie od jednoczesnego przyjmowania lub nieprzyjmowania dolutegrawiru, co wskazuje na to, że dolutegrawir nie ma wpływu na narażenie na lamiwudynę w warunkach *in vivo*. Lamiwudyna jest również substratem transportera wychwytu wątrobowego OCT1. Ponieważ eliminacja wątrobowa odgrywa niewielką rolę w klirensie lamiwudyny, jest mało prawdopodobne, aby interakcje będące wynikiem hamowania OCT1 były klinicznie istotne.

Mimo że abakawir i lamiwudyna są w warunkach *in vitro* substratami BCRP i P-gp, to biorąc pod uwagę dużą całkowitą biodostępność abakawiru i lamiwudyny (patrz punkt 5.2), jest mało prawdopodobne, aby inhibitory tych transporterów pompy lekowej wykazywały klinicznie istotny wpływ na stężenia abakawiru i lamiwudyny.

#### Wpływ dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W warunkach *in vivo* dolutegrawir nie miał wpływu na midazolam, będący czułym substratem CYP3A4. Na podstawie danych *in vivo* i (lub) *in vitro* nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami jakiegokolwiek istotnego enzymu lub białka transportującego, takiego jak CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (więcej informacji, patrz punkt 5.2).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamował nerkowe białka transportujące OCT2 i MATE1. W warunkach *in vivo* u pacjentów obserwowano zmniejszenie klirensu kreatyniny o 10–14% (frakcja wydzielnicza jest zależna od transportu przez OCT2 i MATE1). W warunkach *in vivo* dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie jest zależne od OCT2 i (lub) MATE1 (np. famprydyny [zwaney także dalfamprydyną], metforminy) (patrz Tabela 3).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamował białka transportujące wychwyty nerkowego anionów organicznych OAT1 i OAT3. Ze względu na brak w warunkach *in vivo* wpływu na farmakokinetykę tenofowiru, który jest substratem OAT, hamowanie OAT1 w warunkach *in vivo* jest mało prawdopodobne. Nie badano hamowania OAT3 w warunkach *in vivo*. Dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie jest zależne od OAT3.

W warunkach *in vitro* abakawir wykazuje możliwość hamowania CYP1A1 i ograniczone możliwości hamowania procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. Abakawir był inhibitorem MATE1; skutki kliniczne są nieznanne.

W warunkach *in vitro* lamiwudyna była inhibitorem OCT1 i OCT2; skutki kliniczne są nieznanne.

W tabeli 3 przedstawiono potwierdzone i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi.

## Tabela interakcji

W tabeli 3 wymieniono interakcje między dolutegrawirem, abakawirem, lamiwudyną i podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „C<sub>max</sub>”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „C<sub>τ</sub>”). Tabeli tej nie należy uznawać za wyczerpującą, lecz jest ona reprezentatywna dla badanych grup leków.

Tabela 3: Interakcje pomiędzy lekami

<b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego</b>	<b>Interakcja Zmiana średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b>Leki przeciwtretowirusowe</b>		
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (Nie-NRTI)</i>		
Etrawiryna (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy) i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etrawiryna ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Etrawiryna bez wzmocnionych inhibitorów proteazy zmniejsza stężenie dolutegrawiru w osoczu. Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegrawiru u pacjentów otrzymujących etrawirynę bez wzmocnionych inhibitorów proteazy.  Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).
Lopinawir + rytonawir + etrawiryna i dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  Lopinawir ↔ Rytonawir ↔ Etrawiryna ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Darunawir + rytonawir + etrawiryna i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  Darunawir ↔ Rytonawir ↔ Etrawiryna ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Efawirenz i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efawirenz ↔ (historyczne grupy kontrolne) (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegrawiru podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem.  Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).
Newirapina i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓	Jednoczesne stosowanie z newirapiną

	(Nie badano, przewiduje się podobne zmniejszenie ekspozycji jak w przypadku efawirenu z powodu indukcji)	może zmniejszać stężenie dolutegawiru w osoczu z powodu indukcji enzymów i nie badano takiego skojarzenia leków. Wpływ newirapiny na ekspozycję na dolutegawir jest prawdopodobnie podobny lub mniejszy niż w przypadku efawirenu. Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegawiru podczas jednoczesnego stosowania z newirapiną.  Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).
Rilpiwiryna	Dolutegawir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpiwiryna ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Tenofowir	Dolutegawir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofowir ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Triumeq z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.
Emtrycytabina, didanozyna, stawudyna, zydowudyna.	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Triumeq w skojarzeniu z produktami zawierającymi emtrycytabinę, ponieważ zarówno lamiwudyna (zawarta w produkcie leczniczym Triumeq), jak i emtrycytabina są analogami cytydyny (w szczególności istnieje ryzyko interakcji wewnątrzkomórkowych (patrz punkt 4.4)).
<i>Inhibitory proteazy</i>		
Atazanawir i dolutegawir	Dolutegawir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanawir ↔ (historyczne grupy kontrolne) (hamowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Atazanawir + rytonawir i dolutegawir	Dolutegawir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanawir ↔ Rytonawir ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Typranawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  Typranawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegrawiru w przypadku jednoczesnego stosowania z typranawirem i rytonawirem.  Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).
Fosamprenawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  Fosamprenawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Fosamprenawir i rytonawir zmniejszają stężenia dolutegrawiru, ale na podstawie ograniczonych danych nie stwierdzono jego zmniejszonej skuteczności w badaniach fazy III. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Lopinawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  Lopinawir ↔ Rytonawir ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Lopinawir + rytonawir i abakawir	Abakawir AUC ↓ 32%	
Darunawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  Darunawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>Inne leki przeciwwirusowe</b>		
Daklataswir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daklataswir ↔	Daklataswir nie zmienia stężenia dolutegrawiru w osoczu w zakresie znaczącym klinicznie. Dolutegrawir nie zmienia stężenia daklataswiru w osoczu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>Leki przeciwzakaźne</b>		

Trimetoprim + sulfametoksazol (ko-trimoksazol) i abakawir  Trimetoprim + sulfametoksazol (ko-trimoksazol) i lamiwudyna (160 mg + 800 mg raz na dobę przez 5 dni i 300 mg w pojedynczej dawce)	Nie badano interakcji.  Lamiwudyna: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Trimetoprim: AUC ↔  Sulfametoksazol: AUC ↔  (hamowanie białka transportującego kationy organiczne)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Triumeq, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).
<b>Leki przeciwprątkowe</b>		
Ryfampicyna i dolutegawir	Dolutegawir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegawiru w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną.  Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).
Ryfabutyna	Dolutegawir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>Leki przeciwdrgawkowe</b>		
Karbamazepina i dolutegawir	Dolutegawir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegawiru w przypadku jednoczesnego stosowania z karbamazepiną.  Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).
Fenobarbital i dolutegawir Fenytoina i dolutegawir Okskarbazepina i dolutegawir	Dolutegawir ↓ (Nie badano, przewidywane zmniejszenie stężenia z powodu indukcji UGT1A1 i enzymów CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny)	Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegawiru w przypadku jednoczesnego stosowania z tymi induktorami metabolizmu.  Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).
<b>Leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>)</b>		
Ranitydyna	Nie badano interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.



	Klinicznie istotne interakcje są mało prawdopodobne.	
Cymetydyna	Nie badano interakcji.  Klinicznie istotne interakcje są mało prawdopodobne.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<b>Leki cytotoksyczne</b>		
Kladrybina i lamiwudyna	Nie badano interakcji.  W warunkach <i>in vitro</i> lamiwudyna hamuje fosforylację wewnątrzkomórkową kladrybiny, co prowadzi do potencjalnego ryzyka utraty skuteczności kladrybiny w przypadku jednoczesnego podawania tych leków w warunkach klinicznych. Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują również na potencjalną interakcję między lamiwudyną i kladrybiną.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Triumeq z kladrybiną (patrz punkt 4.4).
<b>Opioidy</b>		
Metadon i abakawir (40 do 90 mg raz na dobę przez 14 dni i 600 mg w dawce pojedynczej, a następnie 600 mg dwa razy na dobę przez 14 dni)	Abakawir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35%  Metadon: CL/F ↑ 22%	U większości pacjentów prawdopodobnie nie ma konieczności dostosowania dawki metadonu; w rzadkich przypadkach może być konieczne ponowne ustalenie dawki metadonu.
<b>Retinoidy</b>		
Retinoidy (np. izotretynoina)	Nie badano interakcji.  Możliwe interakcje wynikające ze wspólnej drogi eliminacji przez dehydrogenazę alkoholową (w przypadku abakawiru).	Dane są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
<b>Różne</b>		
<i>Alkohol</i>		
Etanol i dolutegrawir Etanol i lamiwudyna  Etanol i abakawir (0,7 g/kg mc. w pojedynczej dawce i 600 mg w pojedynczej dawce)	Nie badano interakcji (hamowania dehydrogenazy alkoholowej)  Abakawir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<i>Sorbitol</i>		

Roztwór sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamiwudyna	Pojedyncza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego 300 mg  Lamiwudyna:  AUC ↓ 14%; 32%; 36%  C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu leczniczym Triumeq z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1, w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.
<i>Leki blokujące kanały potasowe</i>		
Famprydyna (zwana także dalfamprydyną) i dolutegrawir	Famprydyna ↑	Jednoczesne stosowanie z dolutegrawirem może wywoływać drgawki spowodowane zwiększeniem stężenia famprydyny w osoczu wynikającym z hamowania OCT2; jednoczesne stosowanie nie było badane. Stosowanie famprydyny jednocześnie z produktem leczniczym Triumeq jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy i suplementy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy, zawierające magnez lub glin i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez lub glin należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania produktu Triumeq (co najmniej 2 godziny po przyjęciu lub 6 godzin przed przyjęciem produktu Triumeq).
Suplementy wapnia i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	- Suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą być przyjmowane w tym samym czasie co Triumeq, jeśli jest on przyjmowany z posiłkiem. - Jeśli Triumeq jest przyjmowany na czczo, takie suplementy należy przyjmować co najmniej 2 godziny po przyjęciu lub 6 godzin przed przyjęciem produktu Triumeq.
Suplementy żelaza i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Podczas przyjmowania dolutegrawiru i tych suplementów na czczo, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na dolutegrawir. W stanie po posiłku zmiany w ekspozycji po jednoczesnym podaniu z suplementami wapnia lub żelaza były modyfikowane przez wpływ pokarmu, skutkiem czego obserwowana ekspozycja była podobna do uzyskiwanej po podaniu dolutegrawiru na czczo.
Preparaty wielowitaminowe (zawierające wapń, żelazo lub magnez) i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Kortykosteroidy</i>		
Prednizon	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

	$C_{max} \uparrow 6\%$ $C_{\tau} \uparrow 17\%$	
<i>Leki przeciwcukrzycowe</i>		
Metformina i dolutegrawir	Metformina $\uparrow$ Dolutegrawir $\leftrightarrow$ Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg raz na dobę: Metformina $AUC \uparrow 79\%$ $C_{max} \uparrow 66\%$ Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg dwa razy na dobę: Metformina $AUC \uparrow 145\%$ $C_{max} \uparrow 111\%$	W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania i zaprzestawiania jednoczesnego stosowania metforminy z dolutegrawirem. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wynikające ze zwiększonego stężenia metforminy (patrz punkt 4.4).
<i>Produkty ziołowe</i>		
Preparaty dziurawca zwyczajnego i dolutegrawir	Dolutegrawir $\downarrow$ (Nie badano, przewidywane zmniejszenie stężenia z powodu indukcji UGT1A1 i enzymów CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny)	Należy dostosować zalecaną dawkę dolutegrawiru w przypadku jednoczesnego stosowania z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego.  Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol (EE) i norgestromin (NGMN) i dolutegrawir	Wpływ dolutegrawiru: EE $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 3\%$ $C_{max} \downarrow 1\%$  Wpływ dolutegrawiru: NGMN $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{max} \downarrow 11\%$	Dolutegrawir nie ma farmakodynamicznego wpływu na hormon luteinizujący (LH), folikulotropinę (FSH) i progesteron. Nie jest konieczne modyfikowanie dawek doustnych środków antykoncepcyjnych podczas ich jednoczesnego podawania z produktem Triumeq.
<i>Leki przeciwnadciśnieniowe</i>		
Riocyguat i abakawir	Riocyguat $\uparrow$  W warunkach <i>in vitro</i> abakawir hamuje enzym CYP1A1. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki riocyguatu (0,5 mg) pacjentom zakażonym HIV przyjmującym Triumeq, powodowało około 3-	Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu. W celu sprawdzenia zaleceń dotyczących dawkowania riocyguatu, należy zapoznać się z informacją o tym leku.

	<p>krotne zwiększenie <math>AUC_{(0-\infty)}</math> riocyguatu, w porównaniu do historycznych wartości <math>AUC_{(0-\infty)}</math> riocyguatu, zgłaszanych u osób zdrowych.</p>	
--	---	--

## Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku wad cewy nerwowej związanym ze stosowaniem dolutegrawiru (składnika produktu Triumeq, patrz niżej) i rozważyć zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Jeśli kobieta planuje ciążę, należy omówić z nią korzyści i ryzyka wynikające z dalszego leczenia produktem Triumeq.

#### Ciąża

Doświadczenie uzyskane w przeprowadzonym w Botswanie badaniu obserwacyjnym przebiegu ciąż u ludzi wskazuje na niewielkie zwiększenie częstości występowania wad cewy nerwowej; 7 przypadków na 3 591 urodzeń (0,19%; 95% CI 0,09%; 0,40%) u matek stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia zawierający dolutegrawir w porównaniu do 21 przypadków na 19 361 urodzeń (0,11%; 95% CI 0,07%; 0,17%) u kobiet stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia niezawierający dolutegrawiru.

Częstość występowania wad cewy nerwowej w ogólnej populacji mieści się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń (0,05-0,1%). Większość wad cewy nerwowej pojawia się w ciągu pierwszych 4 tygodni rozwoju zarodkowego od momentu poczęcia (około 6 tygodni po ostatniej menstruacji). Jeśli ciąża zostanie potwierdzona w pierwszym trymestrze u pacjentki stosującej produkt Triumeq, należy omówić z nią korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia produktem Triumeq w porównaniu ze zmianą na inny schemat leczenia przeciwretrowirusowego, biorąc pod uwagę wiek ciążowy i krytyczny okres rozwoju wad cewy nerwowej.

Analiza danych zebranych w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) nie wskazuje na zwiększenie ryzyka ciężkich wad wrodzonych u dzieci ponad 600 kobiet stosujących dolutegrawir w okresie ciąży, jednak dane te nie są obecnie wystarczające, aby ocenić ryzyko wad cewy nerwowej.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu dolutegrawiru na reprodukcję u zwierząt nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój, w tym wad cewy nerwowej (patrz punkt 5.3).

Ponad 1 000 przypadków narażenia na działanie dolutegrawiru w drugim i trzecim trymestrze ciąży wskazuje na brak dowodów na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płód/norowodka. Triumeq można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Dolutegrawir przenika przez łożysko u ludzi. U kobiet w ciąży zakażonych wirusem HIV, mediana stężenia dolutegrawiru w pępowinie była około 1,3 razy większa w porównaniu ze stężeniem w osoczu krwi obwodowej matki.

Nie ma wystarczających informacji dotyczących wpływu dolutegrawiru na organizm noworodków.

W przypadku lamiwudyny duża liczba danych (ponad 5 200 wyników dotyczących narażenia w pierwszym trymestrze) wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe. Umiarkowana liczba danych (ponad 1 200 wyników dotyczących narażenia w pierwszym trymestrze) wskazuje na brak toksyczności abakawiru powodującej wady rozwojowe.

Abakawir i lamiwudyna mogą hamować replikację DNA komórkowego, a abakawir wykazywał działanie rakotwórcze w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

#### *Zaburzenia mitochondrialne*

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego zakażenia HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

#### Karmienie piersią

Dolutegrawir przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach (wykazano, że mediana stężenia dolutegrawiru w mleku ludzkim w stosunku do stężenia w osoczu matki wynosi 0,033). Dane dotyczące wpływu dolutegrawiru na noworodki/niemowlęta są niewystarczające.

Abakawir i jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów. Abakawir przenika również do mleka u ludzi.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

#### Płodność

Nie ma danych na temat wpływu dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny na płodność u mężczyzn lub kobiet. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ani dolutegrawir, ani abakawir, ani lamiwudyna nie mają wpływ na płodność u samców lub samic (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Triumeq nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o tym, że podczas leczenia dolutegrawirem zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z dolutegrawirem i abakawirem z lamiwudyną były: nudności (12%), bezsenność (7%), zawroty głowy (6%) i ból głowy (6%).

Wiele z działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów z nadwrażliwością na abakawir. Dlatego pacjentów, u których wystąpił którykolwiek z tych objawów, należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć możliwości reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Najcięższym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem dolutegrawirem i abakawirem z lamiwudyną, obserwowanym u poszczególnych pacjentów, była reakcja nadwrażliwości, która obejmowała wysypkę i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i Opis wybranych działań niepożądanych w tym punkcie).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem składników produktu Triumeq w badaniach klinicznych i danych po wprowadzeniu do obrotu są wymienione w tabeli 4 według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 4: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem skojarzenia dolutegrawir + abakawir i lamiwudyna, w analizie połączonych danych z badań klinicznych fazy IIb do fazy IIIb lub uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu, a także działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia dolutegrawirem, abakawirem i lamiwudyną w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, gdy leki te stosowane były z innymi lekami przeciwretrowirusowymi

<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Niezbyt często:	neutropenia <sup>1</sup> , niedokrwistość <sup>1</sup> , małopłytkowość <sup>1</sup>
Bardzo rzadko:	wybiórcza aplazja czerwonych krwinek <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Często:	nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
Niezbyt często:	zespół rekonstrukcji immunologicznej (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Często:	anoreksja <sup>1</sup>
Niezbyt często:	hipertrójglicydemia, hiperglikemia
Bardzo rzadko:	kwasic mleczanowa <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Bardzo często:	bezsennosc
Często:	niezwykłe sny, depresja, lęk <sup>1</sup> , koszmary senne, zaburzenia snu
Niezbyt często:	myśli samobójcze lub próby samobójcze (w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), napady paniki
Rzadko:	samobójstwo (w szczególności u pacjentów z depresją lub

	chorobą psychiczną w wywiadzie)
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	ból głowy
Często:	zawroty głowy, senność, letarg <sup>1</sup>
Bardzo rzadko:	neuropatia obwodowa <sup>1</sup> , parestezje <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	
Często:	kaszel <sup>1</sup> , objawy dotyczące nosa <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	nudności, biegunka
Często:	wymioty, wzdęcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, rozdęcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, refluks żołądkowo-przełykowy, niestrawność
Rzadko:	zapalenie trzustki <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Niezbyt często:	zapalenie wątroby
Rzadko:	ostra niewydolność wątroby <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia bilirubiny <sup>2</sup>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	wysypka, świąd, łysienie <sup>1</sup>
Bardzo rzadko:	rumień wielopostaciowy <sup>1</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>1</sup> , toksyczna martwica rozplywna naskórka <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	bóle stawów <sup>1</sup> , zaburzenia dotyczące mięśni <sup>1</sup> (w tym ból mięśni <sup>1</sup> )
Rzadko:	rabdomioliza <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często:	zmęczenie
Często:	osłabienie, gorączka <sup>1</sup> , złe samopoczucie <sup>1</sup>
<i>Badania diagnostyczne:</i>	
Często:	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK), zwiększenie masy ciała
Rzadko:	zwiększona aktywność amylazy <sup>1</sup>
<p><sup>1</sup>To działanie niepożądane występowało w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny, gdy były one stosowane z innymi lekami przeciwretrowirusowymi lub po wprowadzeniu do obrotu produktu Triumeq.</p> <p><sup>2</sup>równocześnie ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz.</p>	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

### *Reakcje nadwrażliwości*

Zarówno abakawir, jak i dolutegrawir są związane z ryzykiem reakcji nadwrażliwości, które obserwowano częściej po zastosowaniu abakawiru. Reakcje nadwrażliwości obserwowane po zastosowaniu każdego z tych produktów leczniczych (opisane poniżej) mają pewne wspólne cechy, takie jak gorączka i (lub) wysypka z innymi objawami wskazującymi na zaburzenia wielonarządowe. Czas do wystąpienia reakcji związanych zarówno z abakawirem, jak i dolutegrawirem wynosił zazwyczaj 10–14 dni, choć reakcje na abakawir mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia. Leczenie produktem Triumeq należy niezwłocznie przerwać, jeżeli na podstawie danych klinicznych nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości; w takim przypadku nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia produktem Triumeq ani innymi produktami zawierającymi abakawir lub dolutegrawir. Dodatkowe szczegóły dotyczące postępowania w przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości na produkt Triumeq przedstawiono w punkcie 4.4.

### *Nadwrażliwość na dolutegrawir*

Do objawów należą: wysypka, objawy ogólnoustrojowe, a czasem także zaburzenia narządowe, w tym ciężkie reakcje dotyczące wątroby.

### *Nadwrażliwość na abakawir*

Objawy przedmiotowe i podmiotowe tej reakcji nadwrażliwości są wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych, albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Objawy zaobserwowane u co najmniej 10% pacjentów z reakcją nadwrażliwości są zaznaczone pogrubioną czcionką.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zazwyczaj plamisto-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, jednak reakcje mogą występować mimo braku wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak letarg i złe samopoczucie.

<i>Skóra</i>	<b>Wysypka</b> (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
<i>Układ pokarmowy</i>	<b>Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha</b> , owrzodzenie jamy ustnej
<i>Układ oddechowy</i>	<b>Duszność, kaszel</b> , ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	<b>Gorączka, letarg, złe samopoczucie</b> , obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	<b>Bóle głowy</b> , parestezje
<i>Hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	<b>Podwyższone wyniki badań czynności wątroby</b> , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Mięśniowo-szkieletowe</i>	<b>Bóle mięśni</b> , rzadko rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia urologiczne</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.



Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości ma zazwyczaj cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje obserwowano również niezbyt często po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed przerwaniem leczenia abakawirem, oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów, u których ponownie rozpoczęto leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania złożonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak opisywany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy pojawiało się w pierwszym tygodniu leczenia dolutegrawirem i pozostawało stabilne przez 96 tygodni. W badaniu SINGLE średnia zmiana tego parametru po 96 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej wyniosła 12,6  $\mu\text{mol/l}$ . Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie, ponieważ nie odzwierciedlają one zmian wskaźnika filtracji kłębuszkowej.

Podczas leczenia dolutegrawirem obserwowano również bezobjawowe zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), głównie w związku z aktywnością fizyczną.

#### Współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Do badań fazy III dolutegrawiru mogli być zakwalifikowali pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że początkowe wyniki badań czynności wątroby nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy normy (GGN). Na ogół profil bezpieczeństwa u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów bez współistniejącego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, chociaż we wszystkich badanych grupach nieprawidłowości w wynikach oznaczeń AspAT i AlAT były większe w podgrupie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C.

#### Dzieci i młodzież

Na podstawie danych z badania IMPAACT 2019 u 57 dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała co najmniej 6 kg), które otrzymały zalecane dawki produktu Triumeq w postaci tabletek powlekanych lub tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, nie stwierdzono żadnych dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa oprócz tych, które zaobserwowano w populacji osób dorosłych.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących stosowania dolutegrawiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi w leczeniu niemowląt, dzieci i młodzieży nie stwierdzono żadnych dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa oprócz tych, które zaobserwowano w populacji osób dorosłych.

Poszczególne produkty zawierające abakawir i lamiwudynę oceniano oddzielnie, a także jako podwójny nukleozydowy zestaw podstawowy w skojarzonej terapii przeciwwirusowej do leczenia dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV, zarówno otrzymujących wcześniej leczenie przeciwwirusowe, jak i tych, którzy nie otrzymywali takiego leczenia (dostępne dane dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny u niemowląt poniżej trzeciego miesiąca życia są ograniczone). Nie odnotowano żadnych dodatkowych rodzajów działań niepożądanych poza opisanymi w populacji osób dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono żadnych swoistych objawów przedmiotowych i podmiotowych po ostrym przedawkowaniu dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymienione jako działania niepożądane.

Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile są dostępne. Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Triumeq. W razie przedawkowania, u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, stosownie do potrzeb. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, w leczeniu przedawkowania można zastosować hemodializę ciągłą, nie zostało to jednak zbadane. Nie wiadomo, czy abakawir można usunąć metodą dializy otrzewnowej lub hemodializy. Ze względu na fakt, że dolutegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł być w znacznym stopniu usuwany za pomocą dializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV, skojarzenia leków. Kod ATC: J05AR13

#### Mechanizm działania

Dolutegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV.

Abakawir i lamiwudyna są silnymi selektywnymi inhibitorami HIV-1 i HIV-2. Zarówno abakawir, jak i lamiwudyna są kolejno metabolizowane przez wewnątrzkomórkowe kinazy do odpowiednich 5'-trójfosforanów (TP), które są aktywnymi cząsteczkami o przedłużonym okresie półtrwania wewnątrzkomórkowego, co umożliwia przyjmowanie leku raz na dobę (patrz punkt 5.2). Trójfosforan lamiwudyny (analog cytydyny) i trójfosforan karbowiru (aktywna trójfosforanowa postać abakawiru,

analog guanozyny) są substratami i zarazem kompetycyjnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (RT) HIV. Niemniej jednak głównym mechanizmem ich działania przeciwwirusowego jest włączanie się w postaci monofosforanów do łańcucha DNA wirusa, prowadzące do zakończenia replikacji. Trójfosforany abakawiru i lamiwudyny wykazują istotnie mniejsze powinowactwo do polimeraz DNA komórek gospodarza.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Działanie przeciwwirusowe in vitro*

Wykazano, że dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna hamują replikację laboratoryjnych i wyodrębnionych klinicznie szczepów HIV w wielu rodzajach komórek, w tym w liniach przekształconych limfocytów T, w liniach pochodnych monocytów/makrofagów, a także pierwotnych hodowlach aktywowanych komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) i monocytów/makrofagów. Stężenie substancji czynnej konieczne do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50% ( $IC_{50}$  – stężenie hamujące wykazujące połowę maksymalnego efektu) zmieniało się w zależności od wirusa i rodzaju komórki żywiciela.

Wartość  $IC_{50}$  dla dolutegrawiru u różnych szczepów laboratoryjnych przy użyciu komórek PBMC wynosiła 0,5 nM, a przy użyciu komórek MT-4 wartość ta pozostawała w zakresie 0,7–2 nM. Podobne wartości  $IC_{50}$  obserwowano w przypadku szczepów wyodrębnionych klinicznie, bez większych różnic pomiędzy podtypami; w panelu 24 izolatów HIV-1 o podtypach A, B, C, D, E, F i G oraz grupy O średnia wartość  $IC_{50}$  wynosiła 0,2 nM (zakres 0,02–2,14). Średnia wartość  $IC_{50}$  dla 3 wyodrębnionych szczepów HIV-2 wynosiła 0,18 nM (zakres 0,09–0,61).

Średnia wartość  $IC_{50}$  abakawiru w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-1IIB i HIV-1HXB2 wynosiła od 1,4 do 5,8  $\mu$ M. Mediany lub średnie wartości  $IC_{50}$  lamiwudyny w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 wynosiły od 0,007 do 2,3  $\mu$ M. Średnia wartość  $IC_{50}$  w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) wynosiła od 1,57 do 7,5  $\mu$ M w przypadku abakawiru oraz od 0,16 do 0,51  $\mu$ M w przypadku lamiwudyny.

Wartości  $IC_{50}$  abakawiru dla podtypów grupy M (A-G) HIV-1 wynosiły od 0,002 do 1,179  $\mu$ M, dla grupy O – od 0,022 do 1,21  $\mu$ M, a dla izolatów HIV-2 – od 0,024 do 0,49  $\mu$ M. Wartości  $IC_{50}$  lamiwudyny dla podtypów (A-G) HIV-1 wynosiły od 0,001 do 0,170  $\mu$ M, dla grupy O od 0,030 do 0,160  $\mu$ M, a dla izolatów HIV-2 – od 0,002 do 0,120  $\mu$ M w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

Szczepy HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12 i podtyp C lub CRF\_AC, n=13), wyodrębnione od 37 nieleczonych pacjentów z Afryki i z Azji, były wrażliwe na abakawir (krotność zmiany  $IC_{50}$  <2,5) i na lamiwudynę (krotność zmiany  $IC_{50}$  <3,0), z wyjątkiem dwóch szczepów CRF02\_AG zrotnością zmiany 2,9 i 3,4 dla abakawiru. Szczepy grupy O wyodrębnione od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo, badane na działanie lamiwudyny, były wysoce wrażliwe.

W hodowlach komórkowych wykazano działanie przeciwwirusowe abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną przeciw wyodrębnionym szczepom podtypu innego niż B i szczepom HIV-2 z równoważnym działaniem przeciwwirusowym jak w przypadku wyodrębnionych szczepów podtypu B.

#### *Działanie przeciwwirusowe w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi*

W warunkach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznego działania dolutegrawiru i innych leków przeciwretrowirusowych (oceniane leki: stawudyna, abakawir, efawirenz, newirapina, lopinawir, amprenawir, enfuwirytid, marawirok, adefowir i raltegrawir). Ponadto nie zaobserwowano wyraźnego wpływu rybawiryiny na działanie dolutegrawiru.

Działanie przeciwwirusowe abakawiru w hodowli komórkowej nie ulegało zmniejszeniu podczas jednoczesnego stosowania nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), didanozyny, emtrycytabiny, lamiwudyny, stawudyny, tenofowiru, zalcycytabiny lub zydowudyny,

nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy (NNRTI) – newirapiny lub inhibitora proteazy (PI) – amprenawiru.

Nie zaobserwowano hamujących działań *in vitro* w przypadku lamiwudyny oraz innych leków przeciwretrowirusowych (oceniane leki: abakawir, didanozyna, newirapina, zalcytabina i zydowudyna).

#### *Wpływ surowicy ludzkiej*

W 100% surowicy ludzkiej średnia krotność dla aktywności dolutegrawiru wynosiła 75, co dało skorygowaną dla białka wartość  $IC_{90}$  wynoszącą 0,064  $\mu\text{g/ml}$ . Badania wiązania z białkami osocza *in vitro* wykazały, że abakawir w stężeniach terapeutycznych wiąże się jedynie w małym lub umiarkowanym stopniu (około 49%) z białkami osocza ludzkiego. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych, jak też charakteryzuje się małym stopniem wiązania z białkami osocza (mniej niż 36%).

#### Oporność

##### *Oporność in vitro: (dolutegrawir)*

W celu badania ewolucji oporności w warunkach *in vitro* wykonuje się serię pasaży. W próbach z zastosowaniem szczepu laboratoryjnego HIV III, podczas pasażowania trwającego 112 dni, wywołane mutacje pojawiały się powoli, z substytucjami w pozycjach S153Y i F. Tych mutacji nie wyselekcjonowano u pacjentów leczonych dolutegrawirem w badaniach klinicznych. W przypadku użycia szczepu NL432 wybrano mutacje E92Q (FC 3) i G193E (FC 3). Mutacje te pojawiły u pacjentów z istniejącą wcześniej opornością na raltegrawir, którzy byli następnie leczeni dolutegrawirem (są one wymienione jako mutacje wtórne dla dolutegrawiru).

W dalszych doświadczeniach dotyczących selekcji z zastosowaniem izolatów klinicznych podtypu B, mutację R263K zaobserwowano we wszystkich pięciu izolatach (po 20 tygodniach i później). W izolatach podtypu C (n=2) oraz A/G (n=2) substytucja integrazy R263K pojawiła się w jednym izolacie, a G118R w dwóch izolatach. Mutację R263K zaobserwowano u dwóch pacjentów po wcześniejszym leczeniu ART, którzy nie otrzymywali uprzednio INI, z podtypami B i C, uczestniczących w programie badań klinicznych, lecz nie miała ona wpływu na wrażliwość na dolutegrawir *in vitro*. Mutacja G118R zmniejsza wrażliwość na dolutegrawir u mutantów ukierunkowanych na lokalizację (FC 10), ale nie wykryto jej u pacjentów otrzymujących dolutegrawir w programie badań fazy III.

Pierwotne mutacje powodujące oporność na raltegrawir/elwitegrawir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) nie mają wpływu na wrażliwość na dolutegrawir w warunkach *in vitro* jako pojedyncze mutacje. Gdy mutacje wymienione jako wtórne mutacje związane z inhibitorem integrazy (dotyczące raltegrawiru/elwitegrawiru) dołączono do tych mutacji pierwotnych (z wyjątkiem mutacji Q148) w eksperymentach z mutantami ukierunkowanymi na lokalizację, wrażliwość na dolutegrawir pozostawała zbliżona do poziomu typowego dla wirusa typu dzikiego. W przypadku wirusów z mutacją Q148, zwiększenie krotności zmiany dla dolutegrawiru obserwuje się wówczas, gdy zwiększa się liczba mutacji wtórnych. Wpływ mutacji Q148 (H/R/K) oceniano również w eksperymentach *in vitro* z pasażowaniem mutantów ukierunkowanych na lokalizację. W seryjnych pasażach szczepu NL432, rozpoczynając od ukierunkowanych na lokalizację mutantów z mutacjami N155H lub E92Q, nie obserwowano dalszej selekcji oporności (niezmieniona wartość FC wynosząca około 1). Natomiast rozpoczynając od mutantów z mutacją Q148H (FC 1) obserwowano różne mutacje wtórne związane z raltegrawirem z następczym zwiększeniem wartości FC do poziomu >10. Nie określono klinicznie istotnej fenotypowej wartości odcięcia (FC w porównaniu z wirusem typu dzikiego); oporność genotypowa była lepszym wskaźnikiem wyniku.

Siedemset pięć wyizolowanych szczepów opornych na raltegrawir, pochodzących od pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie raltegrawirem, przeanalizowano pod względem wrażliwości na dolutegrawir. Dolutegrawir wykazywał wartość FC <10 wobec 94% z 705 izolatów klinicznych.

#### *Oporność in vivo: (dolutegrawir)*

U wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących dolutegrawir + 2 leki NRTI w badaniach fazy IIb i fazy III nie zaobserwowano rozwoju oporności na grupę inhibitorów integrazy ani na grupę leków NRTI (n=876, okres obserwacji 48–96 tygodni).

U pacjentów po stwierdzeniu nieskuteczności wcześniej stosowanych schematów leczenia, lecz którzy nie otrzymywali leków z grupy inhibitorów integrazy (w badaniu SAILING), substytucje inhibitorów integrazy zaobserwowano u 4/354 pacjentów (okres obserwacji 48 tygodni) leczonych dolutegrawirem, który podawano w skojarzeniu ze schematem podstawowym wybranym przez badacza (ang. *background regimen* – BR). Wśród tych czterech pacjentów, u dwóch wystąpiła unikatowa substytucja integrazy R263K, z maksymalną zmianą wartości FC równą 1,93, u jednego pacjenta wystąpiła polimorficzna substytucja integrazy V151V/I, z maksymalną zmianą wartości FC równą 0,92, a u jednego pacjenta występowały już wcześniej mutacje integrazy i przyjęto, że otrzymywał on wcześniej inhibitory integrazy lub zakażenie wirusem opornym na inhibitory integrazy nastąpiło w wyniku przeniesienia. Mutacja R263K pojawiała się również w warunkach *in vitro* (patrz wyżej).

#### *Oporność in vitro oraz in vivo: (abakawir i lamiwudyna)*

Oporne na abakawir szczepy wirusa HIV-1 wyizolowano *in vitro* oraz *in vivo* i są one związane ze specyficznymi zmianami genotypowymi w regionie kodującym odwrotną transkryptazę (RT) (kodony M184V, K65R, L74V i Y115F). Podczas selekcji oporności na abakawir *in vitro* mutacja M184V pojawiała się jako pierwsza i powodowała około 2-krotne zwiększenie wartości IC<sub>50</sub>, poniżej klinicznego punktu odcięcia dla abakawiru, który stanowi krotność zmian równa 4,5. Dalsze pasażowanie w warunkach zwiększanego stężenia leku powodowało selekcjonowanie podwójnych mutantów RT 65R/184V i 74V/184V lub potrójnego mutantu RT 74V/115Y/184V. Dwie mutacje powodowały 7-krotną do 8-krotnej zmianę wrażliwości na abakawir, a złożenie trzech mutacji było potrzebne do wywołania ponad 8-krotnej zmiany wrażliwości.

Oporność HIV-1 na lamiwudynę jest związana ze zmianą M184I lub częściej M184V w łańcuchu aminokwasów w pobliżu aktywnego miejsca odwrotnej transkryptazy wirusowej. Wariant ten powstaje zarówno *in vitro*, jak i u pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych schematami przeciwretrowirusowymi zawierającymi lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Mutacja M184V jest związana z około 2-krotnym zwiększeniem oporności na abakawir, lecz nie jest ona związana z kliniczną opornością na abakawir.

Wyizolowane szczepy oporne na abakawir mogą także wykazywać zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę. W przypadku skojarzenia abakawiru z lamiwudyną wykazano mniejszą wrażliwość wirusów z substytucjami K65R z substytucją M184V/I lub bez takiej substytucji, a także wirusów z substytucją L74V wraz z M184V/I.

Oporność krzyżowa pomiędzy dolutegrawirem lub abakawirem lub lamiwudyną i lekami przeciwretrowirusowymi z innych grup, np. PI lub NNRTI, jest mało prawdopodobna.

#### Wpływ na elektrokardiogram

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na odstęp QTc po zastosowaniu dolutegrawiru w dawkach około trzykrotnie większych od dawki klinicznej. Nie przeprowadzono podobnych badań z abakawirem ani z lamiwudyną.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ocena skuteczności produktu Triumęq u pacjentów zakażonych HIV, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego, jest oparta na analizach danych z szeregu badań. W analizie uwzględniono dwa randomizowane, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane za pomocą aktywnego leku badania: SINGLE (ING114467) i SPRING-2 (ING113086),

międzynarodowe, otwarte, kontrolowane za pomocą aktywnego leku badanie FLAMINGO (ING114915) oraz randomizowane, otwarte, kontrolowane za pomocą aktywnego leku, wielośrodkowe badanie równoważności ARIA (ING117172).

Badanie STRIVING (201147) było randomizowanym, otwartym, kontrolowanym za pomocą aktywnego leku, wielośrodkowym badaniem potwierdzenia równoważności zmiany leczenia, przeprowadzonym u pacjentów z supresją wirologiczną bez udokumentowanej oporności na którąkolwiek grupę leków.

W badaniu SINGLE, 833 pacjentów otrzymywało dolutegrawir w postaci tabletek powlekanych, w dawce 50 mg raz na dobę w skojarzeniu z ustalonym połączeniem dawek abakawiru-lamiwudyny (DTG + ABC/3TC) lub ustalonym połączeniem dawek efawirenu-tenofowiru-emtrycytabiny (EFV/TDF/FTC). Mediana wieku pacjentów w punkcie początkowym wynosiła 35 lat, 16% stanowiły kobiety, 32% stanowiły osoby rasy innej niż biała, u 7% jednocześnie występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, a 4% było w klasie C według CDC; rozkład tych cech był zbliżony w obu badanych grupach. Wyniki po tygodniu 48 (w tym wyniki podzielone według kluczowych współzmiennych początkowych) przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniu SINGLE po 48 tygodniach (algorytm oceny stanu chwilowego, „*snapshot algorithm*”)

	48 tygodni	
	DTG 50 mg + ABC/3TC raz na dobę N=414	EFV/TDF/FTC raz na dobę N=419
<b>RNA HIV-1 &lt;50 kopii/ml</b>	88%	81%
<b>Różnica pomiędzy metodami leczenia*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Brak odpowiedzi wirusologicznej†</b>	5%	6%
<b>Brak danych wirusologicznych w oknie 48. tygodnia</b>	7%	13%
<u>Przyczyny</u>		
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	2%	10%
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z innych przyczyn§	5%	3%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	0	<1%
Miano HIV-1 RNA <50 kopii/ml według współzmiennych początkowych		
<b>Początkowy poziom wirerii w osoczu (kopie/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>Początkowa liczba CD4+</b>		

<b>(komórki/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>Płeć</b>		
Mężczyźni	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Kobiety	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Rasa</b>		
Biała	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Pochodzenie afroamerykańskie, afrykańskie lub inne	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Wiek (lata)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Skorygowana według początkowych czynników stratyfikacyjnych.  † Obejmuje pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu przed tygodniem 48. z powodu braku lub utraty skuteczności, a także pacjentów z poziomem wirerii ≥50 kopii w oknie czasowym 48. tygodnia.  ‡ Obejmuje pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu w dowolnym punkcie czasowym od dnia 1 do okna czasowego analizy w 48. tygodniu, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych na temat leczenia w oknie analizy.  § Obejmuje przyczyny, takie jak wycofanie zgody, utrata z obserwacji, zmiana miejsca zamieszkania/leczenia, odstępstwo od protokołu.  Uwagi: ABC/3TC = abakawir 600 mg, lamiwudyna 300 mg w postaci preparatu złożonego o ustalonych dawkach (FDC) Kivexa/Epzicom  EFV/TDF/FTC = efawirenz 600 mg, dizoproksyl tenofowir 245 mg, emtrycytabina 200 mg w postaci preparatu FDC Atripla.</p>		

W podstawowej analizie po 48 tygodniach odsetek pacjentów z supresją wirusologiczną w grupie dolutegrawiru + ABC/3TC był wyższy niż w grupie EFV/TDF/FTC,  $p=0,003$ ; taką samą różnicę pomiędzy metodami leczenia zaobserwowano w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie początkowego poziomu HIV RNA (< lub > 100 000 kopii/ml). Mediana czasu do supresji wirusa była krótsza w grupie ABC/3TC + DTG (odpowiednio 28 i 84 dni,  $p<0,0001$ ). Skorygowana średnia zmiana liczby limfocytów T CD4+ w odniesieniu do stanu początkowego wynosiła odpowiednio 267 komórek w porównaniu z 208 komórek/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ). Zarówno analiza czasu do uzyskania supresji wirerii, jak i analiza zmiany w odniesieniu do stanu początkowego były określone z góry i uwzględniały korektę na wielokrotność. Po 96 tygodniach odsetki odpowiedzi wynosiły odpowiednio 80% w porównaniu z 72%. Różnica w punkcie końcowym pozostawała statystycznie istotna ( $p=0,006$ ). Statystycznie większy odsetek odpowiedzi w grupie DTG+ABC/3TC wynikał z większej częstości przerywania leczenia z powodu AE w grupie EFV/TDF/FTC, niezależnie od przedziału poziomu wirerii. Ogólne różnice pomiędzy metodami leczenia w tygodniu 96 dotyczą pacjentów z wysokim i niskim początkowym poziomem wirerii. W tygodniu 144, w części otwartej badania SINGLE, supresja wirusologiczna była utrzymana, w grupie DTG+ABC/3TC (71%) uzyskano istotnie lepsze wyniki niż w grupie EFV/TDF/FTC (63%), różnica między grupami leczenia wyniosła 8,3% (2,0, 14,6).

W badaniu SPRING-2, 822 pacjentów leczono dolutegrawirem w postaci tabletek powlekanych, w dawce 50 mg raz na dobę lub raltegrawirem w dawce 400 mg dwa razy na dobę (zaślepione), w obydwu przypadkach w skojarzeniu ze stosowanymi w ustalonych dawkach ABC/3TC (około 40%) lub TDF/FTC (około 60%) (próba otwarta). Dane demograficzne w punkcie początkowym i wyniki badania są podane w tabeli 6. Dolutegrawir wykazał co najmniej równoważność z raltegrawirem, w tym w obrębie podgrupy pacjentów, otrzymujących leczenie zestawem podstawowym abakawir/lamiwudyna.

Tabela 6: Dane demograficzne i wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniu SPRING-2 (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”)

	<b>DTG 50 mg raz na dobę + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg dwa razy na dobę + 2 NRTI N=411</b>
<b>Dane demograficzne</b>		
Mediana wieku (lata)	37	35
Kobiety	15%	14%
Rasa inna niż biała	16%	14%
WZW typu B i (lub) C	13%	11%
Klasa C wg CDC	2%	2%
Zestaw podstawowy ABC/3TC	41%	40%
<b>Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.</b>		
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	88%	85%
Różnica pomiędzy metodami leczenia*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Brak odpowiedzi wirusologicznej†	5%	8%
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni	7%	7%
<b>Przyczyny</b>		
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	2%	1%
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z innych przyczyn§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 kopii/ml u osób otrzymujących ABC/3TC	86%	87%
<b>Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 96.</b>		
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	81%	76%
Różnica pomiędzy metodami leczenia*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 RNA <50 kopii/ml u osób otrzymujących ABC/3TC	74%	76%
* Skorygowana według początkowych czynników stratyfikacyjnych.		
† Obejmuje pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu przed tygodniem 48 z powodu braku lub utraty skuteczności, a także pacjentów z poziomem wirerii $\geq 50$ kopii w oknie czasowym 48 tygodnia.		
‡ Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu w dowolnym punkcie czasowym od dnia 1 do okna czasowego analizy w 48 tygodniu, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych na temat leczenia w oknie analizy.		
§ Obejmuje przyczyny, takie jak odstępstwo od protokołu, utrata z obserwacji i wycofanie zgody.		
Uwagi: DTG = dolutegrawir, RAL = raltegrawir.		

W badaniu FLAMINGO, 485 pacjentów leczono dolutegrawirem w postaci tabletek powlekanych, w dawce 50 mg, raz na dobę lub darunawirem i rytonawirem (DRV/r) w dawce 800 mg + 100 mg raz na dobę, w obydwu przypadkach z ABC/3TC (około 33%) lub TDF/FTC (około 67%). Leczenie było prowadzone w ramach otwartej próby. Podstawowe dane demograficzne i wyniki leczenia są zebrane w tabeli 7.



Tabela 7: Dane demograficzne i wyniki wirusologiczne w tygodniu 48. randomizowanego leczenia w badaniu FLAMINGO (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”)

	<b>DTG 50 mg raz na dobę + 2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg raz na dobę +2 NRTI N=242</b>
<b>Dane demograficzne</b>		
Mediana wieku (lata)	34	34
Kobiety	13%	17%
Rasa inna niż biała	28%	27%
WZW typu B i (lub) C	11%	8%
Klasa C wg CDC	4%	2%
Zestaw podstawowy ABC/3TC	33%	33%

<b>Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.</b>		
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	90%	83%
Różnica pomiędzy metodami leczenia*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Brak odpowiedzi wirusologicznej†	6%	7%
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni	4%	10%
<u>Przyczyny</u>		
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	1%	4%
Przerwanie udziału w badaniu/stosowania badanego produktu leczniczego z innych przyczyn§	2%	5%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 kopii/ml u osób otrzymujących ABC/3TC	90%	85%
Mediana czasu do supresji wirusa**	28 dni	85 dni
* Skorygowana według początkowych czynników stratyfikacyjnych, p=0,025. † Obejmuje pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu przed tygodniem 48 z powodu braku lub utraty skuteczności, a także pacjentów z poziomem wirēmii ≥50 kopii w oknie czasowym 48 tygodnia. ‡ Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu w dowolnym punkcie czasowym od dnia 1 do okna czasowego analizy w 48 tygodniu, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych na temat leczenia w oknie analizy. § Obejmuje przyczyny, takie jak wycofanie zgody, utrata z obserwacji, odstępstwo od protokołu. ** p<0,001 Uwagi: DRV+RTV = darunawir + rytonawir, DTG = dolutegrawir.		

W tygodniu 96, supresja wirusologiczna w grupie dolutegrawiru (80%) była istotnie większa niż w grupie DRV/r (68%), (skorygowana różnica między grupami leczenia [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]). Odsetki odpowiedzi w tygodniu 96 wyniosły 82% dla DTG+ABC/3TC i 75% dla DRV/r+ABC/3TC.

W randomizowanym, otwartym, kontrolowanym za pomocą aktywnego leku, wieloośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu równoważności ARIA (ING117172), 499 dorosłych kobiet zakażonych HIV, które nie otrzymywały wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego, randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej DTG/ABC/3TC w postaci produktu złożonego o ustalonych dawkach (FDC) 50 mg/600 mg/300 mg w postaci tabletek powlekanych lub do grupy otrzymującej atazanawir w dawce 300 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg oraz z dizoproksylem tenofowirem i emtrycytabiną w dawkach odpowiednio 245 mg i 200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), wszystkie przyjmowane raz na dobę.

Tabela 8: Dane demograficzne i wyniki wirusologiczne w tygodniu 48. randomizowanego leczenia w badaniu ARIA (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Dane demograficzne</b>		
Mediana wieku (lata)	37	37
Kobiety	100%	100%
Rasa inna niż biała	54%	57%
WZW typu B i (lub) C	6%	9%
Klasa C AIDS wg CDC	4%	4%
<b>Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.</b>		
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	82%	71%
Różnica skuteczności między metodami leczenia	10,5 (3,1% do 17,8%) [p=0,005].	
Niepowodzenie wirusologiczne	6%	14%
<u>Przyczyny</u>		
Dane w oknie czasowym nie były poniżej progu 50 kopii/ml	2%	6%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	2%	<1%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn, gdy wiramia nie była poniżej progu	3%	7%
Brak danych wirusologicznych	12%	15%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu ZN lub zgonu	4%	7%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn	6%	6%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	2%	2%

ZN = zdarzenie niepożądane.

HIV-1 – ludzki wirus upośledzenia odporności typu 1

DTG/ABC/3TC FDC – abakawir/dolutegrawir/lamiwudyna w postaci produktu złożonego

ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanawir plus rytonawir plus dizoproksyl tenofowir w skojarzeniu z emtrycytabiną w postaci produktu złożonego

STRIIVING (201147) to trwające 48 tygodni, randomizowane, otwarte, kontrolowane za pomocą aktywnego leku, wielośrodkowe badanie równoważności u pacjentów bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia i bez jakiegokolwiek udokumentowanej oporności na którąkolwiek z grup leków. Pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) losowo przydzielono (w stosunku 1:1) do grupy, w której kontynuowano dotychczasowe leczenie przeciwretrowirusowe (2 NRTI w skojarzeniu z PI, NNRTI lub INI) lub zmieniono leczenie na ABC/DTG/3TC FDC w postaci tabletek powlekanych, przyjmowane raz na dobę (wczesna zmiana). Jednocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B stanowiło jedno z głównych kryteriów wykluczenia.

Pacjenci byli głównie rasy białej (66%) lub czarnej (28%), płci męskiej (87%). Głównymi drogami zakażenia były kontakty homoseksualne (73%) lub heteroseksualne (29%). Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku HCV wynosił 7%. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia przeciwretrowirusowego wynosiła 4,5 roku.

Tabela 9: Wyniki randomizowanego leczenia w badaniu STRIIVING (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”)

Wyniki badań (HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml) w Tygodniu 24. i Tygodniu 48. – analiza oceny stanu chwilowego (populacja ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Dotychczasowa ART N=278 n (%)	Wczesna zmiana ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Późna zmiana ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Punkt czasowy oceny wyników	Dzień 1 do T 24	Dzień 1 do T 24	Dzień 1 do T 48	T 24 do T 48
<b>Odpowiedź wirusologiczna</b>	85%	88%	83%	92%
<b>Niepowodzenie wirusologiczne</b>	1%	1%	<1%	1%
<b>Przyczyny</b>				
Dane w oknie czasowym nie były poniżej progu	1%	1%	<1%	1%
<b>Brak danych wirusologicznych</b>	14%	10%	17%	7%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu ZN lub zgonu	4%	0%	4%	2%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn	9%	10%	12%	3%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	1%	<1%	2%	2%
ABC/DTG/3TC FDC = abakawir/dolutegrawir/lamiwudyna w postaci produktu złożonego o ustalonych dawkach; ZN = zdarzenie niepożądane; ART = leczenie przeciwretrowirusowe; HIV-1 = ludzki wirus upośledzenia odporności typu 1; ITT-E = populacja zgodna z zamiarem leczenia z ekspozycją na lek; T = tydzień.				

Supresja wirologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) w grupie ABC/DTG/3TC FDC (85%) była statystycznie równoważna obserwowanej w grupie przyjmujących dotychczasowe leczenie przeciwretrowirusowe (88%) w tygodniu 24. Skorygowana różnica w odsetku i 95% CI [ABC/DTG/3TC vs dotychczasowa ART] wyniosły 3,4%; 95% CI: [-9,1; 2,4]. Po 24 tygodniach u wszystkich pozostałych pacjentów zmieniono leczenie na ABC/DTG/3TC FDC (późna zmiana). Podobne poziomy supresji wirologicznej zostały utrzymane w tygodniu 48. zarówno w grupie z wczesną, jak i późną zmianą leczenia.

#### Oporność *de novo* u pacjentów po stwierdzonej nieskuteczności leczenia w badaniach SINGLE, SPRING-2 i FLAMINGO

Nie wykryto oporności *de novo* na leki z grupy inhibitorów integrazy ani na leki z grupy NRTI u żadnego z pacjentów, którzy otrzymywali dolutegrawir + abakawir i lamiwudynę w trzech wspomnianych badaniach.

W przypadku komparatorów wykryto typową oporność po zastosowaniu TDF/FTC/EFV (badanie SINGLE, sześć przypadków z opornością na NNRTI i jeden przypadek z istotną opornością na NRTI), a także po zastosowaniu 2 NRTI + raltegrawiru (badanie SPRING-2, cztery przypadki z istotną opornością na NRTI i jeden z opornością na raltegrawir), natomiast oporności *de novo* nie wykryto u pacjentów otrzymujących 2 NRTI + DRV/RTV (badanie FLAMINGO).

## Dzieci i młodzież

W 48-tygodniowym, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu klinicznym fazy I/II (IMPAACT P1093/ING112578), mającym na celu ustalenie dawki, oceniano parametry farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność dolutegrawiru w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi u wcześniej nieleczonych lub leczonych, ale z wyłączeniem produktów leczniczych z grupy inhibitorów integrazy (ang. integrase strand transfer inhibitor, INSTI), zakażonych HIV-1 pacjentów w wieku od  $\geq 4$  tygodni do  $< 18$  lat. Pacjenci zostali przydzieleni do grup według kohorty wiekowej; osoby w wieku od 12 do mniej niż 18 lat zostały włączone do Kohorty I, a osoby w wieku od 6 do mniej niż 12 lat zostały włączone do Kohorty IIA. W obu kohortach 67% (16/24) pacjentów, którzy otrzymali zalecaną dawkę (określoną na podstawie masy ciała i wieku), uzyskało miano RNA HIV 1 poniżej 50 kopii na ml w 48. tygodniu (algorytm Snapshot).

Tabletki powlekane oraz tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawierające DTG/ABC/3TC w ustalonych dawkach były oceniane u wcześniej nieleczonych lub leczonych, zakażonych HIV-1 pacjentów w wieku  $< 12$  lat i o masie ciała  $\geq 6$  do  $< 40$  kg, w prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu klinicznym (IMPAACT 2019). 57 pacjentów o masie ciała co najmniej 6 kg, którzy otrzymali zalecaną dawkę oraz postać leku (określone na podstawie masy ciała), zostało włączonych do analizy skuteczności w 48. tygodniu. Ogólnie, 79% (45/57) i 95% (54/57) pacjentów o masie ciała co najmniej 6 kg, uzyskało miano RNA HIV-1 odpowiednio poniżej 50 kopii na ml i poniżej 200 kopii na ml w 48. tygodniu (algorytm Snapshot).

Abakawir i lamiwudyna, stosowane raz na dobę, w skojarzeniu z trzecim przeciwretrowirusowym produktem leczniczym, oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu (ARROW) z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1. Pacjenci, przydzieleni losowo do grupy otrzymującej dawkowanie raz na dobę ( $n = 331$ ) i ważący co najmniej 25 kg otrzymywali abakawir w dawce 600 mg i lamiwudynę w dawce 300 mg, jako pojedyncze leki lub w postaci produktu złożonego o ustalonych dawkach (ang. fixed-dose combination, FDC). W 96. tygodniu u 69% pacjentów otrzymujących abakawir i lamiwudynę raz na dobę w skojarzeniu z trzecim przeciwretrowirusowym produktem leczniczym miano RNA HIV-1 było mniejsze niż 80 kopii na ml.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wykazano, że tabletkę powlekaną Triumeq jest biorównoważna podawanym oddzielnie – tabletkę powlekaną zawierającą sam dolutegrawir i tabletkę zawierającą ustalone połączenie dawek abakawiru/lamiwudyny (ABC/3TC FDC). Wykazano to w badaniu biorównoważności z zastosowaniem pojedynczej dawki, prowadzonym w dwóch grupach, w układzie naprzemiennym, oceniającym produkt Triumeq (przyjmowany na czczo) w porównaniu z 1 x 50 mg tabletką dolutegrawiru skojarzonego z 1 x tabletką zawierającą 600 mg abakawiru i 300 mg lamiwudyny (przyjmowaną na czczo) u zdrowych osób ( $n=66$ ).

Względna biodostępność abakawiru i lamiwudyny podawanych w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej jest porównywalna z biodostępnością tabletek powlekanych. Względna biodostępność dolutegrawiru podawanego w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej jest około 1,7 razy większa niż w przypadku tabletek powlekanych. Dlatego tabletki do sporządzania zawiesiny Triumeq nie można stosować bezpośrednio zamiennie z tabletkami powlekanymi Triumeq (patrz punkt 4.2).

Właściwości farmakokinetyczne dolutegrawiru, lamiwudyny i abakawiru są opisane poniżej.

### Wchłanianie

Dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Nie ustalono

bezwzględnej biodostępności dolutegrawiru. Bezwzględna biodostępność abakawiru i lamiwudyny po podaniu doustnym u osób dorosłych wynosi odpowiednio około 83% i 80–85%. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy ( $t_{max}$ ) wynosi około 2 do 3 godzin (po podaniu produktu w postaci tabletki), 1,5 godziny i 1,0 godzinę odpowiednio dla dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny.

Ekspozycja na dolutegrawir była ogólnie podobna u osób zdrowych i u pacjentów zakażonych HIV-1. U osób dorosłych zakażonych HIV-1, po podaniu dolutegrawiru w dawce 50 mg w postaci tabletek powlekanych, raz na dobę, parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym (średnia geometryczna [%CV]) na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej były następujące:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (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)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg abakawiru, średnia (CV) wartość  $C_{max}$  wynosi 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%), a średnia (CV) wartość  $AUC_{\infty}$  wynosi 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). Po wielokrotnym podaniu doustnym lamiwudyny w dawce 300 mg raz na dobę przez siedem dni, średnia (CV) wartość  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym wynosi 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%), a średnia (CV) wartość  $AUC_{24}$  wynosi 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Wpływ posiłku o dużej zawartości tłuszczu na produkt leczniczy Triumeq w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej oceniano w badaniu prowadzonym w dwóch grupach, w układzie naprzemiennym, po podaniu pojedynczej dawki.  $C_{max}$  w osoczu zmniejszyło się w przypadku dolutegrawiru (29%), abakawiru (55%) i lamiwudyny (36%), po podaniu produktu leczniczego Triumeq w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu. Pokarm nie miał wpływu na wartości AUC dla wszystkich 3 substancji. Wyniki te wskazują, że tabletki do sporządzania zawiesiny Triumeq można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

### Dystrybucja

Przyjmuje się, że pozorna objętość dystrybucji dolutegrawiru (po doustnym podaniu produktu w postaci zawiesiny,  $V_d/F$ ) została oszacowana na 12,5 l. Badania, w których abakawir i lamiwudyna były podawane dożylnie wykazały, że średnia, pozorna objętość dystrybucji wynosi odpowiednio 0,8 i 1,3 l/kg.

Dane *in vitro* wskazują na to, że dolutegrawir w dużym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza krwi ludzkiej. Stopień związania się dolutegrawiru z białkami osocza nie zależy od stężenia dolutegrawiru. Łączne wskaźniki stężenia radioaktywności związanej z lekiem we krwi i osoczu wynosiły średnio od 0,441 do 0,535, co wskazuje na minimalny związek radioaktywności z elementami komórkowymi krwi. Stężenie niezwiązanej frakcji dolutegrawiru w osoczu jest zwiększone w przypadku małego stężenia albumin w surowicy (<35 g/l), na przykład u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Badania wiązania z białkami osocza *in vitro* wykazały, że abakawir w stężeniach terapeutycznych wiąże się jedynie w małym lub umiarkowanym stopniu (około 49%) z białkami osocza ludzkiego. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza w warunkach *in vitro* (< 36%).

Dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR).

U 13 wcześniej nieleczonych pacjentów, którzy otrzymywali stabilny schemat leczenia dolutegrawirem w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, stężenie dolutegrawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło średnio 18 ng/ml (wartość ta jest porównywalna ze stężeniem niezwiązanego leku w osoczu i pozostaje powyżej wartości  $IC_{50}$ ). Badania abakawiru wykazały, że stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu wynosi od 30 do 44%. Zaobserwowane wartości maksymalnych stężeń są 9-krotnie większe niż wartość  $IC_{50}$  abakawiru, wynosząca 0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  lub 0,26  $\mu\text{M}$ , gdy abakawir jest podawany w dawce 600 mg dwa razy na dobę. Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR do stężenia w surowicy 2–4 godziny po podaniu doustnym wynosi około 12%. Rzeczywisty stopień przenikania lamiwudyny do OUN oraz jego wpływ na skuteczność kliniczną nie są znane.

Dolutegrawir jest obecny w męskich i żeńskich narządach płciowych. Wartość AUC w płynie z szyjki macicy i pochwy, tkance szyjki macicy i tkance pochwy odpowiadała 6–10% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarnym. Wartość AUC w nasieniu wynosiła 7%, a w tkance odbytnicy – 17% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarnym.

### Metabolizm

Dolutegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1 z niewielkim udziałem CYP3A (9,7% całkowitej dawki podanej w badaniu bilansu masy u ludzi). Dolutegrawir jest głównym związkiem krążącym w osoczu; niezmienną substancją czynną jest wydalana z moczem w niewielkim stopniu (<1% dawki). Pięćdziesiąt trzy procent całkowitej dawki doustnej jest wydalane w postaci niezmienną z kałem. Nie wiadomo, czy całość lub część tej ilości stanowi niewchłonięta substancja czynna, czy też substancja sprzężona w procesie glukuronidacji, wydalona z żółcią, która może ulegać rozpadowi w świetle jelita, tworząc związek macierzysty. Trzydzieści dwa procent całkowitej dawki doustnej jest wydalane z moczem w postaci glukuronidu dolutegrawiru (18,9% dawki całkowitej), metabolitu powstającego w wyniku N-dealkilacji (3,6% dawki całkowitej) oraz metabolitu powstającego w wyniku utleniania węgla benzyłowego (3,0% dawki całkowitej).

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienną z moczem. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% podanej dawki. Produkty metabolizmu są wydalane z moczem.

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienną przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu w wątrobie (5–10%).

### Interakcje z lekami

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie wykazywał hamowania bezpośredniego lub wykazywał hamowanie w stopniu niewielkim ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) enzymów cytochromu P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 lub UGT2B7 i białek transportujących P-gp, BCRP, BSEP, polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, białek związanych z opornością wielolekową: 2 (MRP2) lub MRP4. W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie indukował CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Na podstawie tych danych nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami istotnych enzymów lub białek transportujących (patrz punkt 4.5).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie był substratem występujących u ludzi OATP 1B1, OATP 1B3 ani OCT 1.

W warunkach *in vitro* abakawir nie hamował lub indukował enzymów CYP (innych niż CYP1A1 i CYP3A4 [ograniczony potencjał], patrz punkt 4.5) oraz nie hamował lub słabo hamował OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP i P-gp lub MATE2-K. Nie oczekuje się zatem, aby abakawir wpływał na stężenie w osoczu produktów leczniczych, będących substratami tych enzymów lub transporterów.

Abakawir nie był w znaczącym stopniu metabolizowany przez enzymy CYP. W warunkach *in vitro* abakawir nie był substratem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 lub MRP4 i dlatego nie oczekuje się, aby produkty lecznicze modulujące działanie tych transporterów wpływały na stężenie abakawiru w osoczu.

W warunkach *in vitro* lamiwudyna nie hamowała lub nie indukowała enzymów CYP (takich jak CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2D6) oraz nie hamowała lub słabo hamowała OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 lub MATE2-K. Nie oczekuje się zatem, aby lamiwudyna wpływała

na stężenie w osoczu produktów leczniczych, będących substratami tych enzymów lub transporterów.

Lamiwudyna nie była w znaczącym stopniu metabolizowana przez enzymy CYP.

### Eliminacja

Okres półtrwania dolutegrawiru w końcowej fazie eliminacji wynosi około 14 godzin. Pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosi około 1 l/h u pacjentów zakażonych wirusem HIV, co stwierdzono w populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

Średni okres półtrwania abakawiru wynosi około 1,5 godziny. Średnia geometryczna okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji w stanie stacjonarnym dla wewnątrzkomórkowej cząsteczki czynnej, jaką jest trójfosforan karbowiru, wynosi 20,6 godziny. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji abakawiru. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalanie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalane z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru. Pozostała część jest wydalana z kałem.

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin. U pacjentów otrzymujących lamiwudynę w dawce 300 mg raz na dobę okres półtrwania wewnątrzkomórkowego trójfosforanu lamiwudyny wynosi 16 do 19 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 L/h/kg, z przewagą klirensu nerkowego (>70%) zachodzącego z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzeń czynności nerek. Zmniejszenie dawki jest konieczne u pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/min (patrz punkt 4.2).

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W randomizowanym badaniu mającym na celu określenie dawek leku, u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych dolutegrawirem w monoterapii (ING111521) wykazano szybkie i zależne od dawki działanie przeciwwirusowe, ze średnim zmniejszeniem miana RNA HIV-1 o 2,5 log<sub>10</sub> w dniu 11. po zastosowaniu dawki 50 mg. Taka odpowiedź przeciwwirusowa utrzymywała się przez 3 do 4 dni po podaniu ostatniej dawki w grupie otrzymujących dawkę 50 mg.

### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

Średnia geometryczna końcowego wewnątrzkomórkowego okresu półtrwania trójfosforanu karbowiru w stanie stacjonarnym wynosiła 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej 2,6 godziny. Wewnątrzkomórkowy końcowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny był wydłużony do 16–19 godzin, co potwierdza możliwość podawania ABC i 3TC raz na dobę.

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny.

Dolutegrawir jest metabolizowany i eliminowany przede wszystkim przez wątrobę. Pojedynczą dawkę 50 mg dolutegrawiru podano 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B w skali Child-Pugh) oraz 8 zdrowym osobom dorosłym o podobnej charakterystyce, stanowiącym grupę kontrolną. Choć całkowite stężenie dolutegrawiru w osoczu było podobne, zaobserwowano 1,5 do 2-krotne zwiększenie ekspozycji na niezwiązany dolutegrawir u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych. Nie uważa się, aby konieczne było dostosowanie dawek leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dolutegrawiru.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru badano u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5–6 w skali Child-Pugh) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg. Wyniki wykazały średnie 1,89-krotne [1,32; 2,70] zwiększenie AUC abakawiru oraz 1,58-krotne [1,22; 2,04] wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Z powodu znacznej zmienności ekspozycji na abakawir nie jest możliwe określenie zaleceń dotyczących zmniejszania dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazały, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega istotnym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby.

W związku z danymi uzyskanymi dla abakawiru, nie zaleca się stosowania produktu Triumeq u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla dolutegrawiru, lamiwudyny i abakawiru.

Wydalenie nerkowe niezmienionej substancji czynnej stanowi mało znaczącą drogę eliminacji dolutegrawiru. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki dolutegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i osobami zdrowymi o podobnej charakterystyce. Nie badano dolutegrawiru u pacjentów dializowanych, choć nie przewiduje się różnic w ekspozycji.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek jest podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Badania z lamiwudyną wykazały, że stężenia w osoczu (AUC) zwiększają się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek z powodu zmniejszonego klirensu.

Na podstawie danych dotyczących lamiwudyny, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Triumeq w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.2).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Populacyjna analiza farmakokinetyki dolutegrawiru oparta na danych uzyskanych u osób dorosłych zakażonych HIV-1 nie wykazała klinicznie istotnego wpływu wieku na ekspozycję na dolutegrawir.

Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny u pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone.

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę dolutegrawiru w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od  $\geq 4$  tygodni do < 18 lat zakażonych HIV-1 oceniano w dwóch trwających badaniach (IMPAACT P1093/ING112578 i ODYSSEY/201296). Średnie wartości AUC<sub>0-24h</sub> i C<sub>24h</sub> dolutegrawiru u dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1 o masie ciała co najmniej 6 kg były porównywalne z wartościami u dorosłych po dawce 50 mg raz na dobę lub 50 mg dwa razy na dobę. Średnie C<sub>max</sub> było większe u dzieci i młodzieży, ale to zwiększenie nie jest uważane za istotne klinicznie, ponieważ profile bezpieczeństwa były podobne u dzieci i dorosłych.

Farmakokinetykę produktu leczniczego Triumeq w postaci tabletek powlekanych oraz tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej oceniono w badaniu (IMPAACT 2019) u wcześniej nieleczonych lub leczonych dzieci w wieku <12 lat, zakażonych HIV-1. Średnie AUC<sub>0-24h</sub>, C<sub>24h</sub> i C<sub>max</sub> oznaczone dla dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny w zalecanych dawkach dla produktu leczniczego Triumeq w



postaci tabletek powlekanych oraz tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u zakażonych HIV-1 dzieci o masie ciała od co najmniej 6 kg do mniej niż 40 kg, mieszczą się w obserwowanym zakresie ekspozycji po dawkach zalecanych poszczególnych produktów u dorosłych i dzieci.

Dostępne są dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci i młodzieży otrzymujących zalecane dawki w postaci roztworu doustnego i tabletek. Parametry farmakokinetyczne są porównywalne z obserwowanymi u dorosłych. U dzieci i młodzieży o masie ciała od 6 kg do mniej niż 25 kg, otrzymujących abakawir i lamiwudynę w postaci produktu leczniczego Triumęq tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w zalecanych dawkach, przewidywana ekspozycja ( $AUC_{0-24h}$ ) na lek mieści się w przewidywanym zakresie ekspozycji na poszczególne składniki leku, na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego i symulacji.

#### *Polimorfizmy enzymów metabolizujących leki*

Nie ma dowodów na to, że często występujące polimorfizmy enzymów metabolizujących leki zmieniają farmakokinetykę dolutegrawiru w stopniu istotnym klinicznie. W metaanalizie z użyciem próbek farmakogenomicznych pobranych od osób zdrowych uczestniczących w badaniach klinicznych, u pacjentów z genotypami UGT1A1 (n=7) związanymi ze słabym metabolizowaniem dolutegrawiru wydalanie dolutegrawiru było o 32% mniejsze, a wartość AUC była o 46% większa w porównaniu do występujących u pacjentów z genotypami związanymi z prawidłowym metabolizmem z udziałem UGT1A1 (n=41).

#### *Płeć*

Populacyjne analizy PK przy użyciu połączonych danych farmakokinetycznych z badań fazy IIb i fazy III z udziałem osób dorosłych nie wykazały klinicznie istotnego wpływu płci na ekspozycję na dolutegrawir. Na podstawie wpływu płci na parametry farmakokinetyczne nie uzyskano dowodów na to, aby konieczne było dostosowanie dawki dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny.

#### *Rasa*

Populacyjne analizy PK przy użyciu połączonych danych farmakokinetycznych z badań fazy IIb i fazy III z udziałem osób dorosłych nie wykazały klinicznie istotnego wpływu rasy na ekspozycję na dolutegrawir. Farmakokinetyka dolutegrawiru po podaniu doustnym pojedynczej dawki pacjentom z Japonii wydaje się zbliżona do obserwowanej u pacjentów z krajów zachodnich (USA). Na podstawie wpływu rasy na parametry farmakokinetyczne nie uzyskano dowodów na to, aby konieczne było dostosowanie dawki dolutegrawiru, abakawiru lub lamiwudyny.

#### *Współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C*

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na dolutegrawir. Dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B są ograniczone (patrz punkt 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie ma dostępnych danych na temat skutków stosowania skojarzenia dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny u zwierząt, z wyjątkiem ujemnego wyniku testu mikrojądrowego *in vivo* na szczurach, w którym oceniano wpływ stosowania skojarzenia abakawiru i lamiwudyny.

#### Działanie mutagenne i rakotwórcze

Dolutegrawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w testach *in vitro* prowadzonych na bakteriach i hodowanych komórkach ssaków, jak też *in vivo* w teście mikrojądrowym u gryzoni.

Ani abakawir, ani lamiwudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, jednak podobnie jak wiele innych analogów nukleozydów, hamują replikację DNA w testach

przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka myszy. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* z zastosowaniem skojarzenia abakawiru i lamiwudyny u szczurów były negatywne.

W przeprowadzonych badaniach *in vivo* lamiwudyna nie wykazywała żadnej genotoksyczności. Abakawir wykazuje słabą zdolność powodowania uszkodzeń chromosomów w zastosowanych dużych stężeniach, zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Nie oceniano możliwego działania rakotwórczego skojarzenia dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny. Nie wykazano działań rakotwórczych dolutegrawiru w długoterminowych badaniach prowadzonych na myszach i szczurach. W badaniach długoterminowych dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie stwierdzono działania rakotwórczego lamiwudyny. Badania rakotwórczości przeprowadzone na myszach i szczurach, którym podawano abakawir doustnie, wykazały zwiększenie częstości występowania nowotworów złośliwych i łagodnych. Nowotwory złośliwe występowały w gruczołach napletka u samców i w gruczołach łechtaczki u samic obu gatunków, a także w tarczycy u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po zastosowaniu największych dawek abakawiru wynoszących 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór gruczołów napletka, który wystąpił po zastosowaniu dawki 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowe narażenie u myszy i szczurów, która nie wywoływała tych działań, była od 3 do 7 razy większa niż narażenie występujące u ludzi podczas leczenia. Chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane, dane te sugerują, że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wpływ długotrwałego codziennego podawania dużych dawek dolutegrawiru oceniano w badaniach toksyczności po zastosowaniu wielokrotnych dawek doustnych u szczurów (w okresie do 26 tygodni) oraz u małp (w okresie do 38 tygodni). Głównym działaniem niepożądanym dolutegrawiru była nietolerancja lub podrażnienie przewodu pokarmowego u szczurów i małp w dawkach, w których narażenie ogólnoustrojowe odpowiadało około 38- i 1,5-krotności narażenia w porównaniu ze stosowaną w leczeniu ludzi dawką 50 mg na podstawie AUC. Ponieważ uważa się, że nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego (GI) jest spowodowana miejscowym podawaniem substancji czynnej, stosowanie dawek w mg/kg lub mg/m<sup>2</sup> pozwala we właściwy sposób określić bezpieczeństwo w kontekście tego rodzaju toksyczności. Nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego u małp występowała po zastosowaniu 30-krotności dawki równoważnej u ludzi, wyrażonej w mg/kg mc. (zakładając, że masa ciała człowieka wynosi 50 kg) oraz 11-krotności dawki równoważnej u ludzi (wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc.) dla całkowitej, dobowej dawki klinicznej, wynoszącej 50 mg.

W badaniach toksyczności wykazano, że abakawir powoduje zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne. W badaniach klinicznych nie uzyskano danych wskazujących na hepatotoksyczność abakawiru. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Obserwowano łagodne zmiany zwyrodnieniowe mięśnia sercowego u myszy i szczurów w następstwie podawania abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowe narażenie na lek było od 7 do 21 razy większe niż przewidywane ogólnoustrojowe narażenie u ludzi. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie zostało określone.

#### Toksyczność reprodukcyjna

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u zwierząt wykazano, że dolutegrawir, lamiwudyna i abakawir przenikają przez łożysko.

Doustne podawanie dolutegrawiru ciężarnym samicom szczura w dawkach do 1000 mg/kg mc. codziennie od 6. do 17. dnia ciąży nie wywoływało działań toksycznych u matki, toksyczności rozwojowej ani teratogenności (narażenie 50 razy większe od występującego u ludzi po zastosowaniu dawki 50 mg w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, na podstawie AUC).

Doustne podawanie dolutegrawiru ciężarnym samicom królika w dawkach do 1000 mg/kg mc. codziennie od 6. do 18. dnia ciąży nie wywołało toksyczności rozwojowej ani teratogenności (jest to dawka związana z ekspozycją, która odpowiada 0,74 ekspozycji po zastosowaniu dawki 50 mg u ludzi w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, na podstawie AUC). U królików zaobserwowano działania toksyczne u matek (zmniejszone spożycie pokarmów, zmniejszona ilość lub brak kału i (lub)moczu, zmniejszenie przyrostu masy ciała) po zastosowaniu dawki 1000 mg/kg mc. (jest to dawka związana z 0,74 ekspozycji w porównaniu ze stosowaną w leczeniu ludzi dawką 50 mg w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, na podstawie AUC).

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego lamiwudyny, były jednak sygnały o większej częstości występowania wczesnego obumierania zarodków w badaniu na królikach, u których narażenie ogólnoustrojowe było stosunkowo niskie w porównaniu z uzyskiwanym u ludzi. Nie stwierdzono takiego działania u szczurów, nawet po dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

Abakawir wykazuje toksyczne działanie na rozwijający się zarodek oraz płód u szczurów, ale nie wykazuje takiej toksyczności u królików. Obejmuje ona zmniejszenie masy ciała płodu, obrzęk płodu oraz zwiększenie częstości występowania zmian szkieletowych (wad rozwojowych szkieletu), wczesnych wewnątrzmacicznych zgonów płodu oraz liczby martwych urodzeń. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat teratogenego działania abakawiru ze względu na tę toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym.

Badania wpływu na płodność u szczurów wykazały, że dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna nie wykazują takiego działania u samców ani u samic.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Acesulfam potasowy

Krospowidon

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna)

Karboksymetyloskrobia sodowa

Sodu stearylofumaran

Aromat truskawkowy

Sukraloza

#### Otoczka tabletki

Żelaza tlenek żółty (E172)

Makrogol

Alkohol poliwinylowy – częściowo zhydrolizowany

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć. Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Nieprzezroczyste białe butelki z HDPE (polietylenu o dużej gęstości) zamykane zakrętkami z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dziećmi, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu.

Każda butelka zawiera 90 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej i środek pochłaniający wilgoć.

Do opakowania dołączona jest plastikowa miarka dozująca z podziałką co 5 ml, w zakresie od 15 ml do 40 ml.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy rozpuścić w wodzie do picia. Przed połknięciem tabletkę (tabletki) należy całkowicie rozproszyć w 20 ml wody do picia (w przypadku 4, 5 lub 6 tabletek) lub w 15 ml wody do picia (w przypadku 3 tabletek), korzystając z załączonej miarki dozującej. Dawkę leku należy podać w ciągu 30 minut od przygotowania (patrz punkt 4.2 i Instrukcja krok po kroku).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/940/003

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2019

#### **10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero,  
Burgos, 09400  
Hiszpania

lub

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

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero,  
Burgos, 09400  
Hiszpania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO NA BUTELKĘ (TYLKO INDYWIDUALNE OPAKOWANIA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę powlekana zawiera 50 mg dolutegrawiru (w postaci soli sodowej), 600 mg abakawiru (w postaci siarczynu), 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

UWAGA

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

**Nacisnąć tutaj** (z dołączoną kartą ostrzeżeń)

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/940/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO NA BUTELKI (TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE – Z BLUE BOX)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę powlekana zawiera 50 mg dolutegrawiru (w postaci soli sodowej), 600 mg abakawiru (w postaci siarczynu), 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

UWAGA! W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/940/002

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Triumeq50 mg:600 mg:300 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO BEZPOŚREDNIE (BEZ BLUE BOX – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę powlekana zawiera 50 mg dolutegrawiru (w postaci soli sodowej), 600 mg abakawiru (w postaci siarczynu), 300 mg lamiwudyny.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

**UWAGA**

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

**Nacisnąć tutaj** (z dołączoną kartą ostrzeżeń)

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/940/002

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletki  
dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkowa powlekana zawiera 50 mg dolutegrawiru (w postaci soli sodowej), 600 mg abakawiru (w postaci siarczynu), 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE 5 mg/60 mg/30 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 5 mg dolutegrawiru (w postaci soli sodowej), 60 mg abakawiru (w postaci siarczanu), 30 mg lamiwudyny.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

90 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowanie zawiera miarkę dozującą.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

UWAGA

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

Nacisnąć tutaj (z dołączoną kartą ostrzeżeń)

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć. Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/940/003

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

**19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**20. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI 5 mg/60 mg/30 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 5 mg dolutegrawiru (w postaci soli sodowej), 60 mg abakawiru (w postaci siarczanu), 30 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej  
90 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.  
Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.  
Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/940/003

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**20. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**TRIUMEQ TABLETKI POWLEKANE I TABLETKI DO SPORZĄDZANIA  
ZAWIESINY DOUSTNEJ – KARTA OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA**

**STRONA 1**

**WAŻNE– KARTA OSTRZEŻEŃ**  
**Triumeq (dolutegrawir / abakawir / lamiwudyna) tabletki  
powlekane i tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej**  
**Kartę tę należy mieć zawsze przy sobie**

Ponieważ lek Triumeq zawiera abakawir, u niektórych pacjentów przyjmujących Triumeq może rozwinąć się reakcja nadwrażliwości (ciężka reakcja alergiczna). Ta reakcja **może zagrażać życiu**, gdy przyjmowanie leku Triumeq będzie kontynuowane. **NALEŻY NATYCHMIAST SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, który doradzi, czy należy przestać przyjmować Triumeq, jeśli u pacjenta wystąpi:**

- 1) **wysypka skórna LUB**
- 2) **jeden lub więcej objawów z przynajmniej DWÓCH spośród następujących grup:**
  - gorączka
  - duszność, ból gardła lub kaszel
  - nudności lub wymioty, lub biegunka, lub bóle brzucha
  - silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólnie złe samopoczucie

W przypadku przerwania przyjmowania leku Triumeq z powodu takiej reakcji, **NIE NALEŻY JUŻ NIGDY** przyjmować leku Triumeq ani żadnego innego leku zawierającego abakawir, gdyż **w ciągu kilku godzin** może wówczas wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia krwi lub zgon.

**(patrz druga strona karty)**

**STRONA 2**

W przypadku podejrzenia, że u pacjenta wystąpiła reakcja nadwrażliwości na lek Triumeq, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Wpisać poniżej dane lekarza prowadzącego:

Lekarz:..... Tel.:.....

**Jeżeli lekarz prowadzący nie jest dostępny, należy natychmiast zapewnić inną pomoc medyczną (np. udać się na oddział ratunkowy najbliższego szpitala).**

Aby uzyskać ogólne informacje na temat leku Triumeq należy skontaktować się z GSK Services Sp. z o.o., tel.: + 48 (0)22 576 9000.



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletki powlekane dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Triumeq i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Triumeq
3. Jak przyjmować lek Triumeq
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Triumeq
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Triumeq i w jakim celu się go stosuje

Triumeq jest lekiem zawierającym trzy substancje czynne, stosowane w leczeniu zakażenia HIV: abakawir, lamiwudynę i dolutegrawir. Abakawir i lamiwudyna należą do grupy leków przeciwtretowirusowych zwanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*, a dolutegrawir należy do grupy leków przeciwtretowirusowych zwanych *inhibitorami integrazy (INI)*.

Lek Triumeq stosuje się w leczeniu **zakażenia HIV (ludzkim wirusem upośledzenia odporności)** u osób dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg.

Przed przepisaniem leku Triumeq lekarz wykona test, aby sprawdzić, czy u pacjenta występuje określony typ genu zwany HLA-B\*5701. Leku Triumeq nie należy stosować u pacjentów, u których występuje gen HLA-B\*5701. U pacjentów, którzy mają ten gen, występuje wysokie ryzyko ciężkich reakcji nadwrażliwości w przypadku przyjęcia leku Triumeq (patrz „Reakcje nadwrażliwości” w punkcie 4).

Lek Triumeq nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on liczbę wirusów HIV w organizmie i utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on również liczbę komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Triumeq w ten sam sposób. Lekarz prowadzący będzie kontrolował skuteczność leczenia.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Triumeq

##### Kiedy nie przyjmować leku Triumeq:

- jeśli pacjent ma **uczulenie (nadwrażliwość)** na dolutegrawir, abakawir (lub jakikolwiek inny lek zawierający abakawir) lub lamiwudynę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku

(wymienionych w punkcie 6).

**Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości przedstawione w punkcie 4.**

- jeśli pacjent przyjmuje lek o nazwie **famprydyna** (zwana także dalfamprydyną; stosowana w stwardnieniu rozsianym).  
→ Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych punktów go dotyczy.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### **WAŻNA INFORMACJA – reakcje nadwrażliwości**

**Lek Triumeq zawiera abakawir i dolutegrawir.** Obie te substancje czynne mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości, nigdy nie należy ponownie przyjmować abakawiru ani produktów zawierających abakawir: może to stanowić zagrożenie dla życia.

**Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje przedstawione w podpunkcie „Reakcje nadwrażliwości” w punkcie 4.**

Opakowanie leku Triumeq zawiera **Kartę Ostrzeżeń**, aby przypomnieć pacjentowi i personelowi medycznemu o reakcjach nadwrażliwości. **Kartę tę należy odłączyć i nosić przez cały czas przy sobie.**

#### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Triumeq**

Niektóre osoby przyjmujące lek Triumeq lub inne skojarzone leczenie zakażenia HIV są bardziej narażone na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli pacjent ma umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby;
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowała **choroba wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C (jeżeli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać przyjmowania leku Triumeq bez zalecenia lekarza, ponieważ może wystąpić nawrót zapalenia wątroby),
- jeśli u pacjenta występuje problem z nerkami.  
→ **Jeśli którakolwiek z wymienionych sytuacji dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku Triumeq.** Podczas przyjmowania tego leku może być konieczne wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badań krwi. Więcej informacji, patrz punkt 4.

#### Reakcje nadwrażliwości na abakawir

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B\*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja alergiczna).

→ **Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4 tej ulotki.**

#### Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Nie można wykluczyć, że abakawir może zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta występują problemy sercowo-naczyniowe, jeśli pacjent pali tytoń lub występują u niego inne choroby, które mogą zwiększać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak wysokie ciśnienie krwi lub cukrzyca.

Nie należy przerywać przyjmowania leku Triumeq, chyba że zaleci to lekarz.

#### Należy zwracać uwagę na ważne objawy

U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Należą do nich:

- objawy zakażenia i stanu zapalnego,

- bóle stawów, sztywność i problemy związane z kośćmi.

Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Triumeq.

→ **Należy przeczytać informację „Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV” zawartą w punkcie 4 tej ulotki.**

### **Dzieci**

Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ponieważ dawek każdego składnika tego leku nie można dostosować do ich masy ciała.

### **Lek Triumeq a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Triumeq jednocześnie z następującym lekiem:

- famprydyna (zwana także dalfamprydyną), stosowana w **stwardnieniu rozsianym**.

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Triumeq lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych. Lek Triumeq może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

**Należy powiedzieć lekarzowi** o przyjmowaniu jakichkolwiek leków z *poniższej listy*:

- metformina, stosowana w leczeniu **cukrzycy**;
- **leki zobojętniające sok żołądkowy**, stosowane w leczeniu **niestrawności i zgagi**. **Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Triumeq oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu (*patrz również punkt 3*);
- suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez. **Jeśli Triumeq jest przyjmowany z posiłkiem**, w tym samym czasie można przyjmować suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez. **Jeśli Triumeq nie jest przyjmowany z posiłkiem, nie należy przyjmować suplementów ani preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Triumeq oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu (*patrz również punkt 3*);
- emtrycytabina, etrawiryyna, efawirenz, newirapina lub typranawir i rytonawir – są to leki stosowane w leczeniu **zakażenia HIV**;
- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub maltytol), jeśli są stosowane długotrwale;
- inne leki zawierające lamiwudynę, stosowane w leczeniu **zakażenia HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B**;
- kładrybina, stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**;
- ryfampicyna, stosowana w leczeniu gruźlicy i innych **zakażeń bakteryjnych**;
- trimetoprym z sulfametoksazolem, antybiotyk stosowany w leczeniu **zakażeń bakteryjnych**;
- fenytoina i fenobarbital, stosowane w leczeniu **padaczki**;
- okskarbazepina i karbamazepina, stosowane w leczeniu **padaczki** lub **zaburzeń dwubiegunowych**;
- **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w leczeniu **depresji**;
- **metadon**, stosowany jako **substytut heroiny**. Abakawir zwiększa szybkość usuwania metadonu z organizmu. Pacjent przyjmujący metadon będzie kontrolowany w celu wykrycia objawów odstawienia. Może być konieczna zmiana dawki metadonu.
- **riocyguat**, stosowany w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach krwionośnych** (w tętnicach płucnych), które transportują krew z serca do płuc. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu przez lekarza prowadzącego, ponieważ abakawir może zwiększać stężenie riocyguatu we krwi.

→ **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki lub o konieczności dodatkowych kontroli.

## **Ciąża**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

→ **Powinna poradzić się lekarza** na temat zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem leku Triumeq.

Przyjmowanie leku Triumeq w czasie zajścia w ciążę lub podczas pierwszych sześciu tygodni ciąży może zwiększyć ryzyko wady wrodzonej, zwanej wadą cewy nerwowej, takiej jak rozszczep kręgosłupa (nieprawidłowo ukształtowany rdzeń kręgowy).

Jeśli kobieta mogłaby zajść w ciążę w okresie stosowania leku Triumeq:

→ **Powinna poradzić się lekarza** i omówić konieczność zastosowania antykoncepcji, takiej jak prezerwatywa lub tabletki antykoncepcyjne.

Jeśli pacjentka zaszła w ciążę lub planuje zajść w ciążę, powinna niezwłocznie powiadomić o tym lekarza. Lekarz zweryfikuje sposób leczenia. Nie należy przerywać stosowania leku Triumeq bez konsultacji z lekarzem, gdyż może to narazić na niebezpieczeństwo pacjentkę i jej nienarodzone dziecko.

## **Karmienie piersią**

**Nie zaleca się** karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Triumeq może również przenikać do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

**Lek Triumeq może powodować zawroty głowy** i inne działania niepożądane, które powodują obniżenie sprawności psychofizycznej.

→ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewien, że lek nie powoduje u niego obniżenia sprawności psychofizycznej.

## **Lek Triumeq zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Triumeq**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **Zalecana dawka to jedna tabletkę raz na dobę**

Tabletkę należy połknąć, popijając płynem. Lek Triumeq można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

## **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 25 kg mogą przyjmować lek w takiej samej dawce jak osoby dorosłe – jedną tabletkę raz na dobę.

Jeśli pacjent waży mniej niż 25 kg, nie powinien przyjmować leku Triumeq, tabletki powlekane, ponieważ dawek każdego składnika tego leku nie można dostosować do masy ciała pacjenta. Lekarz powinien przepisać pacjentowi lek Triumeq, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej lub leki zawierające oddzielnie składniki tego leku.

Lek Triumeq jest dostępny w postaci tabletek powlekanych oraz tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Tabletki powlekane i tabletki do sporządzania zawiesiny nie są takie same. Dlatego nie należy zmieniać tabletek powlekanych na tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

**Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Triumeq oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu. Inne leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego, takie jak ranitydyna i omeprazol, można przyjmować równocześnie z lekiem Triumeq.

→ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania leków zobojętniających sok żołądkowy jednocześnie z lekiem Triumeq.

**Jeśli Triumeq jest przyjmowany z posiłkiem, można przyjmować suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez** w tym samym czasie co Triumeq. **Jeśli Triumeq nie jest przyjmowany z posiłkiem**, nie należy przyjmować suplementów ani preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Triumeq oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu.

→ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania suplementów lub preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez z lekiem Triumeq.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Triumeq**

W razie przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Triumeq należy **poradzić się lekarza lub farmaceuty**. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Triumeq.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Triumeq**

W razie pominięcia dawki leku należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Jednak jeśli następna dawka ma zostać przyjęta w ciągu 4 godzin, wówczas należy pominąć zapomnianą dawkę leku i przyjąć następną o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować leczenie według wcześniejszego schematu.

→ **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Triumeq**

W przypadku przerwania przyjmowania leku Triumeq z jakiegokolwiek przyczyny – zwłaszcza gdy pacjent uważa, że wystąpiły u niego działania niepożądane, lub jeśli wystąpiła inna choroba:

**Należy powiedzieć o tym lekarzowi przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku.**

Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeśli lekarz uzna, że objawy mogły być związane z taką reakcją, **zaleci, aby już nigdy nie przyjmować ponownie leku Triumeq ani żadnego innego leku zawierającego abakawir lub dolutegawir**. Ważne jest przestrzeżenie tego zalecenia.

Jeżeli lekarz zaleci pacjentowi ponowne rozpoczęcie przyjmowania leku Triumeq, może poradzić, aby pierwsze dawki przyjąć w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV może być trudno określić, czy jakiś objaw jest działaniem niepożądanym leku Triumeq, innych przyjmowanych leków, czy też jest wynikiem samej choroby wywołanej przez HIV. **Dlatego bardzo ważne jest, aby informować lekarza o wszystkich zmianach stanu zdrowia pacjenta.**

Abakawir może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości (ciężkiej reakcji uczuleniowej), zwłaszcza u osób, u których występuje szczególnie rodzaj genu zwany HLA-

B\*5701. Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B\*5701, może rozwinąć się **reakcja nadwrażliwości**, opisana w tej ulotce w panelu zatytułowanym „Reakcje nadwrażliwości”.  
**Bardzo ważne jest, aby przeczytać i zrozumieć informacje na temat tej ciężkiej reakcji.**

**Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Triumeq**, podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą też wystąpić inne zaburzenia.

Ważne jest, aby przeczytać informacje „Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV” przedstawione w tym punkcie.

### **Reakcje nadwrażliwości**

Lek Triumeq zawiera abakawir i dolutegrawir. Obie te substancje czynne mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości.

Tego typu reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej u osób przyjmujących leki zawierające abakawir.

### **U kogo mogą wystąpić takie reakcje?**

U każdej osoby przyjmującej lek Triumeq może wystąpić reakcja nadwrażliwości, która może zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leku Triumeq będzie kontynuowane.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takiej reakcji jest większe u osób mających gen zwany HLA-B\*5701 (choć reakcja taka może wystąpić nawet jeśli u pacjenta ten gen nie występuje). Przed przepisaniem leku Triumeq u pacjenta powinien zostać wykonany test na obecność tego genu. Jeżeli pacjent wie o tym, że występuje u niego ten gen, powinien poinformować o tym lekarza.

### **Jakie są objawy?**

Najczęściej obserwowane objawy to:

**gorączka** (wysoka temperatura ciała) i **wysypka skórna**.

Inne częste objawy to:

**nudności** (mdłości), wymioty, biegunka, ból brzucha (żołądka), silne zmęczenie.

Do innych objawów należą:

bóle stawów lub mięśni, obrzęk szyi, duszność, ból gardła, kaszel, niekiedy bóle głowy, zapalenie oczu (zapalenie spojówek), owrzodzenie jamy ustnej, obniżone ciśnienie krwi, mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp.

### **Kiedy mogą wystąpić takie reakcje?**

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie stosowania leku Triumeq, jednak najczęściej występują one w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:**

**1** jeśli u pacjenta wystąpi wysypka skórna LUB

**2** jeśli u pacjenta wystąpią objawy z co najmniej 2 z następujących grup:

- gorączka
- duszność, ból gardła lub kaszel
- nudności lub wymioty, biegunka lub ból brzucha
- silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólne złe samopoczucie

**Lekarz może zalecić przerwanie przyjmowania leku Triumeq.**

**Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Triumeq**

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Triumeq z powodu reakcji nadwrażliwości już **NIGDY NIE MOŻE PONOWNIE przyjmować leku Triumeq ani żadnego innego leku zawierającego abakawir**. W przeciwnym razie w ciągu kilku godzin może wystąpić niebezpieczne obniżenie ciśnienia krwi, co może doprowadzić do zgonu. Nie należy również nigdy ponownie przyjmować leków zawierających dolutegrawir.

W razie przerwania przyjmowania leku Triumeq z jakiegokolwiek przyczyny – zwłaszcza gdy pacjent uważa, że wystąpiły u niego działania niepożądane lub jeśli wystąpiła inna choroba:

**Należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku.** Lekarz sprawdzi, czy objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeśli lekarz uzna, że objawy mogły być związane z taką reakcją, **zaleci, aby już nigdy nie przyjmować leku Triumeq ani żadnego innego leku zawierającego abakawir**. Lekarz może również zalecić pacjentowi, aby już nigdy nie przyjmował on żadnego innego leku zawierającego dolutegrawir. Ważne jest przestrzeganie tego zalecenia.

Czasami reakcje nadwrażliwości rozwijają się u osób, które ponownie rozpoczynają przyjmowanie produktów zawierających abakawir, lecz u których wystąpił tylko jeden objaw wymieniony w Karcie Ostrzeżeń, zanim przzerwali oni przyjmowanie leku.

Bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości rozwijały się u osób, które ponownie rozpoczynały przyjmowanie produktów zawierających abakawir, lecz u których nie występowały żadne objawy przed przerwaniem przyjmowania tego leku.

Jeżeli lekarz zaleci pacjentowi ponowne rozpoczęcie przyjmowania leku Triumeq, pacjent może zostać poproszony o przyjmowanie pierwszych dawek w miejscu, gdzie łatwo dostępna jest pomoc medyczna, gdyby okazała się konieczna.

Jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na Triumeq, należy zwrócić wszystkie niewykorzystane tabletki leku Triumeq, w celu ich bezpiecznego usunięcia. Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Opakowanie leku Triumeq zawiera **Kartę Ostrzeżeń**, która przypomina pacjentowi i personelowi medycznemu o reakcjach nadwrażliwości. **Kartę tę należy odłączyć i nosić przez cały czas przy sobie.**

#### **Bardzo częste działania niepożądane**

Mogą występować **u więcej niż 1 na 10 osób**:

- ból głowy,
- biegunka,
- nudności,
- trudności w zasypianiu (*bezsenność*),
- brak energii (*zmęczenie*).

#### **Częste działania niepożądane**

Mogą występować **u nie więcej niż 1 na 10 osób**:

- reakcja nadwrażliwości (*patrz „Reakcje nadwrażliwości” wcześniej w tym punkcie*),
- utrata apetytu,
- wysypka,
- świąd (*swędzenie*),
- wymioty,
- bóle żołądka (*bóle brzucha*),
- dyskomfort w żołądku (*brzuchu*),
- zwiększenie masy ciała,



- niestrawność,
- wiatry (*wzdęcia*),
- zawroty głowy,
- niezwykle sny,
- koszmary senne,
- depresja (uczucie głębokiego smutku i braku wartości),
- lęk,
- zmęczenie,
- uczucie senności,
- gorączka (*wysoka temperatura ciała*),
- kaszel,
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar,
- wypadanie włosów,
- bóle mięśni i uczucie dyskomfortu,
- ból stawów,
- osłabienie,
- ogólne złe samopoczucie.

Częste działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,
- zwiększenie aktywności enzymów wytwarzanych w mięśniach (*fosfokinaza kreatynowa*).

#### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Mogą występować **u nie więcej niż 1 na 100 osób**:

- zapalenie wątroby,
- myśli i zachowania samobójcze (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne),
- napady paniki.

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby krwinek biorących udział w procesie krzepnięcia krwi (*małopłytkowość*),
- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*),
- zwiększone stężenie cukru (glukozy) we krwi,
- zwiększone stężenie trójglicerydów (rodzaj tłuszczów) we krwi.

#### **Rzadkie działania niepożądane**

Mogą występować **u nie więcej niż 1 na 1000 osób**:

- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- niewydolność wątroby (objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu lub nieprawidłowe, ciemne zabarwienie moczu),
- samobójstwo (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne).

➔ **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia psychiczne (patrz również: inne zaburzenia psychiczne wymienione wyżej).

Rzadkie działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (badanie czynności wątroby),
- zwiększenie aktywności enzymu zwanego *amylazą*.

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Mogą występować **u nie więcej niż 1 na 10 000 osób**:

- uczucie drętwienia lub mrowienia na skórze,
- uczucie osłabienia kończyn,
- wysypka skórna, w wyniku której mogą tworzyć się pęcherze, wyglądające jak małe tarcze (plamki z ciemnym środkiem, otoczone jaśniejszym obszarem, z ciemnym pierścieniem na krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*),
- rozległa wysypka z pęcherzami i złuszczeniem skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (*zespół Stevensa-Johnsona*), i cięższa postać ze złuszczeniem naskórka na powierzchni większej niż 30% powierzchni ciała (*toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*),
- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi).

Bardzo rzadkie działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (wybiórcza aplazja czerwonych krwinek).

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane:

→ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi.** Dotyczy to też wszelkich objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce.

### **Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV**

Skojarzone leczenie, takie jak stosowanie leku Triumeq, może wywołać podczas leczenia zakażenia HIV rozwój innych schorzeń.

### **Objawy zakażenia i stanu zapalnego**

Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV lub z AIDS mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Takie zakażenia mogą mieć ukryty przebieg i nie zostać wykryte przez osłabiony układ immunologiczny przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy, więc organizm zaczyna zwalczać zakażenia, co może spowodować wystąpienie objawów zakażenia i stanu zapalnego.

Te objawy zazwyczaj obejmują **gorączkę** oraz niektóre z następujących objawów:

- ból głowy,
- ból brzucha,
- trudności w oddychaniu.

W rzadkich przypadkach, kiedy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on zaatakować zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:

- kołatania serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenie,
- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe),
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia.

**Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia lub stanu zapalnego lub w razie zauważenia któregokolwiek z powyższych objawów:**

→ **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza.

### **Bóle stawów, sztywność i schorzenia kości**

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu zakażenia HIV może rozwinąć się zaburzenie zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarzenie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują leczenie skojarzone,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,

- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

#### **Objawy martwicy kości obejmują:**

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach lub barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów:

→ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

#### **Wpływ na masę ciała, stężenia lipidów i glukozy we krwi**

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Triumeq**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Triumeq**

- Substancjami czynnymi leku są dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna. Każda tabletkę zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru, 600 mg abakawiru (w postaci siarczanu) i 300 mg lamiwudyny.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna, powidon K29/32, karboksymetylokskrobia sodowa, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy – częściowo zhydrolizowany, tytanu dwutlenek, makrogoł/PEG, talk, żelaza tlenek czarny i żelaza tlenek czerwony.
- Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **Jak wygląda lek Triumeq i co zawiera opakowanie**

Triumę tabletki powlekane ma postać fioletowych, obustronnie wypukłych, owalnych tabletek z napisem „572 Tri” wytłoczonym po jednej stronie.

Tabletki powlekane są dostępne w butelkach zawierających 30 tabletek.

Butelka zawiera środek pochłaniający wilgoć w celu zmniejszenia wilgotności. Po otwarciu butelki należy pozostawić w niej środek pochłaniający wilgoć – nie należy go usuwać.

Dostępne są również opakowania zbiorcze, które zawierają 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 tabletek powlekanych). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

lub

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano pozostającemu pod opieką dziecka. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same jak pozostającego pod opieką dziecka.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Triumeq i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Triumeq
3. Jak stosować lek Triumeq
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Triumeq
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia krok po kroku

#### 1. Co to jest lek Triumeq i w jakim celu się go stosuje

Triumeq jest lekiem zawierającym trzy substancje czynne, stosowane w leczeniu zakażenia HIV: abakawir, lamiwudynę i dolutegrawir. Abakawir i lamiwudyna należą do grupy leków przeciwwirusowych zwanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*, a dolutegrawir należy do grupy leków przeciwwirusowych zwanych *inhibitorami integrazy (INI)*.

Lek Triumeq stosuje się w leczeniu **zakażenia HIV (ludzkim wirusem upośledzenia odporności)** u dzieci w wieku 3 miesięcy lub starszych i o masie ciała od co najmniej 6 kg do mniej niż 25 kg.

Przed przepisaniem leku Triumeq lekarz wykona test, aby sprawdzić, czy u pozostającego pod opieką dziecka, występuje określony typ genu zwany HLA-B\*5701. Leku Triumeq nie należy stosować u pacjentów, u których występuje gen HLA-B\*5701. U pacjentów, którzy mają ten gen, występuje wysokie ryzyko ciężkich reakcji nadwrażliwości w przypadku przyjęcia leku Triumeq (patrz „Reakcje nadwrażliwości” w punkcie 4).

Lek Triumeq nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on liczbę wirusów HIV w organizmie i utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on również liczbę komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Triumeq w ten sam sposób. Lekarz prowadzący będzie kontrolował skuteczność leczenia dziecka.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Triumeq

**Kiedy nie stosować leku Triumeq:**

- jeśli pozostające pod opieką dziecko ma **uczulenie (nadwrażliwość)** na dolutegrawir, abakawir

(lub jakikolwiek inny lek zawierający abakawir) lub lamiwudynę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

**Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości przedstawione w punkcie 4.**

- jeśli pozostające pod opieką dziecko przyjmuje lek o nazwie **famprydyna** (zwana także dalfamprydyną; stosowana w stwardnieniu rozsianym).  
→ Należy poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta.

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

##### **WAŻNA INFORMACJA – reakcje nadwrażliwości**

**Lek Triumeq zawiera abakawir i dolutegrawir.** Obie te substancje czynne mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości. Jeśli u pozostającego pod opieką dziecka wystąpi reakcja nadwrażliwości, nigdy nie należy ponownie zastosować abakawiru ani produktów zawierających abakawir: może to stanowić zagrożenie dla życia.

##### **Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje przedstawione w podpunkcie „Reakcje nadwrażliwości” w punkcie 4.**

Opakowanie leku Triumeq zawiera **Kartę Ostrzeżeń**, aby przypomnieć pacjentowi i personelowi medycznemu o reakcjach nadwrażliwości. **Kartę tę należy odłączyć i nosić przez cały czas przy sobie.**

#### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Triumeq**

Niektóre osoby przyjmujące lek Triumeq lub inne skojarzone leczenie zakażenia HIV są bardziej narażone na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli pozostające pod opieką dziecko ma umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby;
- jeśli u pozostającego pod opieką dziecka kiedykolwiek występowała **choroba wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C (jeżeli dziecko ma zapalenie wątroby typu B, nie powinno się przerywać stosowania leku Triumeq bez zalecenia lekarza, ponieważ może wystąpić nawrót zapalenia wątroby),
- jeśli u pozostającego pod opieką dziecka występuje problem z nerkami.  
→ **Jeśli którakolwiek z wymienionych sytuacji dotyczy dziecka, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku Triumeq.** Podczas przyjmowania tego leku może być konieczne wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badań krwi. Więcej informacji, patrz punkt 4.

#### Reakcje nadwrażliwości na abakawir

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B\*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja alergiczna).

→ **Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4 tej ulotki.**

#### Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Nie można wykluczyć, że abakawir może zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pozostającego pod opieką dziecka występują problemy sercowo-naczyniowe, jeśli dziecko pali tytoń lub występują u niego inne choroby, które mogą zwiększać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak wysokie ciśnienie krwi lub cukrzyca. Nie należy przerywać stosowania leku Triumeq, chyba że zaleci to lekarz.

#### Należy zwracać uwagę na ważne objawy

U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Należą do nich:

- objawy zakażenia i stanu zapalnego,
- bóle stawów, sztywność i problemy związane z kośćmi.



Opiekun powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Triumeq.

→ **Należy przeczytać informację „Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV” zawartą w punkcie 4 tej ulotki.**

### **Dzieci**

Triumeq nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 6 kg, ponieważ nie oceniano stosowania mniejszych dawek tego leku w tych grupach.

Dziecko musi **odbywać zaplanowane wizyty lekarskie** (więcej informacji, patrz punkt 3 „Jak stosować lek Triumeq”).

### **Lek Triumeq a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pozostające pod opieką dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Triumeq lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych. Lek Triumeq może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

**Należy powiedzieć lekarzowi** o stosowaniu jakichkolwiek leków z *poniższej listy*:

- metformina, stosowana w leczeniu **cukrzycy**;
- **leki zobojętniające sok żołądkowy**, stosowane w leczeniu **niestrawności i zgagi**. **Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Triumeq oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu (*patrz również punkt 3*);
- suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez. **Jeśli Triumeq jest przyjmowany z posiłkiem**, w tym samym czasie można przyjmować suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez. **Jeśli Triumeq nie jest przyjmowany z posiłkiem, nie należy przyjmować suplementów ani preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Triumeq oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu (*patrz również punkt 3*);
- emtrycytabina, etrawiryyna, efawirenz, newirapina lub typranawir i rytonawir – są to leki stosowane w leczeniu **zakażenia HIV**;
- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktitol lub maltytol), jeśli są stosowane długotrwale;
- inne leki zawierające lamiwudynę, stosowane w leczeniu **zakażenia HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B**;
- kładrybina, stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**;
- ryfampicyna, stosowana w leczeniu gruźlicy i innych **zakażeń bakteryjnych**;
- trimetoprym z sulfametoksazolem, antybiotyk stosowany w leczeniu **zakażeń bakteryjnych**;
- fenytoina i fenobarbital, stosowane w leczeniu **padaczki**;
- okskarbazepina i karbamazepina, stosowane w leczeniu **padaczki** lub **zaburzeń dwubiegunowych**;
- **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w leczeniu **depresji**;
- **metadon**, stosowany jako **substytut heroiny**. Abakawir zwiększa szybkość usuwania metadonu z organizmu. Pacjent przyjmujący metadon będzie kontrolowany w celu wykrycia objawów odstawienia. Może być konieczna zmiana dawki metadonu
- **riocyguat**, stosowany w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach krwionośnych** (w tętnicach płucnych), które transportują krew z serca do płuc. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu przez lekarza prowadzącego, ponieważ abakawir może zwiększać stężenie riocyguatu we krwi.

→ **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce**, jeśli pozostające pod opieką dziecko przyjmuje którykolwiek z tych leków. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki lub o konieczności dodatkowych kontroli.

## **Ciąża**

Pacjentki, które są w ciąży, przypuszczają, że mogą być w ciąży lub gdy planują mieć dziecko:

→ **Powinny poradzić się lekarza** na temat zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem leku Triumeq.

Przyjmowanie leku Triumeq w czasie zajścia w ciążę lub podczas pierwszych sześciu tygodni ciąży może zwiększyć ryzyko wady wrodzonej, zwanej wadą cewy nerwowej, takiej jak rozszczep kręgosłupa (nieprawidłowo ukształtowany rdzeń kręgowy).

Jeśli pacjentka mogłaby zajść w ciążę w okresie stosowania leku Triumeq:

→ **Powinna poradzić się lekarza** i omówić konieczność zastosowania antykoncepcji, takiej jak prezerwatywa lub tabletki antykoncepcyjne.

Jeśli pacjentka zaszła w ciążę lub planuje zajść w ciążę, powinna niezwłocznie powiadomić o tym lekarza. Lekarz zweryfikuje sposób leczenia. Nie należy przerywać stosowania leku Triumeq bez konsultacji z lekarzem, gdyż może to narazić na niebezpieczeństwo pacjentkę i jej nienarodzone dziecko.

## **Karmienie piersią**

**Nie zaleca się** karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Triumeq może również przenikać do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

**Lek Triumeq może powodować zawroty głowy** i inne działania niepożądane, które powodują obniżenie sprawności psychofizycznej.

→ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że opiekun jest pewien, że lek nie powoduje obniżenia sprawności psychofizycznej u dziecka.

## **Lek Triumeq zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Triumeq**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz zdecyduje o właściwej dawce leku Triumeq dla pozostającego pod opieką dziecka, w zależności od masy ciała dziecka.

Jeśli pozostające pod opieką dziecko ma mniej niż 3 miesiące lub waży mniej niż 6 kg, lek Triumeq nie jest odpowiedni dla tego dziecka, ponieważ nie wiadomo, czy Triumeq jest bezpieczny i skuteczny. Lekarz powinien przepisać temu dziecku leki zawierające osobno składniki tego leku.

Lek Triumeq można przyjmować **podczas posiłku lub niezależnie od posiłku**.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy rozproszyć w wodzie do picia. Tabletki należy całkowicie rozproszyć przed połknięciem, korzystając z załączonej miarki dozującej. Nie należy żuć, ciąć ani kruszyć tabletek. Jeśli dziecko, któremu podawany jest lek, nie jest w stanie przyjąć go za pomocą załączonej miarki dozującej, do podania leku może być potrzebna także strzykawka doustna. W celu uzyskania porady należy zwrócić się do lekarza.

**Dawkę leku Triumeq dla dzieci** należy dostosować w miarę zwiększania się masy ciała dziecka.

→ Ważne jest zatem, aby dzieci **odbywały zaplanowane wizyty lekarskie**.

Triumeq jest dostępny w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Tabletki powlekane i tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej nie są takie same, dlatego nie należy zmieniać tabletek powlekanych na tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

**Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Triumeq oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu. Inne leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego, takie jak ranitydyna i omeprazol, można podawać równocześnie z lekiem Triumeq.

→ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy jednocześnie z lekiem Triumeq.

**Jeśli Triumeq jest przyjmowany z posiłkiem, można przyjmować suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez** w tym samym czasie co Triumeq. **Jeśli Triumeq nie jest przyjmowany z posiłkiem, nie należy przyjmować suplementów ani preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Triumeq oraz przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu.

→ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat stosowania suplementów lub preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez z lekiem Triumeq.

#### **Podanie większej niż zalecana dawki leku Triumeq**

W razie podania zbyt dużej liczby tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej Triumeq, należy **poradzić się lekarza lub farmaceuty**. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Triumeq.

#### **Pominięcie podania leku Triumeq**

W razie pominięcia dawki leku należy podać ją możliwie jak najszybciej. Jednak jeśli następna dawka ma zostać podana w ciągu 4 godzin, wówczas należy pominąć zapomnianą dawkę leku i podać następną o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować leczenie dziecka według wcześniejszego schematu.

→ **Nie należy podawać dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie podawania leku Triumeq**

W przypadku przerwania podawania dziecku leku Triumeq z jakiegokolwiek przyczyny – zwłaszcza gdy opiekun uważa, że wystąpiły u dziecka działania niepożądane, lub jeśli wystąpiła inna choroba:

**Należy powiedzieć o tym lekarzowi przed ponownym rozpoczęciem podawania leku.**

Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeśli lekarz uzna, że objawy mogły być związane z taką reakcją, **zaleci, aby już nigdy nie podawać ponownie leku Triumeq ani żadnego innego leku zawierającego abakawir lub dolutegrawir**. Ważne jest przestrzeganie tego zalecenia.

Jeżeli lekarz zaleci opiekunowi ponowne rozpoczęcie podawania leku Triumeq, może zalecić, aby pierwsze dawki podać w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV może być trudno określić, czy jakiś objaw jest działaniem niepożądanym leku Triumeq, innych przyjmowanych leków, czy też jest wynikiem samej choroby wywołanej przez HIV. **Dlatego bardzo ważne jest, aby informować lekarza o wszystkich zmianach stanu zdrowia dziecka.**

Abakawir może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości (ciężkiej reakcji uczuleniowej), zwłaszcza u osób, u których występuje szczególny rodzaj genu zwany HLA-B\*5701. Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B\*5701, może rozwinąć się **reakcja nadwrażliwości**, opisana w tej ulotce w panelu zatytułowanym „Reakcje nadwrażliwości”. **Bardzo ważne jest, aby przeczytać i zrozumieć informacje na temat tej ciężkiej reakcji.**

**Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Triumeq**, podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą też wystąpić inne zaburzenia.

Ważne jest, aby przeczytać informacje „Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV” przedstawione w tym punkcie.

### **Reakcje nadwrażliwości**

Lek Triumeq zawiera abakawir i dolutegrawir. Obie te substancje czynne mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości.

Tego typu reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej u osób przyjmujących leki zawierające abakawir.

### **U kogo mogą wystąpić takie reakcje?**

U każdej osoby przyjmującej lek Triumeq może wystąpić reakcja nadwrażliwości, która może zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leku Triumeq będzie kontynuowane.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takiej reakcji jest większe u dzieci mających gen zwany HLA-B\*5701 (choć reakcja taka może wystąpić nawet jeśli u pacjenta ten gen nie występuje). Przed przepisaniem leku Triumeq dla pozostającego pod opieką dziecka, powinien zostać wykonany test na obecność tego genu. Jeżeli opiekun wie o tym, że u dziecka występuje ten gen, powinien poinformować o tym lekarza.

### **Jakie są objawy?**

Najczęściej obserwowane objawy to:

**gorączka** (wysoka temperatura ciała) i **wysypka skórna**.

Inne częste objawy to:

**nudności** (mdłości), wymioty, biegunka, ból brzucha (żołądka), silne zmęczenie.

Do innych objawów należą:

bóle stawów lub mięśni, obrzęk szyi, duszność, ból gardła, kaszel, niekiedy bóle głowy, zapalenie oczu (zapalenie spojówek), owrzodzenie jamy ustnej, obniżone ciśnienie krwi, mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp.

### **Kiedy mogą wystąpić takie reakcje?**

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie stosowania leku Triumeq, jednak najczęściej występują one w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:**

**1** jeśli u dziecka wystąpi wysypka skórna LUB

**2** jeśli u dziecka wystąpią objawy z co najmniej 2 z następujących grup:

- **gorączka**
- **duszność, ból gardła lub kaszel**
- **nudności lub wymioty, biegunka lub ból brzucha**
- **silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólne złe samopoczucie**

**Lekarz może zalecić przerwanie podawania leku Triumeq.**

## Jeśli opiekun przestanie podawać lek Triumeq dziecku

Jeśli opiekun przestanie podawać dziecku lek Triumeq z powodu reakcji nadwrażliwości, już **NIGDY NIE MOŻE PONOWNIE podawać mu leku Triumeq ani żadnego innego leku zawierającego abakawir**. W przeciwnym razie w ciągu kilku godzin może wystąpić niebezpieczne obniżenie ciśnienia krwi, co może doprowadzić do zgonu. Nie należy również nigdy ponownie podawać mu leków zawierających dolutegrawir.

W razie przerwania przyjmowania leku Triumeq przez dziecko z jakiegokolwiek przyczyny – zwłaszcza gdy opiekun uważa, że wystąpiły u dziecka działania niepożądane lub jeśli wystąpiła inna choroba:

**Należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem stosowania leku.** Lekarz sprawdzi, czy objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeśli lekarz uzna, że objawy mogły być związane z taką reakcją, **zaleci, aby już nigdy nie podawać leku Triumeq ani żadnego innego leku zawierającego abakawir**. Lekarz może również zalecić, aby już nigdy nie podawać żadnego innego leku zawierającego dolutegrawir. Ważne jest przestrzeżenie tego zalecenia.

Czasami reakcje nadwrażliwości rozwijają się u osób, które ponownie rozpoczynają przyjmowanie produktów zawierających abakawir, lecz u których wystąpił tylko jeden objaw wymieniony w Karcie Ostrzeżeń, zanim przerwali oni przyjmowanie leku.

Bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości rozwijały się u osób, które ponownie rozpoczynały przyjmowanie produktów zawierających abakawir, lecz u których nie występowały żadne objawy przed przerwaniem przyjmowania tego leku.

Jeżeli lekarz zaleci pacjentowi ponowne rozpoczęcie podawania leku Triumeq, opiekun może zostać poproszony o podanie dziecku pierwszych dawek w miejscu, gdzie łatwo dostępna jest pomoc medyczna, gdyby okazała się konieczna.

Jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na Triumeq, należy zwrócić wszystkie niewykorzystane tabletki leku Triumeq, w celu ich bezpiecznego usunięcia. Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Opakowanie leku Triumeq zawiera **Kartę Ostrzeżeń**, która przypomina pacjentowi i personelowi medycznemu o reakcjach nadwrażliwości. **Kartę tę należy odłączyć i nosić przez cały czas przy sobie.**

### **Bardzo częste działania niepożądane**

Mogą występować **u więcej niż 1 na 10 osób**:

- ból głowy,
- biegunka,
- nudności,
- trudności w zasypianiu (*bezsenność*),
- brak energii (*zmęczenie*).

### **Częste działania niepożądane**

Mogą występować **u nie więcej niż 1 na 10 osób**:

- reakcja nadwrażliwości (*patrz „Reakcje nadwrażliwości” wcześniej w tym punkcie*),
- utrata apetytu,
- wysypka,
- świąd (*swędzenie*),
- wymioty,
- bóle żołądka (*bóle brzucha*),
- dyskomfort w żołądku (*brzuchu*),
- zwiększenie masy ciała,

- niestrawność,
- wiatry (*wzdęcia*),
- zawroty głowy,
- niezwykle sny,
- koszmary senne,
- depresja (uczucie głębokiego smutku i braku wartości),
- lęk,
- zmęczenie,
- uczucie senności,
- gorączka (*wysoka temperatura ciała*),
- kaszel,
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar,
- wypadanie włosów,
- bóle mięśni i uczucie dyskomfortu,
- ból stawów,
- osłabienie,
- ogólne złe samopoczucie.

Częste działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,
- zwiększenie aktywności enzymów wytwarzanych w mięśniach (*fosfokinaza kreatynowa*).

#### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Mogą występować **u nie więcej niż 1 na 100 osób**:

- zapalenie wątroby,
- myśli i zachowania samobójcze (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne),
- napady paniki.

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby krwinek biorących udział w procesie krzepnięcia krwi (*małopłytkowość*),
- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*),
- zwiększone stężenie cukru (glukozy) we krwi,
- zwiększone stężenie trójglicerydów (rodzaj tłuszczów) we krwi.

#### **Rzadkie działania niepożądane**

Mogą występować **u nie więcej niż 1 na 1000 osób**:

- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- niewydolność wątroby (objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu lub nieprawidłowe, ciemne zabarwienie moczu),
- samobójstwo (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne).

➔ **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia psychiczne (patrz również: inne zaburzenia psychiczne wymienione wyżej).

Rzadkie działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (badanie czynności wątroby),
- zwiększenie aktywności enzymu zwanego *amylazą*.

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Mogą występować **u nie więcej niż 1 na 10 000 osób**:

- uczucie drętwienia lub mrowienia na skórze,
- uczucie osłabienia kończyn,
- wysypka skórna, w wyniku której mogą tworzyć się pęcherze, wyglądające jak małe tarcze (plamki z ciemnym środkiem, otoczone jaśniejszym obszarem, z ciemnym pierścieniem na krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*),
- rozległa wysypka z pęcherzami i złuszczeniem skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (*zespół Stevensa-Johnsona*), i cięższa postać ze złuszczeniem naskórka na powierzchni większej niż 30% powierzchni ciała (*toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*),
- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi).

Bardzo rzadkie działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (wybiórcza aplazja czerwonych krwinek).

Jeśli u pozostającego pod opieką dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane,

→ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi.** Dotyczy to też wszelkich objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce.

### **Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV**

Skojarzone leczenie, takie jak stosowanie leku Triumeq, może wywołać podczas leczenia zakażenia HIV rozwój innych schorzeń.

### **Objawy zakażenia i stanu zapalnego**

Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV lub z AIDS mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Takie zakażenia mogą mieć ukryty przebieg i nie zostać wykryte przez osłabiony układ immunologiczny przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy, więc organizm zaczyna zwalczać zakażenia, co może spowodować wystąpienie objawów zakażenia i stanu zapalnego.

Te objawy zazwyczaj obejmują **gorączkę** oraz niektóre z następujących objawów:

- ból głowy,
- ból brzucha,
- trudności w oddychaniu.

W rzadkich przypadkach, kiedy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on zaatakować zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się u dziecka wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:

- kołatania serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenie,
- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe),
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia.

**Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia lub stanu zapalnego lub w razie zauważenia któregośkolwiek z powyższych objawów:**

→ **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.** Nie należy podawać innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza.

### **Bóle stawów, sztywność i schorzenia kości**

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu zakażenia HIV może rozwinąć się zaburzenie zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują leczenie skojarzone,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,

- mają nadwagę.

#### **Objawy martwicy kości obejmują:**

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach lub barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów:

→ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

#### **Wpływ na masę ciała, stężenia lipidów i glukozy we krwi**

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Triumeq**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć. Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Triumeq**

- Substancjami czynnymi leku są dolutegrawir, abakawir i lamiwudyna. Każda tabletkę zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 5 mg dolutegrawiru, 60 mg abakawiru (w postaci siarczanu) i 30 mg lamiwudyny.
- Pozostałe składniki to acesulfam potasowy, krospowidon, mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna, powidon, celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna), karboksymetyloskrobia sodowa, sodu stearylofumarany, aromat truskawkowy, sukraloza, alkohol poliwinylowy – częściowo zhydrolizowany, makrogol, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).
- Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.



**Jak wygląda lek Triumeq i co zawiera opakowanie**

Triumeq tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej ma postać żółtych, obustronnie wypukłych, tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w kształcie kapsułki, z napisem „SV WTU” wytłoczonym po jednej stronie.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej są dostępne w butelkach zawierających 90 tabletek. Butelka zawiera środek pochłaniający wilgoć w celu zmniejszenia wilgotności. Po otwarciu butelki należy pozostawić w niej środek pochłaniający wilgoć – nie należy go usuwać.

Do opakowania dołączona jest miarka dozująca.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instrukcja krok po kroku

Należy zapoznać się z instrukcją stosowania przed podaniem dawki leku.

W celu przygotowania i podania dziecku dawki leku, należy postępować zgodnie z instrukcją i używać czystej wody do picia.

### Ważne informacje

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Tabletek **nie należy** żuć, przecinać ani kruszyć.

W razie pominięcia dawki leku, należy podać ją możliwie jak najszybciej. Jednak jeśli następna dawka ma zostać podana w ciągu 4 godzin, wówczas należy pominąć zapomnianą dawkę leku i podać następną o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować leczenie według wcześniejszego schematu. Nie należy podawać 2 dawek w tym samym czasie ani podawać większej dawki niż przepisał lekarz.

Jeśli dziecko nie przyjmuje lub nie może przyjąć pełnej dawki, należy skontaktować się z lekarzem.

W razie podania zbyt dużej dawki leku, należy natychmiast szukać pilnej pomocy medycznej.



### Opakowanie zawiera:

- Butelka zawierająca 90 tabletek.
- Miarka dozująca.

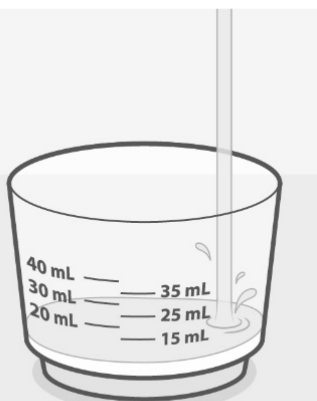
### Będzie również potrzebna:

- Czysta woda do picia.
- Jeśli dziecko, któremu podawany jest lek, nie jest w stanie przyjąć go za pomocą załączonej miarki dozującej, do podania leku może być potrzebna także strzykawka doustna. W celu uzyskania porady należy zwrócić się do lekarza.

## Przygotowanie

### 1. Odmierzyć objętość wody

Potrzebna objętość wody	
Liczba tabletek	Objętość wody
3	15 ml
4	20 ml
5	
6	



- Nalać czystej wody do picia do miarki dozującej. Zamieszczona wyżej tabela „Potrzebna objętość wody” wskazuje objętość wody, którą należy użyć do przygotowania przepisanej dawki leku do podania.

#### Używać wyłącznie wody do picia.

- Nie należy** używać jakichkolwiek innych napojów lub pokarmu do przygotowania dawki leku do podania

### 2. Przygotować lek



- Do wody wrzucić przepisaną liczbę tabletek.
  - Delikatnie obracać miarką dozującą od 1 do 2 minut w celu rozproszenia tabletki(ek). Lek zmętnieje. Uważać, by nie rozlać ani trochę leku.
  - Sprawdzić, czy lek jest gotowy do podania. Jeśli widoczne są jakiegokolwiek kawałki tabletki, należy obracać miarką dozującą do ich zniknięcia.
- Jeśli rozleje się jakakolwiek ilość leku, należy ją uprzątnąć.

Usunąć pozostałość sporządzonego leku i przygotować nową dawkę.

**Dawkę leku należy podać w ciągu 30 minut od przygotowania.** Jeśli upłynęło więcej niż 30 minut, należy wylać sporządzony lek i przygotować nową dawkę leku.

## Podanie leku

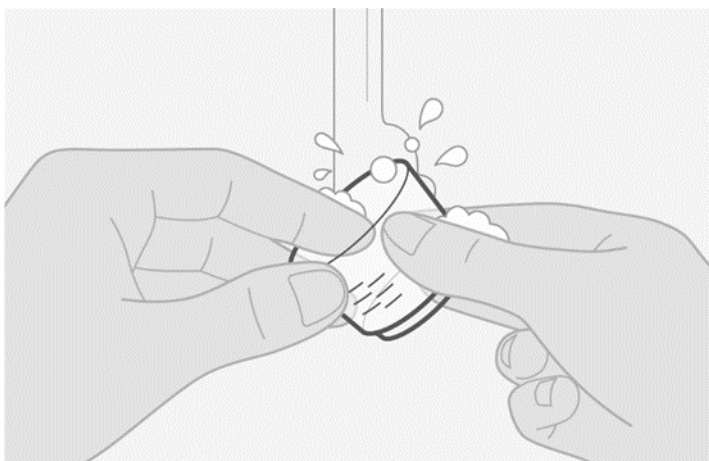
### 3. Podać lek



- Upewnić się, że dziecko jest w pozycji wyprostowanej. Podać dziecku całą objętość przygotowanego leku.
- Nalać dodatkowe 15 ml, lub mniej, wody do picia do miarki dozującej, poobrać nią i podać dziecku całą objętość płynu.
- **Czynność powtórzyć, jeśli w miarce pozostała jakakolwiek ilość leku, tak aby mieć pewność, że dziecko przyjęło całą dawkę.**

## Czyszczenie

### 4. Wyczyścić elementy dozujące



- Umyć miarkę dozującą wodą.
- Miarka dozująca musi być czysta przed przygotowaniem kolejnej dawki.

## Informacje dotyczące przechowywania

Tabletki przechowywać w butelce. Butelka musi być szczelnie zamknięta.

Butelka zawiera pojemnik ze środkiem pochłaniającym wilgoć, dzięki któremu tabletki pozostają suche. **Nie** połykać środka pochłaniającego wilgoć. **Nie** usuwać środka pochłaniającego wilgoć.

**Przechowywać wszystkie leki w miejscu niedostępnym dla dzieci.**

## Informacje dotyczące usuwania

Po zastosowaniu wszystkich tabletek z butelki lub gdy się ich już nie potrzebuje, należy wyrzucić butelkę i miarkę dozującą. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nowe opakowanie leku będzie zawierać miarkę dozującą.