

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (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 i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (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 i młodzież (o masie ciała co najmniej 40 kg)

Zalecana dawka produktu Triumeq u osób dorosłych i młodzieży to jedna tabletka raz na dobę.

Nie należy stosować produktu Triumeq u osób dorosłych i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg, ponieważ tabletka zawiera ustalone dawki, która nie mogą być zmniejszone.

Triumeq jest produktem złożonym o ustalonych dawkach w postaci tabletki i nie należy przepisywać go pacjentom, u których konieczne jest dostosowanie dawek poszczególnych składników.

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.

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.

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 klirensem kreatyniny <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 Triumeq, chyba że uzna się to za konieczne. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) konieczne jest ścisłe 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 12 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na dolutegrawir, abakawir lub lamiwudynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

Równoczesne podawanie dofetylidu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przeniesienie zakażenia wirusem HIV

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia przeniesienia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8)

Zarówno abakawir, jak i dolutegrawir są związane z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (HSR) (patrz punkt 4.8), jak też mają 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 (HSR) 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 (HSR). 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 (HSR), **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 (HSRs)

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 zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. 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, który 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 carinii*. 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) 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 przeciwretrowirusowego w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zawał mięśnia sercowego

W badaniach obserwacyjnych zauważono związek pomiędzy zawałem serca i stosowaniem abakawiru. Badania te dotyczyły głównie pacjentów wcześniej leczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W badaniach klinicznych zarejestrowano ograniczoną liczbę zawałów serca i na ich podstawie nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Zebrane dostępne dane z obserwacyjnych kohort i z randomizowanych badań wykazują pewną niespójność, w związku z czym nie można na ich podstawie potwierdzić ani wykluczyć przyczynowego związku między leczeniem abakawirem a ryzykiem zawału serca. Dotychczas nie został określony mechanizm biologiczny, który mógłby wyjaśniać możliwość zwiększenia ryzyka. Przepisując produkt Triumeq należy podjąć działania zmierzające do minimalizacji wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

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 jakiekolwiek 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.

Oporność na leki

U pacjentów z opornością na inhibitory integrazy zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Triumeq u pacjentów z opornością na inhibitory integrazy.

Interakcje między lekami

Ponieważ zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę podczas jednoczesnego stosowania z etawiryną (bez wzmacnianych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną, ryfampicyną, typranawirem z rytonawirem, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i preparatów z zieleńca dziurawca zwyczajnego, nie zaleca się stosowania produktu Triumeq u pacjentów przyjmujących te leki (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 leków (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, aby Triumeq podawać 2 godziny przed przyjęciem lub 6 godzin po przyjęciu suplementów wapnia lub żelaza (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 emtrycyabinę.

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 leków na farmakokinetykę dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny

Dolutegrawir jest eliminowany głównie przez metabolizm z udziałem UGT1A1. Dolutegrawir jest

także substratem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp i BCRP. Jednoczesne stosowanie produktu Triumeq i innych leków hamujących UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i (lub) P-gp może zatem zwiększać stężenie dolutegrawiru w osoczu. Leki, 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 leków zmniejszających kwaśność soku żołądkowego (patrz tabela 1).

Abakawir jest metabolizowany przez enzymy glukuronylotransferazy UDP (UGT) oraz przez dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne stosowanie induktorów lub inhibitorów 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 białek transportujących kationy organiczne (OCT2) oraz nośników usuwania wielu leków i toksyn (MATE1 i MATE2-K). Jednoczesne podawanie lamiwudyny z inhibitorami OCT i MATE może zwiększać narażenie na lamiwudynę. 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*.

Abakawir i lamiwudyna nie są w istotnym stopniu metabolizowane przez enzymy CYP.

Wpływ dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny na farmakokinetykę innych leków

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 wydalenie jest zależne od OCT2 lub MATE-1 (np. dofetylidu, metforminy) (patrz tabela 1 i punkt 4.3).

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 wydalenie jest zależne od OAT3.

Abakawir i lamiwudyna nie hamują ani nie indukują enzymów CYP (takich jak CYP 3A4, CYP 2C9 i CYP 2D6). Dane *in vitro* wskazują, że nie można wykluczyć hamowania P-gp i BCRP przez abakawir w jelitach. W warunkach *in vitro* lamiwudyna hamowała OCT1 i OCT2.

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_{max}”). 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
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
Etrawiryna (bez wzmacnianych inhibitorów proteazy) i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etrawiryna ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Etrawiryna bez wzmacnianych inhibitorów proteazy zmniejsza stężenie dolutegrawiru w osoczu. Ponieważ zalecana dawka dolutegrawiru u pacjentów otrzymujących etrawirynę bez wzmacnianych inhibitorów proteazy wynosi 50 mg dwa razy na dobę, produkt Triumeq nie jest zalecany u pacjentów stosujących etrawirynę bez jednoczesnego podawania atazanawiru i rytonawiru, darunawiru i rytonawiru lub lopinawiru i rytonawiru (patrz dalszy ciąg tabeli poniżej).
Lopinawir + rytonawir + etrawiryna i dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinawir ↔ Rytonawir ↔ Etrawiryna ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Darunawir + rytonawir + etrawiryna i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunawir ↔ Rytonawir ↔ Etrawiryna ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Efawirenz i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efawirenz ↔ (historyczne grupy kontrolne) (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Ponieważ dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem, nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenz z produktem Triumeq (patrz punkt 4.4).
Newirapina i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ (Nie badano, przewiduje się podobne zmniejszenie ekspozycji jak w przypadku efawirenz z powodu indukcji.)	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

		efawirenzu. Ponieważ dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę podczas jednoczesnego stosowania z newirapiną, nie zaleca się jednoczesnego podawania newirapiny z produktem Triumeq.
Rilpiwiryna	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpiwiryna ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Tenofowir Emtrycytabina, didanozyna, stawudyna, zydowudyna.	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 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 _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanawir ↔ (historyczne grupy kontrolne) (hamowanie UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Atazanawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanawir ↔ Rytonawir ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Typranawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Typranawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Ponieważ zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z typranawirem i rytonawirem, nie zaleca się jednoczesnego podawania typranawiru i rytonawiru z produktem Triumeq.

Fosamprenawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 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.
Nelfinawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (nie badano)	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.
Darunawir + rytonawir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Inne leki przeciwwirusowe		
Telaprewir	Dolutegrawir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37% Telaprewir ↔ (histeryczne grupy kontrolne) (hamowanie enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Boceprewir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprewir ↔ (histeryczne grupy kontrolne)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Daklataswir i dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 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.
Leki przeciwzakaźne		

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 _{max} ↑ 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).
Leki przeciwpłatkowe		
Ryfampicyna i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Ponieważ dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną, nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfampicyny z produktem Triumeq.
Ryfabutyna	Dolutegrawir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Leki przeciwdrgawkowe		
Karbamazepina i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Ponieważ zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z karbamazepiną, stosowanie produktu złożonego o ustalonych dawkach, zawierającego dolutegrawir (DTG), abakawir (ABC) i lamiwudynę (3TC) nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących karbamazepinę.
Fenobarbital i dolutegrawir Fenytoina i dolutegrawir Okskarbazepina 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)	Ponieważ zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z induktorami metabolizmu, stosowanie produktu złożonego o ustalonych dawkach, zawierającego dolutegrawir (DTG), abakawir (ABC) i lamiwudynę (3TC) nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących induktory metabolizmu.
Leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora histaminowego H₂)		
Ranitydyna	Nie badano interakcji. Klinicznie istotne	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

	interakcje są mało prawdopodobne.	
Cymetydyna	Nie badano interakcji. Klinicznie istotne interakcje są mało prawdopodobne.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki cytotoksyczne		
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).
Opioidy		
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 _{max} ↓ 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.
Retinoidy		
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.
Różne		
<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>Leki przeciwaritmiczne</i>		

Dofetylid i dolutegrawir	Dofetylid ↑ (Nie badano, potencjalne zwiększenie stężenia w wyniku hamowania białka transportującego OCT2)	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie produktu Triumeq i dofetylidu ze względu na potencjalne działania toksyczne zagrażające życiu spowodowane dużym stężeniem dofetylidu (patrz punkt 4.3).
Leki zobojętniające sok żołądkowy i suplementy		
Leki zobojętniające sok żołądkowy, zawierające magnez lub glin i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 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 później lub 6 godzin wcześniej).
Suplementy wapnia i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Suplementy wapnia, suplementy żelaza lub preparaty wielowitaminowe należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania produktu Triumeq (co najmniej 2 godziny później lub 6 godzin wcześniej).
Suplementy żelaza i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	
Preparaty wielowitaminowe i dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
Kortykosteroidy		
Prednizon	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Leki przeciwcukrzycowe		
Metformina i dolutegrawir	Metformina ↑ Dolutegrawir ↔ Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg raz na dobę: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg dwa razy na dobę: Metformina AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 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)	Ponieważ zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z preparatami z ziela dziurawca zwyczajnego, stosowanie produktu złożonego o ustalonych dawkach, zawierającego dolutegrawir (DTG), abakawir (ABC) i lamiwudynę (3TC) nie jest zalecane.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol (EE) i norgestromin (NGMN) i dolutegrawir	Wpływ dolutegrawiru: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Wpływ dolutegrawiru: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 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.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Co do zasady, w przypadku decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia wirusa HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Triumeq w ciąży.

Nie ma danych lub istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania dolutegrawiru u kobiet w ciąży. Wpływ dolutegrawiru na ciążę u ludzi jest nieznany. Umiarkowana liczba danych dotyczących skojarzonego stosowania u kobiet w ciąży poszczególnych substancji czynnych, abakawiru i lamiwudyny, wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe (ponad 400 wyników dotyczących narażenia w pierwszym trymestrze). W przypadku lamiwudyny duża liczba danych (ponad 3000 wyników dotyczących narażenia w pierwszym trymestrze) wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe. Umiarkowana liczba danych (ponad 600 wyników dotyczących narażenia w pierwszym trymestrze) wskazuje na brak toksyczności abakawiru powodującej wady rozwojowe.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u zwierząt wykazano, że dolutegrawir przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3). 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.

Produkt Triumeq można stosować podczas ciąży tylko wówczas, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu.

U pacjentek zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B, leczonych produktem leczniczym zawierającym lamiwudynę, takim jak Triumeq, które w trakcie leczenia zaszły w ciążę, należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu stosowania lamiwudyny.

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

Nie wiadomo, czy dolutegrawir przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane toksykologiczne z badań prowadzonych na zwierzętach wykazały przenikanie dolutegrawiru do mleka. U samic szczurów w okresie laktacji, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną 50 mg/kg 10 dni po porodzie, dolutegrawir wykrywano w mleku w stężeniach zazwyczaj większych niż we krwi.

Abakawir i jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów. Abakawir jest również przenika 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 matki zakażone HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią swoich dzieci w celu uniknięcia przeniesienia 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

Należy poinformować pacjentów o tym, że podczas leczenia dolutegrawirem zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiowaniu maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych produktu Triumeq.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Triumeq są ograniczone. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi uznanymi za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z dolutegrawirem i abakawirem z lamiwudyną [połączone dane uzyskane u 679 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego otrzymujących takie skojarzenie leków w badaniach klinicznych fazy IIb do IIIb, patrz punkt 5.1], 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 prawdopodobnie związanym z leczeniem dolutegrawirem i abakawirem z lamiwudyną, obserwowanym u pojedynczych 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 uznane za co najmniej potencjalnie 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 ($< 1/10\ 000$).

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu skojarzenia dolutegrawir + abakawir i lamiwudyna w analizie połączonych danych z badań klinicznych fazy IIb do fazy IIIb były na ogół zgodne z profilami działań niepożądanych poszczególnych substancji – dolutegrawiru, abakawiru i lamiwudyny.

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy stosowaniem skojarzenia leków i stosowaniem jego poszczególnych składników w zakresie nasilenia jakichkolwiek zaobserwowanych działań niepożądanych.

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, a także działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia abakawirem i lamiwudyną w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu lub zgłoszeń związanych ze stosowaniem dolutegrawiru po wprowadzeniu do obrotu, gdy leki te stosowane były z innymi lekami przeciwretrowirusowymi

Częstość	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Niezbyt często:	neutropenia ¹ , niedokrwistość ¹ , małopłytkowość ¹
Bardzo rzadko:	wybiórcza aplazja czerwonych krwinek ¹
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Często	nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
Niezbyt często:	zespół reaktywacji immunologicznej (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Często:	anoreksja ¹
Niezbyt często:	hipertrójglicerydemia, hiperglikemia
Bardzo rzadko:	kwasica mleczanowa ¹

<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Bardzo często:	bezsenność
Często:	niezwykłe sny, depresja, koszmary senne, zaburzenia snu
Niezbyt często	myśli samobójcze lub próby samobójcze (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 ¹
Bardzo rzadko:	neuropatia obwodowa ¹ , parestezje ¹
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	
Często:	kaszel ¹ , objawy dotyczące nosa ¹
<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 ¹
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Niezbyt często:	zapalenia wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	wysypka, świąd, łysienie ¹
Bardzo rzadko:	rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , toksyczna martwica rozplywna naskórka ¹
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	bóle stawów ^{1,2} , zaburzenia dotyczące mięśni ¹ (w tym ból mięśni ²)
Rzadko:	rabdomioliza ¹
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często:	zmęczenie
Często:	osłabienie, gorączka ¹ , złe samopoczucie ¹
<i>Badania diagnostyczne:</i>	
Często:	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Rzadko:	zwiększona aktywność amylazy ¹
¹ To działanie niepożądane nie występowało w badaniach klinicznych fazy 3 produktu Triumeq (dolutegrawir + abakawir i lamiwudyna) ani dolutegrawiru, lecz w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu dotyczących abakawiru lub lamiwudyny, gdy były one stosowane z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. ² To działanie niepożądane nie występowało w badaniach klinicznych fazy 3 produktu Triumeq (dolutegrawir + abakawir i lamiwudyna) ani dolutegrawiru, lecz w okresie po	

wprowadzeniu dolutegrawiru do obrotu, gdy był on stosowany z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Zastosowano najwyższą kategorię częstości występowania spośród wymienionych w charakterystykach produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne będące składnikami produktu Triumeq (np. lamiwudyna).

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Zarówno abakawir, jak i dolutegrawir są związane z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (HSR), 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>	Wysypka (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
<i>Układ pokarmowy</i>	Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha , owrzodzenie jamy ustnej
<i>Układ oddechowy</i>	Duszność, kaszel , ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	Gorączka, letarg, złe samopoczucie , obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	Bóle głowy , parestezje
<i>Hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	Podwyższone wyniki badań czynności wątroby , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

Mięśniowo-szkieletowe

Bóle mięśni, rzadko rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

Zaburzenia urologiczne

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 przeciwtretowirusowego 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 przeciwtretowirusowemu (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 przeciwtretowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), 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

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących działań produktu Triumeq u dzieci i młodzieży. Poszczególne substancje czynne oceniano u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat).

Na podstawie ograniczonych dostępnych danych dotyczących stosowania dolutegrawiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) nie stwierdzono żadnych dodatkowych rodzajów działań niepożądanych 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 (PMBC) i monocytów/makrofagów. Stężenie leku 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 μ M. Mediany lub średnie wartości IC_{50} lamiwudyny w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 wynosiła od 0,007 do 2,3 μ M. Średnia wartość IC_{50} w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) wynosiła od 1,57 do 7,5 μ M w przypadku abakawiru oraz od 0,16 do 0,51 μ M w przypadku lamiwudyny.

Wartości IC_{50} abakawiru dla podtypów grupy M (A-G) HIV-1 wynosiły od 0,002 do 1,179 μ M, dla grupy O – od 0,022 do 1,21 μ M, a dla izolatów HIV-2 – od 0,024 do 0,49 μ M. Wartości IC_{50} lamiwudyny dla podtypów (A-G) HIV-1 wynosiły od 0,001 do 0,170 μ M, dla grupy O od 0,030 do 0,160 μ M, a dla izolatów HIV-2 – od 0,002 do 0,120 μ 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 przeciwwirusowo, 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 przeciwwirusowych (oceniane leki: stawudyna, abakawir, efawirenz, newirapina, lopinawir,

amprenawir, enfuwiryt, 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 przeciwtretowirusowych (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 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 IC₅₀, 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 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 zaślepione, 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, wieloośrodkowe badanie równoważności ARIA (ING117172).

Badanie STRIIVING (201147) było randomizowanym, otwartym, kontrolowanym za pomocą aktywnego leku, wieloośrodkowym 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 dawce 50 mg raz na dobę w skojarzeniu z ustalonym połączeniem dawek abakawiru-lamiwudyny (DTG + ABC/3TC) lub ustalonym połączeniem dawek efawirenzu-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%
<u>Przyczyny</u>		
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	2%	10%
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia 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		
Początkowy poziom wirerii w osoczu (kopie/ml)	n / N (%)	n / N (%)

≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Początkowa liczba CD4+ (komórki/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 do <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Płeć		
Mężczyźni	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Kobiety	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasa		
Biała	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Pochodzenie afroamerykańskie, afrykańskie lub inne	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Wiek (lata)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
* 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, tenofowir 300 mg, emtrycytabina 200 mg w postaci preparatu FDC Atripla.		

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/mm³ ($p<0,001$). 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 dawce 50 mg raz na dobę lub raltegrawirem w dawce 400 mg dwa razy na dobę (zaślepienie), 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. Dolutegrawir 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)

	DTG 50 mg raz na dobę + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg dwa razy na dobę + 2 NRTI N=411
Dane demograficzne		
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%
Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.		
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%
<u>Przyczyny</u>		
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	2%	1%
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z innych przyczyn§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 kopii/ml u osób otrzymujących ABC/3TC	86%	87%
Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 96.		
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 ≥ 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 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)

	DTG 50 mg raz na dobę + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg raz na dobę +2 NRTI N=242
Dane demograficzne		
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%
Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.		
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/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu‡	1%	4%
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia 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 ≥ 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, prowadzonym w grupach równoległych badaniu równoważności ARIA (ING117172), 499 dorosłych kobiet zakażonych HIV, które nie otrzymały 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 lub do grupy otrzymującej atazanawir w dawce 300 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg oraz fumaranem dizoproksylu tenofowiru i emtrycytabiną w dawce odpowiednio 300 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)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Dane demograficzne		
Mediana wieku (lata)	37	37
Kobiety	100%	100%
Rasa inna niż biała	54%	57%
WZW typu B i (lub) C	6%	9%
Klasa C wg CDC	4%	4%
Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 48.		
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.

STRIIVING (201147) to trwające 48 tygodni, randomizowane, otwarte, kontrolowane za pomocą aktywnego leku, wieloośrodkowe 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 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
Odpowiedź wirusologiczna	85%	88%	83%	92%
Niepowodzenie wirusologiczne	1%	1%	<1%	1%
<u>Przyczyny</u>				
Dane w oknie czasowym nie były poniżej progu	1%	1%	<1%	1%
Brak danych wirusologicznych	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 = abacawir/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, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy I/II (P1093/ING112578) oceniano parametry farmakokinetyczne, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność dolutegrawiru w schematach leczenia skojarzonego u niemowląt, dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV-1.

Po 24 tygodniach u 16 z 23 (69%) nastolatków (w wieku od 12 do 17 lat) leczonych dolutegrawirem podawanym raz na dobę (35 mg; n=4; 50 mg; n=19) w skojarzeniu z podstawowym schematem zoptymalizowanym (OBR) osiągnięto poziom wirerii <50 kopii/ml.

U 20 z 23 dzieci i młodzieży (87%) wystąpiło zmniejszenie o >1 log₁₀ kopii/ml początkowego miana HIV-1 RNA lub miano HIV-1 RNA wynosiło <400 kopii/ml w tygodniu 24. U czterech pacjentów wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, a u żadnego z nich nie występowała oporność na INI w chwili wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano, że tabletki Triumeq jest biorównoważna podawanym oddzielnie - tabletki zawierającej sam dolutegrawir i tabletki zawierającej 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). W podgrupie pacjentów uczestniczących w tym badaniu (n=12) oceniano wpływ posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu na tabletkę Triumeq. Wartości C_{max} i AUC dolutegrawiru w osoczu po podaniu produktu Triumeq z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu były odpowiednio o 37% i 48% większe niż po podaniu produktu Triumeq na czczo. Zmian tych nie uznano za istotne klinicznie (patrz „Wchłanianie”). Wpływ pokarmu na ekspozycję osoczną na abakawir i lamiwudynę po podaniu produktu Triumeq z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu był bardzo podobny do wpływu pokarmu zaobserwowanego wcześniej w przypadku produktu FDC zawierającego ABC/3TC. Wyniki te wskazują, że produkt Triumeq można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

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 raz na dobę, parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym (średnia geometryczna [%CV]) na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej były następujące: AUC₍₀₋₂₄₎ = 53,6 (27) µg.h/ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml i C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg abakawiru średnia (CV) wartość C_{max} wynosi 4,26 µg/ml (28%), a średnia (CV) wartość AUC_∞ wynosi 11,95 µg.h/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 µg/ml (26%), a średnia (CV) wartość AUC₂₄ wynosi 8,87 µg.h/ml (21%).

Wartości C_{max} i AUC dolutegrawiru w osoczu po podaniu produktu Triumeq z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu były odpowiednio o 37% i 48% większe niż po podaniu tego produktu 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 można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od 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 farmakokinetkę 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 µg/ml lub 0,26 µM, 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.

Biotransformacja

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; niezmieniona substancja czynna jest wydalana z moczem w niewielkim stopniu (<1% dawki). Pięćdziesiąt trzy procent całkowitej dawki doustnej jest wydalone w postaci niezmienionej 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 wydalone 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 wydalone w postaci niezmienionej 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 niezmienionej 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, urydynodifosfoglukuronylotransferazy (UGT) 1A1 lub (UGT) 2B7 i białek transportujących Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, 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.

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 wydane z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru. Pozostała część jest wydalana z kałem.

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 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 <50 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 $\log_{10}$ 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 w porównaniu do okresu półtrwania lamiwudyny w osoczu wynoszącego 5–7 godzin, co potwierdza możliwość podawania ABC i 3TC raz na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

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 lekkimi 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 lekkimi 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.

Wydalanie nerkowe niezmienionej substancji czynnej stanowi mało znaczącą drogę eliminacji dolutegrawiru. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki dolutegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} < 30$ 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 wydalone 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 klirensiem kreatyniny < 50 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

Ocena farmakokinetyki dolutegrawiru u 10 nastolatków (w wieku od 12 do 17 lat) zakażonych HIV-1, którzy otrzymywali już wcześniej leczenie przeciwtretowirusowe, wykazała, że dolutegrawir w dawce 50 mg raz na dobę zapewniał ekspozycję na lek porównywalną z obserwowaną u osób dorosłych, które otrzymywały dolutegrawir w dawce 50 mg raz na dobę.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące nastolatków otrzymujących dawki dobowe 600 mg abakawiru i 300 mg lamiwudyny. Parametry farmakokinetyczne są porównywalne do tych, które odnotowano u osób dorosłych.

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 wydalenie 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

Dolutedgrawir 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 dolutedgrawiru, abakawiru i lamiwudyny. Nie wykazano działań rakotwórczych dolutedgrawiru 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 dolutedgrawiru 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 dolutedgrawiru 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/m² 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/m² 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 nieznane. 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

Opadry II Purple 85F90057, zawierająca:

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 powlekanyymi zawiera środek pochłaniający wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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: 2 września 2014

**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>.