

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg)

Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně.

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

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

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

Dispergovatelné tablety

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

Vynechaná dávka

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

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

Způsob podání

Perorální podání

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce (viz také bod 4.8)

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

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

Proto je nutno vždy dodržet následující:

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

Klinický popis HSR

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

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

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

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

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

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

Porucha funkce jater

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

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

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C

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

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

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

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

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

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

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

Kardiovaskulární příhody

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

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

Osteonekróza

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

Oportunní infekce

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

Podávání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin

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

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

Léková rezistence

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

Lékové interakce

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

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

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

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

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

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu

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

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

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

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

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

Vliv dolutegraviru, abakaviru a lamivudinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

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

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

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

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

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

Tabulka interakcí

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

Tabulka 1 Lékové interakce

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence jsou nedostatečné.

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

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

Mitochondriální dysfunkce

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

Kojení

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

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

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

Nežádoucí účinky v tabulce

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

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

Hypersenzitivita k dolutegraviru

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

Hypersenzitivita k abakaviru

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

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

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

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

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

Metabolické parametry

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

Osteonekróza

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

Změny v laboratorních vyšetřeních

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

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

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

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

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

Pediatrická populace

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Antivirová aktivita in vitro

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

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

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

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

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

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

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

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

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

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

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

Účinky lidského séra

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

Rezistence

Rezistence in vitro: (dolutegravir)

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

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

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

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

Rezistence in vivo: (dolutegravir)

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

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

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

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

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

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

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

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

Účinky na EKG

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Farmakokinetické vlastnosti dolutegraviru, lamivudinu a abakaviru jsou popsány dále.

Absorpce

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

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

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

Distribuce

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

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

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

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

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

Biotransformace

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

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

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

Lékové interakce

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

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

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

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

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

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

Lamivudin nebyl významně metabolizován enzymy CYP.

Eliminace

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

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

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

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

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

Intracelulární farmakokinetika

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

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

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

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

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

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

Starší osoby

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivé přípravky

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

Pohlaví

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

Rasa

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

Současná infekce hepatitidou B nebo C

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Mutagenita a kancerogenita

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

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

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

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

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

Toxicita po opakovaném podávání

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

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

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

Reprodukční toxikologie

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)

Mikrokrytalická celulóza

Povidon (K 29-32)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý

Makrogol

Mastek

Černý oxid železitý

Červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet a vysoušedlo.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

31.10.2024

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