

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trіumeq 50 mg/600 mg/300 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg долутегравир (dolutegravir) (като натриева сол), 600 mg абакавир (abacavir) (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин (lamivudine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Лилави, двойноизпъкнали, филмирани, елипсоидни таблетки с приблизителни размери 22 x 11 mm, с означение “572 Tr” от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Trіumeq е показан за лечение на инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) възрастни и юноши над 12 години с телесно тегло най-малко 40 kg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B\*5701 алел на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход, преди започване на лечение с лекарствени продукти, съдържащи абакавир (вж. точка 4.4). Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че са носители на HLA-B\*5701 алел.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

#### Дозировка

*Възрастни и юноши (с телесно тегло най-малко 40 kg)*

Препоръчителната доза Trіumeq при възрастни и юноши е една таблетка веднъж дневно.

Trіumeq не трябва да се прилага при възрастни или юноши с телесно тегло под 40 kg, тъй като таблетката е с фиксирана доза, която не може да бъде намалена.

Trіumeq е таблетка с фиксирана доза и не трябва да се назначава при пациенти, които се нуждаят от коригиране на дозата. Налични са отделни лекарства, съдържащи долутегравир, абакавир или ламивудин, в случаите, когато се налага прекъсване на лечението или коригиране на дозата на едно от активните вещества. В тези случаи, лекарят трябва да се консултира с продуктовата информация на тези лекарствени продукти.

### *Пропуснати дози*

Ако пациентът пропусне доза Trіumeq, той трябва да приеме Trіumeq колкото е възможно по-бързо, освен ако следващата доза не трябва да се приеме в рамките на 4 часа. Ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на 4 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи обичайната схема на приложение.

### *Старческа възраст*

Има ограничени налични данни за приложението на долутегравир, абакавир и ламивудин при пациенти на възраст на и над 65 години. Няма данни, че при пациенти в старческа възраст се налага приложение на различна доза в сравнение с по-младите възрастни пациенти (вж. точка 5.2). Препоръчва се особено внимание при тази възрастова група поради промени, свързани с възрастта, като намаляване на бъбречната функция и промяна на хематологичните показатели.

### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва приложение на Trіumeq при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Няма клинични данни при пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен, затова не се препоръчва приложение на Trіumeq, освен при доказана необходимост. При пациенти с чернодробно увреждане в лека степен (Child-Pugh score 5-6) е необходимо внимателно проследяване, включително проследяване на плазмените нива на абакавир, ако е възможно (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Педиатрична популация*

Не е установена безопасността и ефикасността на Trіumeq при деца на възраст под 12 години. Липсват данни.

### Начин на приложение

#### Перорално приложение

Trіumeq може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към долутегравир, абакавир или ламивудин, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Вижте точки 4.4 и 4.8.

Едновременно приложение с дофетилид (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Предаване на HIV

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

#### Реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8)

Абакавир и долутегравир се свързват с риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8) и имат някои общи признаци, като треска и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Невъзможно е да се установи клинично дали дадена реакция на

свръхчувствителност с Triumeq е причинена от абакавир или от долутегравир. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност по-често при абакавир, като някои от тях са били животозастрашаващи и в редки случаи с летален изход, при неправилно поведение. Рискът за поява на реакции на свръхчувствителност към абакавир е голям при пациенти, чийто тест за HLA-B\*5701 алел е положителен. Докладвани са, с по-ниска честота, реакции на свръхчувствителност към абакавир при пациенти, които не са носители на този алел.

По тази причина, винаги трябва да се спазва следното:

- Преди започване на терапия HLA-B\*5701 статусът винаги трябва да се документа.
- Никога не трябва да се започва лечение с Triumeq при пациенти с положителен HLA-B\*5701 статус, както и при пациенти с отрицателен HLA-B\*5701 статус, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност при предшестващо лечение с абакавир.
- Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, **Triumeq трябва да се спре без отлагане**, дори при отсъствие на HLA-B\*5701 алел. Забавянето на спирането на лечението с Triumeq, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща реакция. Трябва да се проследява клиничното състояние, включително нивата на чернодробните аминотрансферази и билирубина.
- След спиране на лечението с Triumeq поради подозирана реакция на свръхчувствителност, **никога не трябва да се започва отново лечение с Triumeq или с друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир или долутегравир.**
- Повторно започване на лечението с лекарства, съдържащи абакавир след подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир може да доведе до бързо възвръщане на симптомите в рамките на часове. Това повторение обикновено е по-тежко от първоначалната проява и може да включва животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане и смърт.
- С оглед да се избегне повторното започване на лечение с абакавир и долутегравир, пациентите, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност трябва да бъдат инструктирани да изхвърлят останалите им количества от Triumeq таблетки.

#### Клинично описание на реакциите на свръхчувствителност

Докладвани са реакции на свръхчувствителност при <1% от пациентите, лекувани с долутегравир в клинични проучвания. Тези реакции се характеризират с обрив, конституционални симптоми и, понякога, органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции.

Реакциите на свръхчувствителност към абакавир са добре охарактеризирани по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговото проследяване. Симптомите обикновено се появяват през първите шест седмици (медиана на времето на поява на заболяването 11 дни) след започване на лечението с абакавир, **въпреки че тези реакции могат да настъпят по всяко време след започване на терапията.**

Почти всички реакции на свръхчувствителност към абакавир включват треска и/или обрив. Други признаци и симптоми, които са наблюдавани като част от реакцията на свръхчувствителност към абакавир са описани подробно в точка 4.8 (Описание на избрани нежелани реакции), включително дихателни и стомашно-чревни симптоми. Важно е, че тези симптоми **могат да доведат до объркване на диагнозата на реакциите на свръхчувствителност с респираторно заболяване (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит.** Симптомите, свързани с тази реакция на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията и **могат да бъдат животозастрашаващи.** Тези симптоми обикновено се преустановяват след прекъсване на лечението с абакавир.

Пациенти, които са спрели лечението с абакавир поради причини, различни от симптоми на реакция на свръхчувствителност, рядко са имали животозастрашаващи реакции в рамките на часове след повторно започване на терапията с абакавир (вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции). Повторното започване на лечението с абакавир при тези пациенти трябва да се осъществи в условия, където е налична медицинска помощ.

### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

### Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Trіumeq не са установени при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания. Trіumeq не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациентите със съществуваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и те трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

### Пациенти с хроничен хепатит В или С

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, трябва да се има предвид и съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Trіumeq съдържа ламивудин, който е активен срещу хепатит В. Абакавир и долутегравир нямат такава активност. Обикновено монотерапия с ламивудин не се смята за достатъчно лечение при хепатит В, тъй като рискът от развитие на резистентност при хепатит В е голям. Ако Trіumeq се използва при пациенти, които са коинфектирани с хепатит В, обикновено е необходимо допълнително антивирусно средство. Трябва да се направи справка със съответните ръководства за лечение.

Ако приемът на Trіumeq се прекъсне при пациенти, коинфектирани с хепатит В вирус, се препоръчва периодично проследяване на функционалните чернодробни тестове и на маркерите за HBV репликация, тъй като спирането на приема на ламивудин може да доведе до силна екзацербация на хепатита.

### Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност в момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични заболявания или влошаване на симптомите. Типично е такива реакции да се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и

пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана РСР). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); съобщаваното време до началото им обаче варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

При някои пациенти, с коинфекция с хепатит В и/или С, при започване на терапия с долутегравир е наблюдавано повишаване на химичните чернодробни показатели във връзка със синдрома на имунна реактивация. Препоръчва се проследяване на чернодробните биохимични показатели при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С (вж. „Пациенти с хроничен хепатит В или С” по-горе в тази точка и точка 4.8).

#### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези реакции често са били преходни. Има редки съобщения за някои неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

#### Миокарден инфаркт

Обсервационни проучвания показват връзка между миокарден инфаркт и употребата на абакавир. Изследваните са главно пациенти, приемали антиретровирусна терапия. Данните от клиничните изпитвания показват ограничен брой миокардни инфаркти и не могат да изключат малко увеличение на риска. Общо съществуващите данни от наблюдавани кохорти и от рандомизирани изпитвания показват известна непоследователност, поради което не могат нито да потвърдят, нито да отхвърлят причинно-следствената връзка между лечението с абакавир и риска от миокарден инфаркт. Досега няма установен биологичен механизъм, който да обяснява потенциалното увеличение на риска. Когато се предписва Triumeq, трябва да се предприемат действия за минимизиране на всички рискови фактори, които могат да се променят (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

#### Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ, въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, бисфосфонати, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

#### Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че приемът на Triumeq или други антиретровирусни продукти не води до излекуване на HIV инфекцията и че те могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова, пациентите трябва да останат под

редовно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на асоциираните с HIV инфекцията заболявания.

#### Лекарствена резистентност

Употребата на Tgimeq не се препоръчва при пациенти с резистентност към интегразни инхибитори, тъй като препоръчителната доза на долутегравири е 50 mg два пъти дневно за пациенти с резистентност към интегразни инхибитори.

#### Лекарствени взаимодействия

Тъй като препоръчителната доза долутегравири е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с етравирин (без „усилени” протеазни инхибитори), ефавиренц, невирапин, рифампицин, типранавир/ритонавир, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и жълт кантарион, употребата на Tgimeq не се препоръчва при пациенти, приемащи тези лекарства, (вж. точка 4.5).

Tgimeq не трябва да се прилага едновременно с поливалентни катион-съдържащи антиациди. Препоръчва се Tgimeq да се прилага 2 часа преди или 6 часа след тези средства (вж. точка 4.5).

Препоръчва се Tgimeq да се прилага 2 часа преди или 6 часа след прием на хранителни добавки, съдържащи калций или желязо (вж. точка 4.5).

Долутегравири повишава концентрациите на метформин. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременното приложение на долутегравири с метформин, за поддържане на гликемичния контрол (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е от значение да се проследява бъбречната функция при съпътстващо лечение с долутегравири. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (стадий 3а, креатининов клирънс [CrCl] 45–59 ml/min) и се препоръчва повишено внимание. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

Не се препоръчва комбинацията от ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.5).

Tgimeq не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи долутегравири, абакавир, ламивудин или емтрицитабин.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Tgimeq съдържа долутегравири, абакавир и ламивудин, затова установените за тях индивидуални взаимодействия, се отнасят и за Tgimeq. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия между долутегравири, абакавир и ламивудин.

#### Ефект на други средства върху фармакокинетиката на долутегравири, абакавир и ламивудин

Долутегравири се елиминира главно чрез метаболизъм от уридин дифосфат глюкуронил трансфераза (UGT) 1A1. Долутегравири, също така, е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Едновременното приложение на Tgimeq с други лекарства, които инхибират UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp, следователно може да повиши плазмената концентрация на долутегравири. Лекарства, които индуцират тези ензими или транспортери, могат да намалят плазмените концентрации на долутегравири и да намалят терапевтичния ефект на долутегравири (вж. Таблица 1).

Абсорбцията на долутегравири се намалява от някои антиацидни средства (вж. Таблица 1).

Абакавир се метаболизира от UGT (UGT2B7) и алкохол дехидрогеназата; едновременното приложение на индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин и фенитоин) или инхибитори (напр. валпроева киселина) на UGT ензими или на средства, които се елиминират чрез алкохол дехидрогеназата може да повлияе експозицията на абакавир.

Ламивудин се елиминира чрез бъбреците. Активната бъбречна секреция на ламивудин в урината се медуира чрез транспортера на органични катиони (organic cation transporter, OCT) OCT 2 и мултилекарствените и токсин-екструдирани транспортери (multidrug and toxin extrusion transporters, MATE1 и MATE2-K). Показано е обаче, че триметоприм (инхибитор на тези лекарствени транспортери) повишава плазмените концентрации на ламивудин; полученото повишаване не е от клинично значение (вж. Таблица 1). Долутегравир е OCT2 и MATE1 инхибитор, все пак, въз основа на анализ от кръстосано проучване, концентрациите на ламивудин са подобни със или без едновременно приложение с долутегравир, което показва, че долутегравир няма ефект върху експозицията на ламивудин *in vivo*. Ламивудин е също субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OCT1. Тъй като елиминирането чрез черния дроб има малка роля при клирънса на ламивудин, лекарствени взаимодействия, дължащи се на инхибиране на OCT1, е малко вероятно да са от клинично значение.

Въпреки че абакавир и ламивудин са субстрати на BCRP и P-gp *in vitro*, поради високата абсолютна бионаличност на абакавир и ламивудин (вж. точка 5.2), е малко вероятно инхибиторите на тези ефлуксни транспортери да доведат до клинично значимо влияние върху концентрациите на абакавир или ламивудин.

#### Ефект на долутегравир, абакавир и ламивудин върху фармакокинетиката на други средства

*In vivo* долутегравир няма ефект върху мидазолам, тестов субстрат на CYP3A4. Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на някой основен ензим или транспортер като CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (за повече информация вижте точка 5.2).

*In vitro* долутегравир инхибира бъбречните транспортери OCT2 и MATE1. *In vivo* е наблюдавано намаление на креатининовия клирънс с 10-14% (секреторната фракция е зависима от транспорта с OCT2 и MATE-1). *In vivo* долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, чиято екскреция е зависима от OCT2 или MATE-1 (напр. дофетилид, метформин) (вж. Таблица 1 и точка 4.3).

*In vitro* долутегравир инхибира бъбречните ъптейк транспортери на органични аниони (organic anion transporters, OAT)1 и OAT3. Въз основа на липсата на ефект върху *in vivo* фармакокинетиката на OAT субстрата тенофовир, *in vivo* инхибиране на OAT1 е малко вероятно. Не е проучено инхибирането на OAT3 *in vivo*. Долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OAT3.

*In vitro* абакавир е инхибитор на MATE1; клиничните последствия от това не са известни.

*In vitro* ламивудин е инхибитор на OCT1 и OCT2; клиничните последствия от това не са известни.

Установените и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изброени в Таблица 1.

#### Таблица на лекарствените взаимодействия

Взаимодействията между долутегравир, абакавир, ламивудин и едновременно приложени лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 (повишаването е означено с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна с “↔”, площта под кривата концентрация-време с “AUC”, максималната наблюдавана концентрация с “C<sub>max</sub>”). Таблицата не се счита за изчерпателна, но представя



проучваните класове.

Таблица 1: Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременното приложение
<b>Антиретровирусни лекарствени продукти</b>		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Етравирин без „усилени” протеазни инхибитори / Долутеграви	Долутеграви ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>t</sub> ↓ 88%  Етравирин ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Етравирин без „усилени” протеазни инхибитори намалява плазмената концентрация на долутеграви. Тъй като препоръчителната доза долутеграви е 50 mg два пъти дневно при пациенти, приемащи етравирин без „усилени” протеазни инхибитори, Triumeq не се препоръчва при пациенти, приемащи етравирин без едновременно приложение с атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир (вж. по-надолу в таблицата).
Лопинавир+ритонавир+ етравирин/ Долутеграви	Долутеграви ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>t</sub> ↑ 28%  Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Дарунавир+ритонавир+ етравирин/ Долутеграви	Долутеграви ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>t</sub> ↓ 36%  Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ефавиренц/Долутеграви	Долутеграви ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>t</sub> ↓ 75%  Ефавиренц ↔ (исторически контроли) (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Тъй като при едновременно приложение с ефавиренц дозата на долутеграви е 50 mg два пъти дневно, едновременното приложение на ефавиренц с Triumeq не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Невирапин/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се намаляване на експозицията, подобно на това, наблюдавано при ефавиренц, поради индукция)	Едновременното приложение с невирапин може да намали плазмената концентрация на долутегравир поради ензимна индукция и не е проучвано. Ефектът на невирапин върху експозицията на долутегравир вероятно е подобен или по-слаб от този на ефавиренц. Тъй като при едновременно приложение с невирапин дозата на долутегравир е 50 mg два пъти дневно, едновременното приложение на невирапин с Trіumeq не се препоръчва.
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>t</sub> ↑ 22% Рилпивирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Тенофовир  (Емтрицитабин, диданозин, ставудин, зидовудин)	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>t</sub> ↓ 8% Тенофовир ↔  Взаимодействието не е проучено	Не е необходимо коригиране на дозата, когато Trіumeq се комбинира с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.  Trіumeq не се препоръчва за приложение в комбинация с продукти, съдържащи емтрицитабин, тъй като ламивудин (в Trіumeq) и емтрицитабин са цитидинови аналози (т.е. риск за вълтреклетъчни взаимодействия, (вж. точка 4.4))
<i>Протеазни инхибитори</i>		
Атазанавир/Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>t</sub> ↑ 180%  Атазанавир ↔ (исторически контроли) (инхибиране на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Атазанавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>t</sub> ↑ 121%  Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.

Типранавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  Типранавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Тъй като при едновременно приложение с типранавир/ритонавир препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно, едновременното приложение на типранавир/ритонавир с Triumeq не се препоръчва.
Фозампренавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  Фозампренавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Във фаза III проучвания фозампренавир/ритонавир намалява концентрацията на долутегравир, но въз основа на ограничени данни, не води до понижена ефикасност. Не е необходимо коригиране на дозата.
Нелфинавир/Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучено)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Лопинавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Лопинавир+ритонавир/ Абакавир	Абакавир AUC ↓ 32%	
Дарунавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Други антивирусни средства</b>		
Телапревир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 19% C <sub>τ</sub> ↑ 37%  Телапревир ↔ (исторически контроли) (инхибиране на ензима CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 8%  Боцепревир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.

	(исторически контроли)	
Даклатасвир/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>t</sub> ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не променя плазмената концентрация на долутегравир в клинично значима степен. Долутегравир не променя плазмената концентрация на даклатасвир. Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Антиинфекционни продукти</b>		
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Абакавир	Взаимодействието не е проучено.	Не е необходимо коригиране на дозата на Trimeq, освен ако пациентът има бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 mg/800 mg веднъж дневно за 5 дни/300 mg единична доза)	Ламивудин: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Триметоприм: AUC ↔  Сулфаметоксазол: AUC ↔  (инхибиране на транспортера на органични катиони)	
<b>Противогъбични средства</b>		
Рифампицин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>t</sub> ↓ 72% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Тъй като при едновременно приложение с рифампицин дозата на долутегравир е 50 mg два пъти дневно, едновременното приложение на рифампицин с Trimeq не се препоръчва.
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>t</sub> ↓ 30% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Антиконвулсанти</b>		
Карбамазепин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>t</sub> ↓ 73%	Тъй като препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с карбамазепин, комбинация с фиксирани дози DTG/ABC/3TC не се препоръчва при пациенти, приемащи карбамазепин.
Фенобарбитал/Долутегравир Фенитоин/Долутегравир Окскарбазепин/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучвано, очаква се понижаване поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с	Тъй като препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с тези метаболитни индуктори, комбинация с фиксирани дози DTG/ABC/3TC не се препоръчва при пациенти, приемащи тези метаболитни индуктори.

карбамазепин)		
<b>Антихистамини (Антагонисти на H2 хистаминовите рецептори)</b>		
Ранитидин	Взаимодействието не е проучено.  Няма вероятност за клинично значимо взаимодействие.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Симетидин	Взаимодействието не е проучено.  Няма вероятност за клинично значимо взаимодействие.	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Цитотоксични средства</b>		
Кладрибин/Ламивудин	Взаимодействието не е проучено.  <i>In vitro</i> ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин, което води до възможен риск от загуба на ефикасност на кладрибин при комбинирани в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин.	Не се препоръчва едновременно приложение на Trimeq и кладрибин (вж. точка 4.4).
<b>Опиоиди</b>		
Метадон/Абакавир (40 до 90 mg веднъж дневно за 14 дни/600 mg еднократна доза, последвана от 600 mg два пъти дневно за 14 дни)	Абакавир: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Метадон: CL/F ↑22%	При по-голяма част от пациентите вероятно не е необходимо коригиране на дозата на метадон; понякога може да се наложи обратно титриране на дозата на метадона.
<b>Ретиноиди</b>		
Ретиноидни съединения (напр. Изотретиноин)	Взаимодействието не е проучено.  Възможно е взаимодействие, поради общия път на елиминиране чрез алкохол дехидрогеназа (съставката абакавир).	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.

<b>Други</b>		
<i>Алкохол</i>		
Етанол/Долутегравир Етанол/Ламивудин	Взаимодействието не е проучено (инхибиране на алкохол дехидрогеназата)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Етанол/Абакавир (0,7 g/kg еднократна доза/ 600 mg еднократна доза)	Абакавир: AUC ↑ 41% Етанол: AUC ↔	
<i>Сорбитол</i>		
Разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Когато е възможно трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Trіumeq с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато продължително едновременно приложение не може да се избегне, трябва да се обмисли по-често проследяване на вирусния товар на HIV-1.
<i>Антиаритмични средства</i>		
Дофетилид/Долутегравир	Дофетилид ↑ (Не е проучвано, потенциално увеличение чрез инхибиране на транспортера OCT2)	Едновременното приложение на Trіumeq с дофетилид е противопоказано поради възможна животозастрашаваща токсичност, причинена от висока концентрация на дофетилид (вж. точка 4.3).
<i>Антиациди и хранителни добавки</i>		
Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Антиациди, съдържащи магнезий/алуминий, трябва да се приемат по различно време от приложението на Trіumeq (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи калций/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо или мултивитамици трябва да се приемат по различно време от приложението на Trіumeq (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи желязо/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Комплексно свързване с поливалентни йони)	
Мултивитамици/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35%	

	C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Кортикостероиди</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Антидиабетни средства</i>		
Метформин/Долутегравир	Метформин ↑ Долутегравир ↔ При едновременно приложение с долутегравир 50 mg веднъж дневно: Метформин AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% При едновременно приложение с долутегравир 50 mg два пъти дневно: Метформин AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	За да се поддържа гликемичен контрол, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и спиране на едновременно приложение на долутегравир с метформин. При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен, трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при едновременно приложение с долутегравир, заради повишения риск от лактатна ацидоза при тези пациенти, поради повишената концентрация на метформин (точка 4.4).
<i>Растителни лекарствени продукти</i>		
Жълт кантарион/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се понижение, поради индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин)	Тъй като препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с жълт кантарион, комбинация с фиксирани дози DTG/ABC/3TC не се препоръчва.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол (ЕЕ) и Норгестромин (NGMN)/Долутегравир	Ефект на долутегравир: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Ефект на долутегравир: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Долутегравир няма фармакодинамичен ефект върху лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона. Не е необходимо коригиране на дозата на пероралните контрацептиви при едновременно приложение с Triumeq.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Като общо правило, когато се взема решение за употреба на антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни жени и съответно за намаляване на риска от

вертикална трансмисия на HIV на новороденото, трябва да се имат предвид данните при животни, както и клиничния опит при бременни жени.

Липсват данни от употребата на Trіumeq по време на бременност.

Има ограничени данни от употребата на долутегравири при бременни жени. Не е известен ефектът на долутегравири върху бременността при хора. Неоглямо количество данни при бременни жени, приемащи отделните активни вещества абакавир и ламивудин в комбинация, не показват малформативна токсичност (повече от 400 случая на експозиция през първия триместър). Относно ламивудин, голямо количество данни (повече от 3 000 случая на експозиция през първия триместър) не показват малформативна токсичност. Неоглямо количество данни (повече от 600 случая през първия триместър) не показват малформативна токсичност за абакавир.

Проучванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че долутегравири преминава през плацентата. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Абакавир и ламивудин могат да инхибират клетъчната ДНК репликация, като абакавир показва карциногенност при животински модели (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези открития не е известна.

Trіumeq трябва да се използва по време на бременност само ако очакваните ползи оправдават потенциалния риск за фетуса.

При пациентки с коинфекция с хепатит В, лекувани с ламивудин-съдържащ лекарствен продукт като Trіumeq, и последваща бременност, трябва да се има предвид възможността за рецидив на хепатита при спиране на приема на ламивудин.

#### *Митохондриална дисфункция*

В изследванията *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни новородени, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

#### Кърмене

Не е известно дали долутегравири се екскретират в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на долутегравири в млякото. При плъхове с лактация, на които е приложена единична перорална доза от 50 mg/kg на 10-тия ден след раждането, е установено наличие на долутегравири в млякото в концентрации, обикновено по-високи от тези в кръвта.

Абакавир и неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове с лактация. Абакавир също така се екскретират в кърмата.

Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на абакавир и ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравири, абакавир или ламивудин върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на долутегравири,



абакавир или ламивудин върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с долутегравир са съобщавани случаи на замайване. При оценка на способността за шофиране или работа с машини трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на Tgimeq.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Клиничните данни за безопасност с Tgimeq са ограничени. Най-често докладваните нежелани реакции, които се считат, че е възможно или е вероятно да бъдат свързани с долутегравир и абакавир/ламивудин [сборни данни от 679 пациенти, които не са приемали антиретровирусни лекарства и които са приемали тази комбинация във Фаза IIb до IIIb клинични проучвания, вж. точка 5.1], са гадене (12%), безсъние (7%), замаяност (6%) и главоболие (6%).

Много от нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, настъпват често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, сънливост, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. По тази причина, пациенти с някои от тези симптоми трябва внимателно да се оценяват за наличие на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, при които свръхчувствителност към абакавир не може да бъде изключена. В такива случаи приемът на лекарствени продукти, съдържащи абакавир трябва да се преустанови напълно.

Най-тежката нежелана реакция, възможно свързана с лечението с долутегравир и абакавир/ламивудин, наблюдавана при отделни пациенти, е реакция на свръхчувствителност, която включва обрив и тежки чернодробни ефекти (вж. точка 4.4 и Описание на избрани нежелани реакции в тази точка).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които поне се считат за възможно свързани с лечението с активните вещества, съдържащи се в Tgimeq от клинично проучване и от постмаркетингов опит, са изброени в Таблица 2 по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ), много редки ( $<1/10\ 000$ ).

Нежеланите реакции, наблюдавани при комбинацията от долутегравир + абакавир/ламивудин в анализ на сборни данни от Фаза IIb до Фаза IIIb клинични проучвания са в повечето случаи в съответствие с профила на нежелани реакции за отделните съставки долутегравир, абакавир и ламивудин.

Няма разлика между комбинацията и отделните съставки в тежестта за всяка от наблюдаваните нежелани реакции.

Таблица 2: Таблично обобщение на нежеланите реакции, свързани с комбинацията от долутегравир + абакавир/ламивудин в анализ на сборни данни от: Фаза IIb до Фаза IIIb клинични проучвания; и нежелани реакции от лечението с долутегравир, абакавир и ламивудин от клинични проучвания и постмаркетингов опит, при употреба с други антиретровирусни средства

<b>Честота</b>	<b>Нежелана реакция</b>
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	
Нечести:	Неутропения <sup>1</sup> , анемия <sup>1</sup> , тромбоцитопения <sup>1</sup>
Много редки:	аплазия на червените кръвни клетки <sup>1</sup>
<i>Нарушения на имунната система:</i>	
Чести:	свръхчувствителност (вж. точка 4.4)
Нечести:	синдром на имунна реактивация (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Чести:	анорексия <sup>1</sup>
Нечести:	хипертриглицеридемия, хипергликемия
Много редки:	лактатна ацидоза <sup>1</sup>
<i>Психични нарушения:</i>	
Много чести:	безсъние
Чести:	необичайни сънища, депресия, тревожност <sup>1</sup> , кошмари през нощта, смущения в съня
Нечести	суицидни мисли или опит за самоубийство (особено при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване)
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	главоболие
Чести:	световъртеж, сънливост, летаргия <sup>1</sup>
Много редки:	периферна невропатия <sup>1</sup> , парестезия <sup>1</sup>
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	
Чести:	кашлица <sup>1</sup> , симптоми от страна на носа <sup>1</sup>
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	гадене, диария
Чести:	повръщане, флатуленция, коремна болка, болка в горната коремна област, подуване на корема, коремен дискомфорт, гастро-езофагеална рефлуксна болест, диспепсия
Редки:	панкреатит <sup>1</sup>
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Нечести:	хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	обрив, сърбеж, алопеция <sup>1</sup>
Много редки:	мултиформен еритем <sup>1</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>1</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>1</sup>
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	артралгия <sup>1,2</sup> , мускулни нарушения <sup>1</sup> (включително

	миалгия <sup>2)</sup>
Редки:	рабдомиолиза <sup>1</sup>
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	умора
Чести:	астения, повишена температура <sup>1</sup> , неразположение <sup>1</sup>
<i>Изследвания:</i>	
Чести:	повишаване на нивата на креатин фосфокиназата, повишаване на нивата на АЛАТ/АСАТ
Редки:	повишаване на нивата на амилазата <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Тази нежелана реакция не е установена в клинични проучвания Фаза 3 с Trіumeq (долутегравир + абакавир/ламивудин) или долутегравир, а в клинични проучвания или от постмаркетингов опит с долутегравир, абакавир или ламивудин при употреба с други антиретровирусни средства. <sup>2</sup> Тази нежелана реакция не е установена в клинични проучвания Фаза 3 нито с Trіumeq (долутегравир + абакавир/ламивудин), нито с долутегравир, а от постмаркетингов опит с долутегравир при употреба с други антиретровирусни средства. Използвана е най-високата категория честота, наблюдавана според продуктовата информация на отделните съставки (т.е. ламивудин).	

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Реакции на свръхчувствителност*

Абакавир и долутегравир се свързват с риск от реакции на свръхчувствителност, които са наблюдавани по-често при абакавир. Реакцията на свръхчувствителност, наблюдавана за всеки от лекарствените продукти (описани по-долу) има някои общи признаци като повишена температура и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Времето до поява е обикновено 10-14 дни за реакции, свързани с абакавир и долутегравир, въпреки че реакциите към абакавир могат да настъпят по всяко време в хода на терапията. Лечението с Trіumeq трябва да се спре без отлагане ако реакцията на свръхчувствителност не може да се изключи поради клинични причини и терапията с Trіumeq или други продукти, съдържащи абакавир или долутегравир никога не трябва да се започва отново. Моля, имайте предвид точка 4.4 за повече подробности относно лечението на пациента в случай на подозирана реакция на свръхчувствителност към Trіumeq.

##### *Свръхчувствителност към долутегравир*

Симптомите включват обрив, конституционални симптоми и понякога органна дисфункция, включително тежки реакции от страна на черния дроб.

##### *Свръхчувствителност към абакавир*

Признаците и симптомите на реакцията на свръхчувствителност са изброени по-долу. Те са установени от клинични проучвания или постмаркетингово наблюдение. Реакциите, които са докладвани при най-малко 10% от пациентите с реакция на свръхчувствителност са с удебелен текст.

Почти всички пациенти, развиващи реакции на свръхчувствителност, като част от синдрома имат повишена температура и/или обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален), все пак реакции са настъпвали и без обрив или повишена температура. Други ключови симптоми включват стомашно-чревни, респираторни или конституционални симптоми като сънливост и неразположение.

Кожа	<b>Обрив</b> (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
Стомашно-чревен тракт	<b>Гадене, повръщане, диария, коремна болка</b> , язви в устата
Респираторен тракт	<b>Диспнея, кашлица</b> , възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
Разни	<b>Повишена температура, летаргия, неразположение</b> , оток, лимфаденопатия, хипотензия, конюнктивит, анафилаксия
Неврологични/Психиатрични	<b>Главоболие</b> , парестезия
Хематологични	Лимфопения
Черен дроб/панкреас	<b>Повишени стойности на чернодробните ензими</b> , хепатит, чернодробна недостатъчност
Мускуло-скелетни	<b>Миалгия</b> , рядко миозит, артралгия, повишени нива на креатин фосфокиназата
Урологични	Повишени нива на креатинин, бъбречна недостатъчност

Симптомите, свързани с реакцията на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията и може да са животозастрашаващи и в редки случаи са били фатални.

Възобновяване на лечението с абакавир след реакция на свръхчувствителност води до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява на реакция на свръхчувствителност, симптомите обикновено са по-тежко изяви от първоначалните и могат да включват животозастрашаваща хипотония и смърт. Подобни реакции са настъпвали рядко, след възобновяване на лечението с абакавир при пациенти, които са имали само един от ключовите симптоми на свръхчувствителност (вж. по-долу) преди спирането на лечението с абакавир; и в много редки случаи също са наблюдавани при пациенти, които са възобновили терапията без предхождащи симптоми на реакция на свръхчувствителност (т.е. пациенти, които в миналото са имали поносимост към абакавир).

#### *Метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

#### *Остеонекроза*

Съобщавани са случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

#### *Синдром на имунна реактивация*

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на КАРТ може да се появи възпалителна реакция в следствие на асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Промени в лабораторните биохимични показатели

Повишаване на серумния креатинин настъпва през първата седмица от лечението с долутегравир и стойностите остават стабилни за 96 седмици. В проучването SINGLE средната промяна от изходната стойност от 12,6  $\mu\text{mol/l}$  е наблюдавана след 96 седмици на лечение. Тези

промени не се смятат за клинично значими, тъй като не показват промяна в скоростта на гломерулна филтрация.

При лечение с долутегравир е докладвано асимптоматично повишаване на креатин фосфокиназата, основно свързано с физическо усилие.

#### Коинфекция с хепатит В или С

При проучвания Фаза III с долутегравир, пациентите с коинфекция с хепатит В и/или С са допуснати до включване, при положение че изходните стойности на чернодробните биохимични показатели не надвишават 5 пъти горната граница на нормата. Като цяло, профилът на безопасност при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, е сходен с този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или С, въпреки че честотата на патологични отклонения в АСАТ и АЛАТ е по-висока в подгрупата с коинфекция с хепатит В и/или С за всички групи на лечение.

#### Педиатрична популация

Липсват данни от клинични проучвания за ефектите на Trіumeq в педиатричната популация. Отделните съставки са проучвани при юноши (12 до 17 години).

Въз основа на ограничени налични данни за самостоятелно приложение на долутегравир в комбинация с други антиретровирусни средства за лечение на юноши (12 до 17 години), няма допълнителни видове нежелани реакции, освен тези, наблюдавани при възрастната популация.

Самостоятелните лекарствени форми на абакавир и ламивудин са изследвани поотделно и като двойна нуклеозидна подлежаща терапия, в комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с антиретровирусна терапия педиатрични пациенти, инфектирани с HIV (наличните данни за употребата на абакавир и ламивудин при кърмачета, по-малки от три месеца са ограничени). Няма допълнителни видове нежелани реакции, освен тези, характерни за възрастната популация.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 890 34 17  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Не са установени специфични симптоми или признаци след остро предозиране с долутегравир, абакавир или ламивудин, освен тези, изброени като нежелани реакции.

Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такъв. Няма специфично лечение при предозиране с Trіumeq. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо проследяване. Тъй като ламивудин е диализируем, може да се използва продължителна хемодиализа за лечение на предозиране, въпреки че това не е проучено. Не е известно дали абакавир може да се отстрани чрез перитонеална диализа или

чрез хемодиализа. Тъй като долутегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстрани в значима степен чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR13

#### Механизъм на действие

Долутегравир инхибира HIV-интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата при интегрирането на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), което е основно за цикъла на репликация на HIV.

Абакавир и ламивудин са мощни селективни инхибитори на HIV-1 и HIV-2. Абакавир и ламивудин се метаболизират последователно от вътреклетъчните кинази до съответните им 5'-трифосфати (ТФ), които са активните части с удължен вътреклетъчен полуживот, което подкрепя еднократно дневно дозиране (вж. точка 5.2). Ламивудин-ТФ (аналог за цитидин) и карбовир-ТФ (активната трифосфатна форма на абакавир, аналог за гуанозин) са субстрати и конкурентни инхибитори на обратната транскриптаза на HIV. Тяхното основно антивирусно действие е чрез включване на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до нейното прекъсване. Трифосфатите на абакавир и ламивудин проявяват значително по-слаб афинитет към ДНК полимеразите на клетката-гостоприемник.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Антивирусна активност in vitro*

Долутегравир, абакавир и ламивудин са показали, че инхибират репликацията на лабораторни щамове и клинични изолати на HIV в различни типове клетки, включително трансформирани Т-клетъчни линии, клетъчни линии на моноцити/макрофаги и първични култури от активирани мононуклеарни клетки от периферна кръв и моноцити/макрофаги. Необходимата концентрация на лекарството за повлияване на вирусната репликация с 50% (IC50- половината от максималната инхибиторна концентрация) е била различна в зависимост от типа вирус и от типа клетка гостоприемник.

IC50 за долутегравир при различни лабораторни щамове, при използване на мононуклеарни клетки от периферна кръв е 0,5 nM, а при използване на MT-4 клетки е в граници 0,7-2 nM. Сходни IC50 са наблюдавани за клинични изолати без никаква значима разлика между отделните подтипове. В панел от 24 HIV-1 изолата на монофилетични групи А, В, С, D, E, F и G и група О, средната стойност на IC50 е 0,2 nM (граници 0,02-2,14). Средната IC50 за 3 HIV-2 изолата е 0,18 nM (граници 0,09-0,61).

Средната IC50 стойност за абакавир срещу лабораторни щамове на HIV-1ПШВ и HIV-1НХВ2 е от 1,4 до 5,8 µM. Медианата или средните стойности на IC50 за ламивудин срещу лабораторни щамове на HIV-1 са в границите от 0,007 до 2,3 µM. Средната IC50 срещу лабораторни щамове на HIV-2 (LAV2 и ЕНО) е в границите от 1,57 до 7,5 µM за абакавир и от 0,16 до 0,51 µM за ламивудин.

Стойностите на IC50 на абакавир срещу HIV-1 група М подтипове (А-G) са в границите от 0,002 до 1,179 µM, срещу група О са от 0,022 до 1,21 µM, а срещу HIV-2 изолати са от 0,024 до 0,49 µM. В мононуклеарни клетки от периферна кръв стойностите на IC50 на ламивудин срещу

HIV-1 подтипове (A-G) са в границите от 0,001 до 0,170  $\mu\text{M}$ , срещу група O от 0,030 до 0,160  $\mu\text{M}$  и срещу HIV-2 изолати от 0,002 до 0,20  $\mu\text{M}$ .

HIV-1 изолати (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; и подтип C или CRF\_AC, n=13) от 37 нелекувани пациенти в Африка и Азия са били чувствителни на абакавир (промяна на IC50 <2,5 пъти) и ламивудин (промяна на IC50 <3,0 пъти), с изключение на два CRF02\_AG изолата с промяна от 2,9 и 3,4 пъти за абакавир. Изолати група O от пациенти, които не са лекувани с антиретровирусни средства, изследвани за активността на ламивудин, са били високо чувствителни.

Комбинацията на абакавир с ламивудин показва антивирусна активност при клетъчни култури срещу изолати, които не са подтип B и HIV-2 изолати, която е била еквивалентна на антивирусната активност срещу изолати подтип B.

#### *Антивирусна активност в комбинация с други антивирусни средства*

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с долутегравир и други проучвани антиретровирусни средства (ставудин, абакавир, ефавиренц, невирапин, лопинавир, ампренавир, енфувиртид, маравирик, адефовир и ралтегравир). В допълнение, рибавирин не показва забележим ефект върху активността на долутегравир.

Антивирусната активност на абакавир в клетъчна култура не се антагонизира в комбинация с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs) диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин или зидовудин, ненуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) невирапин или протеазния инхибитор (PI) ампренавир.

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

#### *Ефект на човешки серум*

В 100% човешки серум, средното изместване за долутегравир е 75 пъти, което води до коригирана стойност за протеините на IC90 0,064  $\mu\text{g/ml}$ . Проучвания *in vitro* относно свързването с плазмените протеини показват, че при терапевтични концентрации абакавир се свързва само в ниска до умерена степен (~49 %) с човешките плазмени протеини. Ламивудин проявява линейна фармакокинетика в терапевтичния дозов интервал и показва слабо свързване с плазмените протеини (по-малко от 36 %).

#### Резистентност

##### *Резистентност in vitro: (долутегравир)*

За проучване на развитието на резистентност *in vitro* е използван сериен пасаж. При използване на лабораторен щам HIV8 по време на пасаж за период от 112 дни, селектираните мутации се появяват бавно със субституции на позиции S153Y и F. Тези мутации не са селектирани при пациенти, лекувани с долутегравир в клинични проучвания. При използване на щам NL432 са селектирани мутации E92Q (3-кратна промяна) и G193E (3-кратна промяна). Тези мутации са селектирани при пациенти с предшестваща резистентност към ралтегравир, които след това са лекувани с долутегравир (описани като вторични мутации за долутегравир).

В допълнителни опити за селектиране с клинични изолати на подтип B, и при петте изолата е наблюдавана мутация R263K (след 20 седмици и след това). При изолати подтип C (n=2) и A/G (n=2) е селектирана интегразна субституция R263K в един изолат и G118R в два изолата. R263K е съобщена при двама отделни пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, но нелекувани с интегразни инхибитори, с подтип B и подтип C в клиничната програма, но без ефекти върху чувствителността към долутегравир *in vitro*. G118R намалява чувствителността към долутегравир при място-насочени мутантни форми (10-кратна промяна), но не е установена при пациенти, приемащи долутегравир в програмата фаза III.

Първични мутации за ралтегравир/елвитегравир (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/S, E92Q, T66I) не повлияват чувствителността към долутегравир *in vitro* като единични мутации. Когато мутации, определени като вторични мутации, свързани с интегразен инхибитор (за ралтегравир/елвитегравир) се включат към първични мутации (с изключение на Q148) в експерименти с място-насочени мутантни форми, чувствителността към долутегравир остава на същото или близко ниво до дивия тип. В случай на вируси с Q148 мутация, с нарастването на броя на вторичните мутации, се наблюдава повишаване на промяната в чувствителността на долутегравир. Ефектът от Q148-мутациите (H/R/K) също е в съответствие с *in vitro* пасажни експерименти с място-насочени мутантни форми. В сериен пасаж с щам NL432 с място-насочени мутантни форми на N155H или E92Q, не е наблюдавано допълнително селектиране на резистентност (кратната промяна не се променя и е около 1). За разлика от това, при започване на пасажа с мутантни форми с мутация Q148H (1-кратна промяна), са наблюдавани различни вторични мутации, свързани с ралтегравир с последващо повишаване на кратната промяна до стойности >10.

Клинично приложима фенотипна гранична стойност (кратна промяна спрямо див тип вирус) не е определена. Генотипната резистентност е била по-добър прогностичен фактор за крайния изход.

Седемстотин и пет изолата, резистентни към ралтегравир, от пациенти, лекувани с ралтегравир, са анализирани за чувствителност към долутегравир. Долутегравир показва кратна промяна <10 срещу 94% от всичките 705 клинични изолата.

#### *Резистентност in vivo: (долутегравир)*

При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравир + 2 NRTI във фаза II и фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI (n=876, проследяване за 48-96 седмици).

При пациенти с предшестващ неуспех от терапията, но без предшестващо лечение с интегразен инхибитор (проучване SAILING), субституции, свързани с интегразния инхибитор са наблюдавани при 4/354 пациенти (проследяване 48 седмици), лекувани с долутегравир, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема (BR). От тези четирима участници, двама са имали уникална R263K интегразна субституция с максимална промяна 1,93 пъти, един участник е имал полиморфна V151V/I интегразна субституция с максимална промяна 0,92 пъти и един участник е имал предшестващи интегразни мутации, и се предполага, че е имал експозиция на интегразен инхибитор или е инфектиран с интегразно резистентен вирус чрез трансмисия. Мутацията R263K също така е селектирана *in vitro* (вж. по-горе).

#### *Резистентност in vitro и in vivo: (абакавир и ламивудин)*

Резистентни на абакавир изолати на HIV-1 са селектирани *in vitro* и *in vivo* и са свързани със специфични генотипни промени в областта на кодони за обратната транскриптаза (кодони M184V, K65R, L74V и Y115F). По време на *in vitro* селектиране с абакавир първо се развива мутацията M184V и води до 2-кратно повишаване на IC50, което е под клиничната гранична стойност от 4,5-кратна промяна. Продължителен пасаж в повишаващи се концентрации на лекарството водят до селекция на двойни мутанти на обратната транскриптаза 65R/184V и 74V/184V или на тройни мутанти на обратната транскриптаза 74V/115Y/184V. Две мутации са предизвикали 7- до 8-кратна промяна в чувствителността към абакавир, а комбинации от три мутации са довели до над 8-кратна промяна в чувствителността.

Резистентността на HIV-1 към ламивудин включва развитието на M184I или M184V аминокиселинна промяна близо до активното място на вирусната обратна транскриптаза. Тези вариантни форми се появяват *in vitro* и при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с ламивудин-съдържаща антиретровирусна терапия. M184V мутантните форми показват значително намалена чувствителност към ламивудин и намален вирусен репликативен капацитет *in vitro*. M184V е свързана с приблизително 2-кратно повишаване на резистентността



на абакавир, но не дава клинична резистентност за абакавир.

Изолати, резистентни на абакавир може също така да покажат намалена чувствителност към ламивудин. Комбинацията абакавир/ламивудин показва намалена чувствителност за вируси със субституции K65R със или без M184V/I субституция и за вируси с L74V плюс M184V/I субституция.

Малко вероятна е кръстосана резистентност между долутегравир или ламивудин и антиретровирусни средства от други класове, напр. протеазни инхибитори или нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

#### Ефекти върху електрокардиограмата

Не са наблюдавани значими ефекти върху QTc интервала при дози долутегравир, надвишаващи клиничната доза приблизително 3 пъти. Подобни проучвания не са провеждани с абакавир или ламивудин.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Triumeq при лица, инфектирани с HIV, без предшестваща терапия, се основава на анализ на данни от няколко изпитвания. Анализът включва две рандомизирани, международни, двойнослепи, контролирани с активно вещество проучвания SINGLE (ING114467) и SPRING-2 (ING113086), международното, отворено, контролирано с активно вещество проучване FLAMINGO (ING114915) и рандомизираното, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване ARIA (ING117172).

Проучването STRIVING (201147) е рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване с преминаване към друго лечение при пациенти с вирусна супресия без документирана анамнеза за резистентност към някой от класовете.

В проучването SINGLE 833 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg веднъж дневно плюс фиксирана доза абакавир-ламивудин (DTG + ABC/3TC) или фиксирана доза ефавиренц-тенофовир-емтрицитабин (EFV/TDF/FTC). Медианата на възрастта на пациентите на изходно ниво е била 35 години, 16% са били жени, 32% не са били от бялата раса, 7% са имали коинфекция с хепатит С, а 4% са били CDC клас С, тези характеристики са били сходни при различните групи на лечение. Резултатите на 48-ма седмица (включително резултатите по ключови изходни ковариати) са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Вирусологичен отговор от рандомизирано лечение в проучването SINGLE на 48-ма седмица (Алгоритъм тип „Snapshot”)

	48 седмици	
	DTG 50 mg + ABC/3TC веднъж дневно N=414	EFV/TDF/FTC веднъж дневно N=419
<b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml</b>	88%	81%
<b>Разлика в лечението*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Липса на вирусологичен отговор†</b>	5%	6%
<b>Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица</b>	7%	13%
<b>Причини</b>		
Прекъснато проучване/лекарство в проучването поради нежелано събитие или смърт‡	2%	10%
Прекъснато проучване/лекарство в проучването поради други причини§	5%	3%
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	0	<1%
<b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml по ключови ковариати</b>		
<b>Исходен вирусен товар в плазмата (копия/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>Исходни CD4+ (клетки/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 до <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Пол</b>		
Мъжки	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Женски	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Раса</b>		
Бяла	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афро-Американски/ Африкански произход/ Друга	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Възраст (години)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори. † Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и участници, които са с ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица. ‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за		

липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец.  
§ Включва причини като съгласие за прекъсване на лечението, липса на проследяване, преместване, отклонение от протокола.  
Забележки: ABC/ЗТС = абакавир 600 mg, ламивудин 300 mg под форма на Kivexa/Epzicom комбинация с фиксирани дози (fixed-dose combination, FDC)  
EFV/TDF/FTC = ефавиренц 600 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg, емтрицитабин 200 mg под форма на Atripla FDC.

В първичен анализ на 48-ма седмица, съотношението на пациентите с вирусна супресия в рамото на долутегравир + ABC/ЗТС е по-високо от това в рамото на EFV/TDF/FTC,  $p=0,003$ , същата разлика в лечението е наблюдавана при участници, определени на изходно HIV РНК ниво ( $<$  или  $>$  100 000 копия/ml). Медианата на времето до вирусна супресия е по-малка при ABC/ЗТС + DTG (28 спрямо 84 дни,  $p<0,0001$ ). Коригираната средна промяна в броя на CD4+ Т клетките от изходно ниво е съответно 267 клетки спрямо 208 клетки/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ). Времето до вирусна супресия и промяната от изходния анализ са предварително определени и коригирани за множественост. На 96-та седмица, отговорът е съответно 80% спрямо 72%. Разликата в крайната точка остава статистически значима ( $p=0,006$ ). Статистически по-високите отговори при DTG+ABC/ЗТС се дължат на по-висок процент на прекъсване на лечението поради нежелани реакции в рамото на EFV/TDF/FTC, независимо от нивата на вирусния товар. Общите разлики в лечението на 96-та седмица са приложими за пациенти с висок и нисък вирусен товар на изходно ниво. На 144-та седмица в отворената фаза на проучването SINGLE се поддържа вирусологична супресия, рамото на DTG +ABC/ЗТС (71 %) показва превъзходство спрямо рамото на EFV/TDF/FTC (63 %), разликата в лечението е 8,3 % (2,0; 14,6).

В проучването SPRING-2 822 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg веднъж дневно или с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (заслепено), и в двата случая с фиксирана доза ABC/ЗТС (около 40%) или TDF/FTC (около 60%), прилагани отворено. Демографията на изходно ниво и отговорите са обобщени в Таблица 4. Долутегравир не показва превъзходство спрямо ралтегравир, включително в подгрупа от пациенти, приемащи абакавир/ламивудин като основна терапия.

Таблица 4: Демографски и вирусологичен отговор на рандомизирано лечение в проучването SPRING-2 (алгоритъм тип „snapshot”)

	<b>DTG 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg два пъти дневно + 2 NRTI N=411</b>
<b>Демография</b>		
Медиана на възрастта (години)	37	35
Женски пол	15%	14%
Раса, различна от бяла	16%	14%
Хепатит В и/или С	13%	11%
CDC клас С	2%	2%
ABC/ЗТС подлежаща терапия	41%	40%
<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	88%	85%
Разлика в лечението*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Липса на вирусологичен отговор†	5%	8%
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	7%	7%
<b>Причини</b>		
Прекъснато проучване/лекарство в проучването поради нежелано събитие или смърт‡	2%	1%
Прекъснато проучване/лекарство в проучването поради други причини§	5%	6%
HIV-1 РНК <50 копия/ml за тези на ABC/ЗТС	86%	87%
<b>Резултати за ефикасност на 96-та седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	81%	76%
Разлика в лечението*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 РНК <50 копия/ml за тези на ABC/ЗТС	74%	76%
* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори. † Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и участници, които са с $\geq 50$ копия в прозореца на 48-ма седмица. ‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец. § Включва причини като отклонение от протокола, липса на проследяване и съгласие за прекъсване на лечението. Забележки: DTG = долутегравир, RAL = ралтегравир.		

В проучването FLAMINGO, 485 пациенти са лекувани с долутегравир 50 mg веднъж дневно или дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800 mg/100 mg веднъж дневно и в двата случая с ABC/ЗТС (около 33%) или TDF/FTC (около 67%). Всички режими на лечение са прилагани отворено. Основните демографски данни и отговорите са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Демографски характеристики и вирусологичен отговор на 48-ма седмица на рандомизирано лечение в проучването FLAMINGO (алгоритъм тип „snapshot“)

	<b>DTG 50 mg веднъж дневно + 2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg веднъж дневно +2 NRTI  N=242</b>
<b>Демография</b>		
Медиана на възрастта (години)	34	34
Женски пол	13%	17%
Раса, различна от бяла	28%	27%
Хепатит В и/или С	11%	8%
CDC клас С	4%	2%
АВС/ЗТС подлежаща терапия	33%	33%

<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	90%	83%
Разлика в лечението*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Липса на вирусологичен отговор †	6%	7%
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	4%	10%
<u>Причини</u>		
Прекъснато проучване/лекарство в проучването поради нежелано събитие или смърт ‡	1%	4%
Прекъснато проучване/лекарство в проучването поради други причини §	2%	5%
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	<1%	2%
HIV-1 РНК <50 копия/ml за тези на АВС/ЗТС	90%	85%
Медиана на времето до вирусна супресия**	28 дни	85 дни
* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори, p=0,025. † Включва участници, които са прекъснали лечението преди 48-ма седмица поради липса или загуба на ефикасност и лица, които са с ≥50 копия в прозореца на 48-ма седмица. ‡ Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време на анализирания прозорец от Ден 1 до 48-ма седмица ако това е причина за липса на вирусологични данни от лечението по време на анализирания прозорец. § Включва причини като съгласие за прекъсване на лечението, липса на проследяване и отклонение от протокола. ** p<0,001. Забележки: DRV+RTV = дарунавир + ритонавир, DTG = долутегравир.		

На 96-та седмица вирусологичната супресия в групата на долутегравир (80 %) е по-висока спрямо групата на DRV/r (68 %), (коригирана разлика в лечението [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7; 20,2]). Степента на отговор на 96-та седмица е 82 % за DTG+АВС/ЗТС и 75 % за DRV/r+АВС/ЗТС.

В проучването ARIA (ING117172), рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, паралелногрупово, неинфериорно проучване, 499 възрастни жени, инфектирани с HIV-1 и нелекувани досега с антиретровирусна терапия, са рандомизирани 1:1 да приемат DTG/АВС/ЗТС FDC 50 mg/600 mg/300 mg или атазанавир 300 mg плюс ритонавир 100 mg плюс тенофовир дизопроксил / емтрицитабин 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), като всички се приемат веднъж дневно.

Таблица 6: Демографски характеристики и вирусологичен отговор на 48-ма седмица на рандомизирано лечение в проучването ARIA (алгоритъм тип „snapshot“)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Демография</b>		
Медиана на възрастта (години)	37	37
Женски пол	100 %	100 %
Раса, различна от бяла	54 %	57 %
Хепатит В и/ или С	6 %	9 %
CDC клас С	4 %	4 %
<b>Резултати за ефикасност на 48-ма седмица</b>		
HIV-1 РНК <50 копия/ml	82 %	71 %
Разлика в лечението	10,5 (3,1% до 17,8%) [p=0,005].	
Вирусологичен неуспех	6 %	14 %
<b>Причини</b>		
Данни в прозореца, не под прага от 50 с/ml	2 %	6 %
Прекъсване поради липса на ефикасност	2 %	<1 %
Прекъсване поради друга причина, но не под прага	3 %	7 %
Липса на вирусологични данни	12 %	15 %
Прекъсване поради НС или смърт	4 %	7 %
Прекъсване поради други причини	6 %	6 %
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	2 %	2 %
НС = Нежелано събитие HIV-1 – човешки имунодефицитен вирус тип 1 DTG/ABC/3TC FDC – абакавир/долутегравир/ламивудин комбинация с фиксирани дози ATV+RTV+TDF/FTC FDC - атазанавир плюс ритонавир плюс тенофовир дизопроксил/емтрицитабин комбинация с фиксирани дози		

STRIVING (201147) е 48-седмично, рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово, неинфериорно проучване при пациенти без предишни неуспешни терапии и без документирана резистентност към някой от класовете. Пациенти с вирусна супресия (HIV-1 РНК <50 с/ml) са рандомизирани (1:1) да продължат текущата си ART схема на лечение (2 NRTIs плюс PI или NNRTI, или INI) или да се прехвърлят на ABC/DTG/3TC FDC веднъж дневно (Ранно прехвърляне). Коинфекцията с Хепатит В е един от главните критерии за изключване.

Пациентите са главно бели (66%) или чернокожи (28%) от мъжки пол (87%). Основните предишни пътища на предаване, са хомосексуален (73%) или хетеросексуален (29%) контакт. Процентът с положително HCV серологично изследване, е 7%. Медианата на времето от първото започване на антиретровирусна терапия, е около 4,5 години.

Таблица 7: Резултати от рандомизирано лечение в проучването STRIVING (алгоритъм тип „snapshot“)

Резултати от проучването (Плазмена HIV-1 РНК <50 c/ml) на 24-та седмица и 48-ма седмица – Анализ тип „Snapshot“ (ITT-E популация)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Текуща ART N=278 n (%)	Ранно прехвърляне ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Късно прехвърляне ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Времеви интервал на резултатите	Ден 1 до W 24	Ден 1 до W 24	Ден 1 до W48	W24 до W48
<b>Вирусологичен успех</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Вирусологичен неуспех</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Причини</u>				
Данни в прозореца, не под прага	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Липса на вирусологични данни</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Прекъсване поради НС или смърт	4 %	0 %	4 %	2 %
Прекъсване поради други причини	9 %	10 %	12 %	3 %
Липсващи данни по време на прозореца, но включени в проучването	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = абакавир/долутегравир/ламивудин комбинация с фиксирани дози; АЕ = нежелано събитие; ART = антиретровирусна терапия; HIV-1 = човешки имунодефицитен вирус тип 1; ITT-E = intent-to-treat exposed (с намерение за лечение, изложени); W = седмица.				

Вирусната супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) в групата на ABC/DTG/3TC FDC (85%) статистически не показва превъзходство спрямо групите на текуща антиретровирусна терапия (88%) на 24-та седмица. Коригираната разлика в проценти и 95% CI [ABC/DTG/3TC спрямо текущата антиретровирусна терапия] е 3,4%; 95% CI: [-9,1; 2,4]. След 24 седмици всички останали пациенти се прехвърлят на ABC/DTG/3TC FDC (Късно прехвърляне). На 48-ма седмица се поддържат сходни нива на вирусна супресия както в групата на Ранно така и в групата на Късно прехвърляне.

#### Резистентност *de novo* при пациенти с неуспешна терапия в проучванията SINGLE, SPRING-2 и FLAMINGO

Не е установена резистентност *de novo* към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI при пациенти, лекувани с долутегравир + абакавир/ламивудин в трите споменати проучвания.

За сравнителните лекарства резистентност обикновено се установява при TDF/FTC/EFV (SINGLE; шестима с резистентност, свързана с NNRTI и един с резистентност, основно към NRTI) и при 2 NRTI + ралтегравир (SPRING-2; четирима с резистентност основно към NRTI и един с резистентност към ралтегравир), докато при пациенти, лекувани с 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO) не е установена резистентност *de novo*.

#### Педиатрична популация

В 48-седмично многоцентрово, отворено проучване, фаза I/II (P1093/ING112578) са оценени фармакокинетичните параметри, безопасността, поносимостта и ефикасността на долутегравир в комбинирани терапевтични схеми при кърмачета, деца и юноши, инфектирани с HIV-1.

На 24-та седмица, 16 от 23 (69%) юноши (на възраст 12 до 17 години), лекувани с долутегравир веднъж дневно (35 mg n=4, 50 mg n=19) плюс оптимизираната основна терапевтична схема, постигат вирусен товар под 50 копия/ml.

Двадесет от 23 деца и юноши (87%) са имали  $>1 \log_{10}$  c/ml намаляване от изходното ниво на HIV-1 РНК или HIV-1 РНК  $<400$  c/ml на 24-та седмица. Четирима участници са с вирусологичен неуспех, като никой не е имал резистентност към интегразни инхибитори по времето на вирусологичния неуспех.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Trіumeq таблетки показва биоеквивалентност с единична доза долутегравир таблетки и комбинация абакавир/ламивудин таблетки с фиксирани дози (ABC/3TC FDC), приложени поотделно. Това е доказано в еднодозово, двойно кръстосано проучване за биоеквивалентност с Trіumeq (на гладно) спрямо 1 x 50 mg долутегравир таблетки, плюс 1 x 600 mg абакавир/300 mg ламивудин таблетки (на гладно) при здрави участници (n=66). Ефектът на храна с високо съдържание на мазнини върху Trіumeq таблетки е оценен в подгрупа от участници на това проучване (n=12). Плазмените  $C_{max}$  и AUC на долутегравир след приложение на Trіumeq с храна с високо съдържание на мазнини са съответно с 37% и 48% по-високи от тези след приложение на Trіumeq на гладно. Това не се счита за клинично значимо (вж. Абсорбция). Ефектът на храната върху плазмените експозиции на абакавир и ламивудин след приложение на Trіumeq с храна с високо съдържание на мазнини е много подобен на наблюдаваните ефекти с ABC/3TC FDC преди хранене. Тези резултати показват, че Trіumeq може да се приема със или без храна.

Фармакокинетичните свойства на долутегравир, ламивудин и абакавир са описани по-долу.

### Абсорбция

Долутегравир, абакавир и ламивудин се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на долутегравир не е установена. Абсолютната бионаличност на абакавир и ламивудин, приети перорално при възрастни е съответно около 83% и 80-85%. Средното време до достигане на максимална серумна концентрация ( $t_{max}$ ) е съответно около 2 до 3 часа (след приложение на дозата за таблетната лекарствена форма), 1,5 часа и 1,0 час за долутегравир, абакавир и ламивудин.

В повечето случаи експозицията на долутегравир е сходна при здрави и при инфектирани с HIV-1 лица. След приложение на долутегравир 50 mg веднъж дневно при инфектирани с HIV-1 възрастни лица, фармакокинетичните параметри в стационарно състояние (средна геометрична [% CV]) въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ са  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  и  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . След единична доза от 600 mg абакавир, средната (CV)  $C_{max}$  е 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%) и средната (CV)  $AUC_{\infty}$  е 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). След многократно перорално прилагане на ламивудин 300 mg веднъж дневно за седем дни, средната (CV)  $C_{max}$  в стационарно състояние е 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%) и средната (CV)  $AUC_{24}$  е 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Стойностите на  $C_{max}$  и AUC на долутегравир в плазмата след приложение на Trіumeq с храна с високо съдържание на мазнини са съответно с 37% и 48% по-високи от тези след приложение на Trіumeq на гладно. За абакавир има намаляване на  $C_{max}$  с 23% и AUC остава без промяна. Експозицията на ламивудин е сходна при приложение със или без храна. Тези резултати показват, че Trіumeq може да се приема със или без храна.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение на долутегравир (след перорално приложение на лекарствена форма суспензия,  $V_d/F$ ) се очаква при 12,5l. Проучвания с интравенозно приложение на абакавир и ламивудин показват, че средният привиден обем на разпределение е



съответно 0,8 и 1,3 l/kg.

Въз основа на *in vitro* данни, долутегравири се свързва във висока степен (>99%) с човешките плазмени протеини. Свързването на долутегравири с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутегравири. Общите съотношения на кръвните и плазмени лекарство-свързани радиоактивни концентрации са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутегравири в плазмата е повишена при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се вижда при лица с умерено чернодробно увреждане. Проучвания *in vitro* относно свързването с плазмените протеини показват, че при терапевтични концентрации абакавири се свързва в ниска до умерена степен (~49%) с човешките плазмени протеини. Ламивудин показва линейни зависимости на фармакокинетичните показатели в терапевтичния дозов интервал и се свързва *in vitro* в ограничена степен с плазмените протеини (< 36%).

Долутегравири, абакавири и ламивудин се откриват в цереброспиналната течност (ЦСТ).

При 13 участници без предшестваща терапия на стабилен режим на лечение с долутегравири плюс абакавири/ламивудин, концентрацията на долутегравири в ЦСТ е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмена концентрация на свободното вещество и е над IC50). Проучвания с абакавири показват AUC отношение между ЦСТ и плазма между 30 и 44%. Наблюдаваните стойности на пиковите концентрации са 9 пъти по-големи от IC50 на абакавири, която е 0,08 µg/ml или 0,26 µM, когато абакавири се прилага по 600 mg два пъти дневно. Средното отношение ЦСТ/серумна концентрация за ламивудин 2-4 часа след пероралното му приложение е около 12%. Действителната степен на преминаване на ламивудин в ЦНС и връзката с клиничната му ефикасност не е изяснена.

Долутегравири се открива в мъжките и женски полови пътища. AUC в цервикалоагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние. AUC в семенната течност е 7% и в ректалната тъкан 17% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

### Биотрансформация

Долутегравири се метаболизира главно чрез UGT1A1 с минимална CYP3A компонента (9,7% от общата доза, приложена при хора в проучване на метаболитния баланс). Долутегравири е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминиране на непроменено активно вещество е в ниска степен (< 1% от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени във фецеса. Не е известно дали цялото или част от това количество се дължи на неабсорбирано активно вещество или билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното вещество. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината под формата на етер глюкуронид на долутегравири (18,9% от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6% от общата доза) и метаболит, образуван от окислението на бензиловия въглероден атом (3,0% от общата доза).

Абакавири се метаболизира главно в черния дроб, като около 2 % от приложената доза се екскретират чрез урината в непроменен вид. Основните пътища на метаболизиране при човека са чрез алкохолдехидрогеназа и глюкурониране, при което се образуват 5'-карбоксилна киселина и 5'-глюкуронид, представляващи 66% от приложената доза. Тези метаболити се екскретират в урината.

Малка част от ламивудин се елиминира чрез метаболизиране. Ламивудин се елиминира предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността за метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска, поради ниската степен на метаболизиране в черния дроб (5-10%).

### Лекарствени взаимодействия

*In vitro* долутегравир не показва директно или слабо инхибиране ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) на ензимите цитохром P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, полипептид, транспортиращ органични аниони 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, протеин 2, свързан с мултилекарствена резистентност (MRP2) или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на основни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

*In vitro* долутегравир не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

*In vitro* абакавир не инхибира и не индуцира CYP ензими (като CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не показва или показва слабо инхибиране на OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP и P-gp или MATE2-K. Поради това не се очаква абакавир да повлиява плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Абакавир не се метаболизира в значителна степен от CYP ензимите. *In vitro* абакавир не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 или MRP4, поради което лекарства, които модулират тези транспортери, не се очаква да повлияват плазмените концентрации на абакавир.

*In vitro* ламивудин не инхибира и не индуцира CYP ензими (като CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не показва или показва слабо инхибиране на OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 или MATE2-K. Поради това не се очаква ламивудин да повлиява плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Ламивудин не се метаболизира в значителна степен от CYP ензимите.

### Елиминиране

Долутегравир има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 l/час при пациенти, инфектирани с HIV.

Средният полуживот на абакавир е около 1,5 часа. Средният геометричен терминален полуживот на втреклетъчната активна част карбовиртрифосфат (ТФ) в стационарно състояние е 20,6 часа. Не се установява значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg абакавир два пъти дневно. Елиминирането на абакавир се осъществява чрез метаболизиране в черния дроб и последваща екскреция на метаболитите предимно с урината. Метаболитите и непроменения абакавир в урината представляват около 83% от приложената доза абакавир. Останалото количество се отделя чрез фецеса.

Наблюдаваният елиминационен полуживот на ламивудин е 5 до 7 часа. За пациенти, приемащи ламивудин 300 mg веднъж дневно, терминалният втреклетъчен полуживот на ламивудин-ТФ е 16 до 19 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е около 0,32 l/h/kg, дължащ се основно на бъбречен клирънс (> 70%) посредством системата за транспорт на органични катиони. Проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от бъбречна дисфункция. При пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min е необходимо редуциране на дозата (вж. точка 4.2)

### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В рандомизирано изпитване с вариращи дози, участниците, инфектирани с HIV-1, лекувани с монотерапия с долутегравир (ING11521), са показали бърза и дозозависима антивирусна

активност със средно понижаване на HIV-1 РНК с  $2,5 \log_{10}$  на ден 11 за доза от 50 mg. Този антивирусен отговор е поддържан в продължение на 3 до 4 дни след прием на последната доза в групата, приемаща 50 mg.

#### Вътреклетъчна фармакокинетика

Средният геометричен терминален полуживот на вътреклетъчния карбовир-ТФ в стационарно състояние е 20,6 часа в сравнение със средния геометричен плазмен полуживот на абакавир от 2,6 часа. Терминалният вътреклетъчен полуживот на ламивудин-ТФ е удължен до 16-19 часа в сравнение с плазмения полуживот на ламивудин от 5-7 часа, което подкрепя приложение на ABC and 3TC веднъж дневно.

#### Специални популации пациенти

##### *Чернодробно увреждане*

Съществуват фармакокинетични данни за долутегравир, абакавир и ламивудин самостоятелно.

Долутегравир се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Единична доза от 50 mg долутегравир е приложена на 8 участници с чернодробно увреждане в умерена степен (Child-Pugh клас B) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутегравир в плазмата е подобна, 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на свободен долутегравир е наблюдавано при участниците с чернодробно увреждане в умерена степен в сравнение със здравите контроли. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека до умерено тежка степен. Ефектът на чернодробно увреждане в тежка степен върху фармакокинетиката на долутегравир не е проучен.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh резултат 5-6), приемали еднократна доза от 600 mg. Резултатите показват, че е налице средно увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е възможно да се направи препоръка за намаляване на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане поради значителната вариабилност на експозицията на абакавир.

Данните, получени при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително при чернодробно нарушение.

Въз основа на данните, получени за абакавир, Triumeq не се препоръчва при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане.

##### *Бъбречно увреждане*

Съществуват фармакокинетични данни за долутегравир, абакавир и ламивудин самостоятелно.

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на долутегравир е проведено при лица с бъбречно увреждане в тежка степен ( $CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$ ). Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики между лица с бъбречно увреждане в тежка степен ( $CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$ ) и съответни здрави участници. Долутегравир не е проучван при пациенти на диализа, макар че не се очакват разлики в експозицията.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб, като около 2% се екскретира в урината в непроменен вид. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция.

Проучванията с ламивудин показват, че плазмените концентрации (AUC) се повишават при пациенти с бъбречно увреждане поради намаления клирънс.

Въз основа на данните за ламивудин, Trimeq не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min.

#### Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на долутегравир с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни е показал, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на долутегравир.

Фармакокинетичните данни за долутегравир, абакавир и ламивудин при лица на възраст >65 години са ограничени.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на долутегравир при 10 инфектирани с HIV-1 юноши, с предшестваща експозиция на антиретровирусна терапия (на възраст от 12 до 17 години) е показала, че долутегравир в доза 50 mg веднъж дневно, води до експозиция на долутегравир, която е сравнима с тази при възрастни, приемали долутегравир 50 mg веднъж дневно.

Налични са ограничени данни при юноши, приемащи дневна доза от 600 mg абакавир и 300 mg ламивудин. Фармакокинетичните параметри са сравними с тези, докладвани при възрастни.

#### Полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими

Няма данни, че обичайният полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими променя фармакокинетиката на долутегравир в клинично значима степен. В мета-анализ с използване на фармакогеномни проби, събрани в клинични изпитвания при здрави участници, участниците с UGT1A1 (n=7) генотип, водещ до слабо метаболизиране на долутегравир, са имали 32% по-нисък клирънс на долутегравир и 46% по-висока стойност на AUC в сравнение с лица с генотип, асоцииран с нормален метаболизъм чрез UGT1A1 (n=41).

#### Пол

Популационните фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза II и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на пола върху експозицията на долутегравир. Няма данни, че е необходимо коригиране на дозата на долутегравир, абакавир или ламивудин, въз основа на ефектите на пола върху фармакокинетичните параметри.

#### Раса

Популационните фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от изпитвания Фаза II и Фаза III при възрастни, не са показали клинично значим ефект на расата върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир след перорално приложение на единична доза при участници от японски произход е сходна с наблюдаваните параметри при участници от западното полукълбо (САЩ). Няма данни, че е необходимо коригиране на дозата на долутегравир, абакавир или ламивудин, въз основа на ефектите на расата върху фармакокинетичните параметри.

#### Коинфекция с хепатит В или С

Популационният фармакокинетичен анализ е показал, че коинфекция с вируса на хепатит С не е имала клинично значим ефект върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетичните

данни за лица с коинфекция с хепатит В са ограничени (вж. точка 4.4).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

С изключение на отрицателния микронуклеарен *in vivo* тест при плъхове, който проучва ефектите на комбинацията от абакавир и ламивудин, няма налични данни относно ефектите на комбинацията от долутегравир, абакавир и ламивудин при животни.

#### Мутагенност и карциногенност

Долутегравир не е мутагенен или кластогенен при *in vitro* тестове при бактерии и клетъчни култури от бозайници и в *in vivo* микронуклеарен тест при гризачи.

В бактериални тестове абакавир и ламивудин не проявяват мутагенност, но подобно на други нуклеозидни аналози инхибират клетъчната ДНК репликация в *in vitro* проучвания при бозайници, както и при изпитването с миши лимфом. Резултатите от *in vivo* микронуклеарен тест с комбинация от абакавир и ламивудин при плъхове са отрицателни.

Ламивудин не показва никаква генотоксична активност в *in vivo* проучвания. Във високи концентрации абакавир има слаб потенциал да предизвика хромозомно увреждане както *in vitro*, така и *in vivo*.

Карциногенният потенциал на комбинацията долутегравир, абакавир и ламивудин не е проучван. Долутегравир не е карциногенен в дългосрочни проучвания при мишки и плъхове. При дългосрочни перорални проучвания за карциногенност при плъхове и мишки, ламивудин не показва никакъв карциногенен потенциал. Изпитванията за карциногенност с абакавир, приложен перорално при мишки и плъхове, показват увеличена честота на малигнени и немалигнени тумори. Малигнени тумори възникват в препуциалната жлеза при мъжките индивиди и в клиторната жлеза при женските индивиди на двата вида, а при плъхове в щитовидната жлеза при мъжките индивиди, и в черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожния слой при женските индивиди.

Повечето от тези тумори възникват при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/ден при мишки и от 600 mg/kg/ден при плъхове. Изключение е туморът на препуциалната жлеза, който възниква при доза 110 mg/kg при мишки. Системната експозиция при мишки и плъхове, при която не се наблюдава карциногенен ефект, е еквивалентна на 3 и 7 пъти системната експозиция по време на терапия при хора. Макар че клиничното значение на тези резултати при хора не е известно, тези данни показват, че потенциалната клинична полза превишава карциногенния риск при хора.

#### Токсичност след многократно приложение

Ефектът на продължително ежедневен лечение с високи дози долутегравир е оценено в проучвания за токсичност с многократно перорално приложение при плъхове (до 26 седмици) и при маймуни (до 38 седмици). Основният ефект на долутегравир е бил гастроинтестинална непоносимост или дразнене при плъхове и маймуни при дози, които водят до системна експозиция приблизително 38 и съответно 1,5 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg въз основа на AUC. Тъй като се счита, че гастроинтестиналната непоносимост се дължи на локално прилагане на активното вещество, измерването в mg/kg или mg/m<sup>2</sup> е подходяща детерминанта за обхващане на безопасността във връзка с тази токсичност. Гастроинтестиналната непоносимост при маймуни настъпва при 30 пъти еквивалентната доза при хора в mg/kg (въз основа на човек с телесно тегло 50 kg) и 11 пъти еквивалентната доза при хора в mg/m<sup>2</sup> за клинична дневна доза от 50 mg.

В токсикологични проучвания е установено, че абакавир води до увеличаване на теглото на черния дроб при плъхове и маймуни. Клиничното значение на това не е известно. Няма данни

от клинични проучвания, че абакавир е хепатотоксичен. Освен това, при човека не е наблюдавана автоиндукция на метаболизма на абакавир или индукция на метаболизма на други лекарствени продукти, метаболизиращи се в черния дроб.

При прилагане на абакавир за период от две години, в сърдечната тъкан на мишки и плъхове е наблюдавана лекостепенна миокардна дегенерация. Системната експозиция е еквивалентна на 7 до 21 пъти очакваната системна експозиция при хора. Клиничното значение на тези находки не е установено.

### Репродуктивна токсикология

Репродуктивни токсикологични проучвания при животни показват, че долутегравир, ламивудин и абакавир преминават през плацентата.

Перорално приложение на долутегравир при бременни плъхове при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 17-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност (50 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC).

Пероралното приложение на долутегравир на бременни зайци при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 18-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за развитието или тератогенност (0,74 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC). При зайци токсичност за майката (намален прием на храна, отделяне на малко/никакви фекалии/урина, спиране на наддаването на тегло) е наблюдавана при дози от 1 000 mg/kg (0,74 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, при приложение в комбинация с абакавир и ламивудин въз основа на AUC).

Ламивудин не показва тератогенност в проучвания с животни, но има данни за повишена ранна ембрионална смъртност при зайци при относително ниски системни експозиции, сравними с тези, които се достигат при хора. Подобен ефект не е наблюдаван при плъхове дори при много висока системна експозиция.

Абакавир проявява токсичност към развиващия се ембрион и фетус при плъхове, но не и при зайци. Това включва намалено телесно тегло на фетуса, фетален оток и увеличаване на скелетните промени/малформации, ранна вътрематочна смърт и мъртви раждания. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи относно тератогенния потенциал на абакавир.

Проучване върху фертилитета при плъхове показва, че долутегравир, абакавир и ламивудин не оказват влияние върху мъжкия или женския фертилитет.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Повидон K29/32

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

#### Покритие на таблетката

Opadry II Purple 85F90057, съдържащ:

Поливинилов алкохол - частично хидролизиран  
титанов диоксид

макрогол

талк

черен железен оксид

червен железен оксид

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Дръжте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бели бутилки от HDPE (полиетилен с висока плътност), затворени с полипропиленови капачки, защитени от деца, с полиетиленово индукционно термозапечтаващо покритие. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки и сушител.

Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки. Всяка опаковка от 30 филмирани таблетки съдържа сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 2 септември 2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.