

## Збирен извештај за особините на лекот

### TRIUMEQ 50mg / 600mg / 300 mg film-coated tablets ТРИУМЕК 50mg / 600mg / 300mg филм-обложени таблети

#### 1. Име на лекот

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg филм-обложени таблети

#### 2. Квалитативен и квантитативен состав

Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg долутегравири (во вид на долутегравири-натриум), 600 mg абакавир (во форма на абакавир-сулфат) и 300 mg ламивудин.

За целосна листа на ексципиентите, погледнете во поглавје 6.1.

#### 3. Фармацевтска дозирана форма

##### Филм-обложена таблета (таблета)

Виолетови, биконвексни, филм-обложени, долгнавести (овални) таблети, приближно 22 x 11 mm, со втисната ознака "572 Tri" на едната страна.

#### 4. Клинички карактеристики

##### 4.1. Терапевтски индикации

Triumeq е индициран за третман на возрасни и адолесценти над 12-годишна возраст и телесна тежина од најмалку 40 kg, инфицирани со вирусот на хумана имунодефициенција (HIV). (Погледнете во деловите 4.4 и 5.1).

Пред почетокот на терапијата во која се употребуваат лекови кои содржат абакавир, за секој пациент инфициран со вирусот HIV, без разлика на расната припадност, потребно е да се изврши детално испитување, за да се утврди дали е носител на HLA-B\*5701 алела (погледнете во дел 4.4). Абакавир не смее да се употребува кај пациенти за кои е потврдено дека се носители на HLA-B\*5701 алела.

##### 4.2. Дозирање и начин на администрација

Терапијата мора да ја пропише доктор кој има искуство со третман на HIV инфекција.

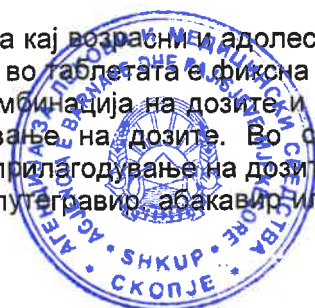
##### Дозирање

*Возрасни и адолесценти (со телесна тежина од најмалку 40 kg)*

Препорачана доза на Triumeq за возрасни и адолесценти е една таблета, еднаш на ден.

Triumeq не смее да се употребува кај возрасни и адолесценти со телесна тежина помала од 40 kg, бидејќи комбинацијата на дозите во таблетата е фиксна и не може да се намали.

Triumeq е таблета со фиксна комбинација на дозите и не смее да се пропишува на пациенти на кои им е потребно прилагодување на дозите. Во случаи кога е индицирана потребата од прекинување на терапијата или прилагодување на дозите на некои од активните состојки, постојат лекови кои содржат одделно долутегравири, абакавир или ламивудин. Во такви случаи, докторите



## Збирен извештај за особините на лекот

треба да постапуваат во согласност со одделните информации за лекот, за секој од тие лекови посебно.

### *Пропуштени дози*

Доколку пациентот пропушти доза од Triumeq, следната доза треба да ја земе што е можно побргу, под услов да се преостанати уште најмалку 4 часа до следната редовна доза. Доколку до следната редовна доза се преостанати помалку од 4 часа, пациентот не треба да ја зема испуштената доза, туку само да продолжи да се придржува до вообичаениот распоред на администрација на лекот.

### *Повозрасни пациенти*

Постојат ограничени податоци за употреба на долутегравир, абакавир и ламивудин кај пациенти на возраст од 65 години и повеќе. Не постојат податоци кои би укажувале на тоа дека на повозрасните пациенти им е потребна поразлична доза од онаа која се администрира кај помлади возрасни пациенти (погледнете го дел 5.2). Се препорачува на оваа старосна група да и' се обрне посебно внимание поради можните промени поврзани со возраста, како на пример намалена бубрежна функција и промена во хематолошките параметри.

### *Оштетување на бубрежната функција*

Не се препорачува употреба на Triumeq кај пациенти со креатинин клиренс <50 ml/min (погледнете во дел 5.2).

### *Оштетување на хепаталната функција*

Абакавир примарно се метаболизира преку црниот дроб. Не постојат клинички податоци за пациенти со умерено или тешко оштетување на хепаталната функција, па поради тоа кај овие пациенти не се препорачува употреба на Triumeq, освен доколку не се процени дека е навистина неопходна. На пациентите со благо оштетување на хепаталната функција (Child-Pugh резултат 5-6) им е потребен внимателен надзор, вклучително и следење на нивото на абакавир во палзмата, доколку е возможно (Погледнете ги деловите 4.4 и 5.2).

### *Педијатриска популација*

Безбедноста и ефикасноста на Triumeq кај деца под 12-годишна возраст се' уште не е утврдена. Нема достапни податоци.

### Начин на администрација

Перорална употреба.

Triumeq може да се употребува со или без храна (погледнете во дел 5.2).

### **4.3. Контраиндикации**

Хиперсензитивност на активните супстанции, или на било кој од ексципиентите набројани во поглавје 6.1. Погледнете ги деловите 4.4 и 4.8.

Ко-администрација со лекови со тесен терапевтски опсег кои се субстрати на органски катјон транспортер (ОТС) 2, вклучувајќи, но не ограничувајќи се на фампридине (истотака познат и како далфампридине; погледнете во дел 4.5).

### **4.4. Предупредувања и посебни мерки на претпазливост**

Пренесување на HIV вирусот



## Збирен извештај за особините на лекот

И покрај тоа што е докажано дека ефективната вирусна супресија со антиретровирусна терапија значително го намалува ризикот од пренесување на болеста по сексуален пат, сепак, резидуалниот ризик не може да се исклучи. Од особена важност е да се преземат мерки на претпазливост, со цел да се спречи пренесувањето на болеста, кои ќе бидат во согласност со националните препораки.

### Хиперсензитивни реакции (погледнете во дел 4.8)

И абакавир и долутегравир се поврзани со ризикот од појава на хиперсензитивни реакции (HSR) (погледнете во дел 4.8) и споделуваат некои заеднички карактеристики, како на пример треска и/или осип, пропратени со други симптоми кои укажуваат на опфатеност на повеќе органи. Клинички не е возможно да се определи дали хиперсензитивните реакции (HSR) од Triumeq би биле предизвикани од абакавир или од долутегравир. Хиперсензитивни реакции почесто биле забележани после употребата на абакавир. Некои од нив се живото-загрозувачки, додека во ретки случаи биле и со смртни последици, доколку не биле соодветно применувани. Ризикот од појава на хиперсензитивни реакции како последица на употреба на абакавир е повисок кај пациенти кај кои се покажал позитивен тест на HLA-B\*5701 алела. Но, хиперсензитивните реакции како последица на употреба на абакавир со помала зачестеност се пријавени и кај пациенти кои не се носители на оваа алела.

Поради тоа, секогаш треба да се земат во предвид и да се применуваат следниве препораки:

- Статусот на HLA-B\*5701 мора секогаш да биде документиран пред да се започне со лекувањето.
- Лекувањето со Triumeq никогаш не смее да се отпочне ниту кај пациенти со позитивен HLA-B\*5701 статус, ниту кај пациенти со негативен HLA-B\*5701 статус за кои постои сомневање дека развиле хиперсензитивни реакции на абакавир додека биле на претходен режим на лекување кој вклучувал употреба на абакавир.
- Доколку постои сомневање за појава на хиперсензитивна реакција, **лекувањето со Triumeq без одложување мора веднаш да се прекине**, дури и во отсуство на HLA-B\*5701 алела. Одложувањето на прекилот на терапијата со Triumeq после појавата на хиперсензитивност, може да предизвика моментална и живото-загрозувачка алергиска реакција. Од особена важност е следење на клиничката состојба, вклучително и хепаталните аминотрансферази и билирубини.
- Доколку терапијата со Triumeq се прекине поради суспектни хиперсензитивни реакции, **никогаш повторно не смее да се започне со терапија со Triumeq, ниту пак со било кој друг лек кој содржи абакавир или долутегравир.**
- Повторно воведување на терапија со лекови кои содржат абакавир после суспектна хиперсензитивна реакција на абакавир, може да предизвика брзо враќање на симптомите, и тоа само за неколку часа. Повторната реакција вообичаено е многу потешка од иницијалната и може да вклучи живото-загрозувачка хипотензија и смрт.
- Со цел да се одбегне повторно воведување на абакавир и долутегравир, на пациентите кои имале суспектна хиперсензитивна реакција треба да им се укаже дека треба да ги отстранат преостанатите таблети Triumeq.

### Клинички опис на хиперсензитивни реакции

Во текот на клиничките испитувања, кај <1% од пациентите биле пријавени хиперсензитивни



## Збирен извештај за особините на лекот

реакции, кои се карактеризирале со осип, општи симптоми и понекогаш пореметување на функцијата на органите, вклучително и симптоми на тешки реакции на црниот дроб.

Хиперсензитивните реакции на абакавир детално биле окарактеризирани во текот на клиничките испитувања, како и во периодот по добивање на дозволата за пуштање на лекот во промет. Вообичаено, симптомите се појавувале во првите шест недели (средно време до појавата биле 11 денови) од почетокот на лекувањето со абакавир, иако истите реакции би можеле да се појават и во било кој момент во текот на лекувањето.

Речиси сите хиперсензитивни реакции на абакавир се пропратени со треска и/или осип. Останатите знаци и симптоми кои биле забележани како дел од хиперсензитивните реакции на абакавир, во детали се објаснети во делот 4.8. (Опис на селектирани несакани реакции), вклучително и респираторни и гастроинтестинални симптоми. Од особена важност е да се напомене дека овие симптоми може да доведат до грешна дијагноза на хиперсензитивните реакции како респираторни болести (пневмонија, бронхитис, фарингитис) или како гастроентеритис. Со континуирана терапија симптомите поврзани со таквите хиперсензитивни реакции се влошуваат и можат да бидат и живото-загрозувачки. По прекинувањето на терапијата со абакавир, симптомите се повлекуваат.

Во многу ретки случаи, пациентите кои ја прекинале терапијата со абакавир поради други причини, а не поради појава на хиперсензитивни реакции, исто така доживеале живото-загрозувачки несакани реакции во период од само неколку часа после повторно започнување на терапијата со абакавир (погледнете во дел 4.8, Опис на селектирани несакани реакции). Кај овие пациенти повторното воведување на терапија со абакавир мора да се врши во опкружување каде веднаш би била достапна итна медицинска помош.

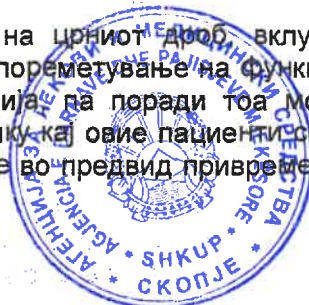
### *Телесна тежина и метаболички параметри*

За време на антиретровирусната терапија може да дојде до зголемување на телесната тежина, како и до зголемување на нивото на липиди и глукоза во крвта. Овие промени делумно се поврзани со контролата врз болеста, како и животниот стил. За липидите, во одредени случаи постои доказ за ефикасност на терапијата, додека за телесната тежина не постои цврст доказ за поврзаноста со било кој начин на лекување. За надзор на липидите и глукозата во крвта постојат препораки кои се утврдени со веќе воспоставените насоки за лекување на HIV. Пореметувањето на нивото на липидите треба да се лекува по соодветен клинички пат.

### Заболување на црниот дроб

Безбедноста и ефикасноста на Trimeq не е утврдена кај пациенти со значително нарушување на црниот дроб. Trimeq не се препорачува за употреба кај пациенти со умерено до тешко нарушување на хепаталната функција (погледенете ги деловите 4.2 и 5.2).

Пациенти со веќе постоечка дисфункција на црниот дроб, вклучително и хроничен, активен хепатитис, имаат зголемена зачестеност на пореметување на функцијата на црниот дроб во текот на комбинираната антиретровирусна терапија, па поради тоа мора да бидат под надзор, во согласност со вообичаената практика. Доколку кај овие пациенти се појават знаци на влошување на болеста на црниот дроб, мора да се земе во предвид привремено или трајно прекинување на терапијата.



## Збирен извештај за особините на лекот

### Пациенти со хроничен хепатитис В или С

Пациентите со хроничен хепатитис В или С, а кои примаат комбинирана антиретровирусна терапија, изложени се на зголемен ризик од тешки хепатални несакани реакции, кои може да бидат и со фатални последици. Во случај на истовремена антивирусна терапија против хепатитис В или С, прочитајте ги соодветните информации за тие лекови.

Triumeq содржи ламивудин, кој делува против хепатитис В. Абакавир и долутегравир немаат такво дејство. Монотерапијата со ламивудин, вообичаено не се смета за соодветна терапија за хепатитис В, поради високиот ризик од развој на резистенција на хепатитис В. Следствено, доколку Triumeq се употребува кај пациенти ко-инфицирани со хепатитис В, треба да се примени и дополнителна антивирусна терапија. Од особена важност е да се следат официјалните препораки за терапија.

Доколку кај пациентите ко-инфицирани со хепатитис В се прекине терапијата со Triumeq, се препорачуваат периодични контроли и тестови на функцијата на црниот дроб, како и проверка на маркери за репликациите на ХБВ, поради тоа што прекинувањето на употребата на ламивудин може да доведе до акутна егзацербација на хепатитис.

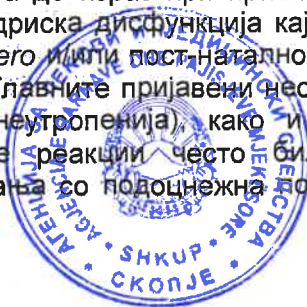
### Синдром на имунолошка реактивација

Кај пациенти со HIV инфекција, со тешка имунодефициенција во моментот на воведувањето на комбинираната антиретровирусна терапија (CART), може да дојде до појава на воспалителна реакција на асимптоматските или резидуалните опортунистички патогени, и да се предизвика сериозна клиничка состојба или влошување на симптомите. Овој тип на реакции вообичаено се јавувале во првите неколку недели или месеци по воведувањето на комбинираната антиретровирусна терапија. Соодветни примери се појава на ретинитис предизвикан од цитомегаловирусот, генерализирани и/или фокални микобактериски инфекции, како и *Pneumocystis jirovecii* пневмонија. Сите воспалителни симптоми треба внимателно да се проценат, и по потреба да се започне со соодветна терапија. Во услови на имунолошка реконституција, пријавена е и појава на автоимунолошки пореметувања (како на пример Гравесова болест (Grave's disease)) и автоимун хепатитис), меѓутоа, пријавеното време до нивната појавата е варијабилно, па следствено, тие може да се појават дури и после неколку месеци по почетокот на терапијата.

Кај некои пациенти со истовремена инфекција со хепатит В и/или С, на почетокот на терапијата со долутегравир, забележано е зголемување на биохемиските показатели на хепаталната функција во склад со синдромот на имунолошка реконституција. Кај пациентите со истовремена инфекција со хепатит В и/или С, се препорачува постојано следење на биохемиските параметри на хепатот. (Погледнете во делот "Пациенти со хроничен хепатитис В или С" погоре во текстот, како и во делот 4.8).

### Митохондриска дисфункција после изложеност in utero

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози може да варијабилен степен да влијаат на митохондриската функција, што највеќе доаѓа до израз при примена на ставудин, диданозин и зидовудин. Пријавени се случаи на митохондриска дисфункција кај HIV-негативни доенчиња кои биле изложени на нуклеозидни аналози *in utero* и/или пост-натално, што се однесува пред се' на терапија со лекови кои содржат зидовудин. Главните пријавени несакани реакции биле поврзани со хематолошки пореметувања (анемија, неутропенија), како и метаболични пореметувања (хиперлактатемија, хиперлипидемија). Овие реакции често биле минливи. Поретко биле пријавувани и некои невролошки пореметувања со подоцнежна појава (хипертонија, конвулзија,



## Збирен извештај за особините на лекот

невообичаено однесување). Моментално не е познато дали овие невролошки пореметувања се со минлив или траен карактер. Овие наоди треба да се земат во предвид за секое дете кое било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози *in utero*, а кај кое се присутни тешки клинички наоди од непозната етиологија, особено невролошки наоди. Овие наоди не влијаат на моментално важечките национални препораки за употреба на антиретровирусна терапија кај бремени жени поради спречување на вертикално пренесување на HIV.

### Миокарден инфаркт

Испитувањата извршувани по пат на набљудување покажале поврзаност помеѓу миокардниот инфаркт и употребата на абакавир. Овие испитувања воглавно опфаќале пациенти кои претходно примале антиретровирусна терапија. Податоците од клиничките испитувања укажуваат на ограничен број на миокардни инфаркти и не можат да изземат мало зголемување на ризикот. Свкупно, расположливите податоци добиени од набљудуваните групи, како и од рандомизирани испитувања, укажуваат на извесна недоследност, така што ниту можат да ја потврдат, ниту можат да ја одрекнат каузалната поврзаност помеѓу терапијата со абакавир и ризикот од миокарден инфаркт. До сега, не постои утврден биолошки механизам кој би ја објаснил можноста за зголемување на ризикот. Кога се пропишува Triumeq, треба да се преземат соодветни мерки за обид да се минимизираат сите фактори на ризик на кои би можело да се влијае (на пр. пушење, хипертензија и хиперлипидемија).

### Остеонекроза

Иако се смета дека етиологијата зависи од повеќе фактори (вклучително и употреба на кортикостероиди, бифосфонати, конзумирање алкохол, силна имunosупресија, зголемен индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза биле пријавени кај пациенти со HIV-болест во напредната фаза и/или долготрајна изложеност на комбинирана антиретровирусна терапија (CART). На пациентите треба да им се укаже дека треба да побараат лекарска помош доколку искушат болки во зглобовите, вкочанетост на зглобовите или потешкотии при движење.

### Опортунистички инфекции

На пациентите треба да им се укаже дека терапијата со Triumeq или со било кои други антиретровирусни лекови не може да ја излекува HIV инфекцијата, и дека и понатаму може да дојде до појава на опортунистички инфекции, како и други компликации поврзани со HIV инфекцијата. Поради тоа, пациентите треба да бидат под строг клинички надзор од страна на доктори кои имаат искуство со лекување на болести поврзани со HIV инфекција.

### Резистенција на лекот

Со оглед на тоа што препорачаната доза на долутегравир за пациенти со резистенција на инхибитори на интегразата е 50 mg двапати на ден, Triumeq не се препорачува за употреба кај пациенти со резистенција на инхибитори на интегразата.

### Интеракции со други лекови

Со оглед на тоа што препорачаната доза на долутегравир е 50 mg двапати на ден, во случаи кога истовремено се употребува со етравирин (без зголемени инхибитори на протеаза), ефавиренз, невирапин, рифампицин, типранавир/ритонавир, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и кантарион, Triumeq не се препорачува за употреба кај пациенти кои ги примаат овие лекови (погледнете во дел 4.5).



## Збирен извештај за особините на лекот

Triumeq не треба да се употребува истовремено со антациди кои содржат поливалентни катјони. Препораката е Triumeq да се зема 2 часа пред, или 6 часови после употребата на такви медицински производи (погледнете во дел 4.5).

Препораката е Triumeq да се зема 2 часа пред, или 6 часови после употреба на суплемементи или мултивитаминови производи кои содржат калциум, железо или магнезиум (погледнете во дел 4.5).

Долутегравир ги зголемува концентрациите на метформин. Кога се започнува и прекинува ко-администрација на долутегравир со метформин, а со цел да се одржи гликемиската контрола, треба да се земе во предвид прилагодување на дозата на метформин (погледнете дел 4.5). Метформинот се елиминира ренално така што, при ко-администрација со долутегравир, од особена важност е да се набљудува реналната функција. Оваа комбинација може да го зголеми ризикот од лактична ацидоза кај пациенти со умерено ренално оштетување (степен 3а креатинин клиренс [CrCl] 45– 59 mL/min), поради што се препорачува внимателен пристап. Треба сериозно да се земе во предвид редуцирање на дозата на метформин.

Не се препорачува комбинирана употреба на ламивудин со кладрибин (погледнете во дел 4.5).

Triumeq не смее да се употребува со било кој друг лек кој содржи долутегравир, абакавир, ламивудин или емтрицитабин.

### 4.5. Интеракција со други лекови или други форми на интеракција

Triumeq содржи долутегравир, абакавир и ламивудин, па според тоа, секоја интеракција идентификувана за секоја од овие активни состојки посебно, се однесува и на Triumeq. Не се очекуваат клинички значајни интеракции помеѓу долутегравир, абакавир и ламивудин.

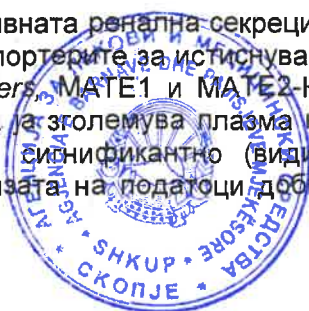
#### Влијание на другите медицински производи врз фармакокинетиката на долутегравир, абакавир и ламивудин

Долутегравир воглавно се елиминира преку метаболизмот со посредство на UGT1A1. Исто така, долутегравир е супстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, и BCRP. Истовремена администрација на Triumeq со други медицински производи кои ги инхибираат ензимите UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp може да ја зголемат концентрацијата на долутегравир во плазмата. Медицинските производи кои ги индуцираат овие ензими или транспортери може да ја намалат концентрацијата на долутегравир во плазмата и на тој начин да го намалат терапевтското дејство на долутегравир (погледнете ја Табела 1).

Одредени антацидни медицински производи ја намалуваат апсорпцијата на долутегравир (погледнете ја Табела 1).

Абакавир се метаболизира со посредство на UGT(UGT2B7) и алкохол-дехидрогеназа; истовремена администрација на индуктори (на пр. rifampicin, karbamazepin и phenytoin) или инхибитори (на пр. валпроична киселина) на UGT ензимите или соединенија кои се елиминираат преку алкохол-дехидрогеназа, може да доведат до промена во изложеноста на абакавир.

Ламивудин се излучува по ренален пат. Активната ренална секреција на ламивудин во урината се одвива со посредство на OCT2 како и транспортерите за истиснување на повеќе лекови и токсини (англ. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 и MATE2-K). Trimethoprim (инхибитор на овие транспортери на лекот) покажало дека ја зголемува плазма концентрацијата на ламивудин сепак, тоа покачување не било клинички значајно (види табела 1). Долутегравир е инхибитор на OCT2 и MATE1; сепак, анализата на податоци добиени од различни испитувања



## Збирен извештај за особините на лекот

покажала дека концентрациите на ламивудин биле слични и со истовремена администрација на долутегравир, но и без него, што укажува на тоа дека долутегравир не влијае на изложеноста на ламивудин *in vivo*. Ламивудин е исто така супстрат на хепаталниот транспортер OCT1. Бидејќи хепаталната елиминација игра минорна улога во клиренсот на ламивудин, интеракции со лекови, заради инхибиција со OCT1, не е веројатно дека имаат клиничка сигнификантност.

Иако абакавир и ламивудин се супстрати на BCRP и P-gp *in vitro*, дадена апсолутната биорасположливост на абакавир и ламивудин (види дел 5.2), инхибиторите на овие efflux транспортери не е веројатно дека ќе покажат клиничко влијание врз концентрациите на абакавир или ламивудин.

### Влијание на долутегравир, абакавир и ламивудин врз фармакокинетиката на другите медицински производи

*In vivo*, долутегравир не влијаел на мидазолам, пробен супстрат на CYP3A4. Врз основа на податоците добиени *in vivo* и/или *in vitro*, не се очекува долутегравир да покаже влијание врз фармакокинетиката на лековите кои претставуваат супстрати на било кој поголем ензим или транспортер, како на пример CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (за повеќе информации погледнете го дел 5.2).

*In vitro*, долутегравир го инхибирал реналниот транспортер на органски катјони 2 (OCT2) и транспортерот за истиснување на повеќе лекови и токсини (MATE 1). *In vivo*, кај пациентите е забележано намалување на креатинин клиренсот (секреторна фракција зависна од транспортерите OCT2 и MATE-1) за 10-14%. *In vivo*, долутегравир може да ги зголеми плазматските концентрации на лековите, кај кои излучувањето зависи од OCT2 и/или MATE-1 (на пример фампридине [ истотака познат како далфампридине], метформин) (погледнете ја Табела 1).

*In vitro*, долутегравир ги инхибирал реналните транспортери за пренос на материји, транспортерите на органски анјони (OAT1) и OAT3. Поради тоа што долутегравир не влијае *in vivo* на фармакокинетиката на тенофовир, супстрат за OAT транспортери, *in vivo* инхибицијата на OAT1 е малку веројатна. Инхибицијата на OAT3 не е испитувана *in vivo*. Долутегравир може да доведе до зголемување на концентрациите во плазмата на оние медицински производи чија екскреција зависи од OAT3.

*In vitro*, абакавир е инхибитор на MATE1; клиничките консеквенци се непознати.

*In vitro*, ламивудин е инхибитор на OCT1 и OCT2; клиничките консеквенци се непознати.

Утврдените и теоретските интеракции со селектирани антиретровирусни лекови, како и лекови кои не се антиретровирусни, се претставени во Табелата 1.

### Табела на интеракција

Интеракциите помеѓу долутегравир, абакавир, ламивудин и истовремено администрираните лекови, се претставени во Табела 1 (порастот е означен со "↑", опаѓањето со "↓", состојба без промени со "↔", површината под кривата на концентрација наспроти време "AUC", максимално забележаните концентрации со "C<sub>max</sub>", концентрација на крај на интервалот за дозирање како "C



## Збирен извештај за особините на лекот

τ"). Табелата не може да се смета за сеопфатна, но е репрезентативна за класите кои се проучувале.

Табела 1: Интеракции со други лекови

Лекови според терапевтски области	Интеракција Промена на геометриските средни вредности (%)	Препораки за ко-администрација
-----------------------------------	---	-----------------------------------

## Антиретровирусни лекови

Ненуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза		
Етравирин без зголемени (бустирани) инхибитори на протеаза / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% Ст ↓ 88%  Етравирин ↔ (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	Етравирин без зголемени инхибитори на протеаза ја намалува концентрацијата на долутегравир во плазмата. Со оглед на тоа што препорачана доза на долутегравир за пациенти кои примаат етравирин без зголемени инхибитори на протеаза е 50 mg двапати на ден, Triumeq не се препорачува за употреба кај пациенти кои примаат етравирин, доколку истовремено не се применуваат и атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир (за повеќе информации погледнете подолу во табелата).
Лопинавир+ритонавир+етравирин/долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% Ст ↑ 28% Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Дарунавир+ритонавир+етравирин/долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% Ст ↓ 36% Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Ефавиренз/Долутегравир	Долутегравир ↓	Со оглед на тоа што

Збирен извештај за особините на лекот

	<p>AUC ↓ 57% C<sub>max</sub> ↓ 39% C<sub>t</sub> ↓ 75%</p> <p>Ефавиренз ↔ (контроли од претходни испитувања) (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)</p>	<p>препорачана доза на долутегравир при истовремена употреба со ефавиренз е 50 mg двапати на ден, не се препорачува истовремена употреба на ефавиренз со Triumeq (погледнете го дел 4.4).</p>
Невирапин/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ (интеракцијата не е испитувана; поради индукцијата се очекува намалување на изложеноста слично како она забележано со ефавиренз)</p>	<p>Истовремената употреба со невирапин не е испитувана, поради индукција на ензимите може да доведе до намалување на концентрациите на долутегравир во плазмата. Влијанието на невирапин врз изложеноста на долутегравир е слично или помало од влијанието на ефавиренз. Со оглед на тоа што препорачана доза на долутегравир при истовремена употреба со невирапин е 50 mg двапати на ден, не се препорачува истовремена употреба на невирапин со Triumeq</p>
Рилпивирин	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C<sub>max</sub> ↑ 13% C<sub>t</sub> ↑ 22% Рилпивирин ↔</p>	<p>Не е потребно прилагодување на дозата.</p>
<p><i>Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (NTRI)</i></p>		
Тенофовир	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C<sub>max</sub> ↓ 3% C<sub>t</sub> ↓ 8% Тенофовир ↔</p>	<p>Не е потребно прилагодување на дозата, доколку Triumeq се употребува во комбинација со нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза. Triumeq не се препорачува за употреба во комбинација со лекови кои содржат емтрицитабин, поради тоа што и ламивудин (во Triumeq) и емтрицитабин се аналози на зидовудин (т.е. постои ризик од интрацелуларни интеракции</p>
Емтрицитабин, диданозин, ставудин, зидовудин	<p>Интеракцијата не е испитувана</p>	



Збирен извештај за особините на лекот

		(погледнете во дел 4.4).
<i>Инхибитори на протеаза</i>		
Атазанавир/Долутегравир	<p>Долутегравир ↑  AUC ↑ 91%  C<sub>max</sub> ↑ 50%  C<sub>t</sub> ↑ 180%</p> <p>Атазанавир ↔  (контроли од претходни испитувања)  (инхибиција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)</p>	Не е потребно прилагодување на дозата.
Атазанавир+ритонавир/Долутегравир	<p>Долутегравир ↑  AUC ↑ 62%  C<sub>max</sub> ↑ 34%  C<sub>t</sub> ↑ 121%</p> <p>Атазанавир ↔  Ритонавир ↔</p>	Не е потребно прилагодување на дозата.
Типранавир+ритонавир/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓  AUC ↓ 59%  C<sub>max</sub> ↓ 47%  C<sub>t</sub> ↓ 76%</p> <p>Типранавир ↔  Ритонавир ↔  (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)</p>	Со оглед на тоа што препорачана доза на долутегравир при истовремена употреба со типранавир/ритонавир е 50 mg двапати на ден, не се препорачува истовремена употреба на типранавир/ритонавир со Triumeq
Фосампренавир+ритонавир/ Долутегравир	<p>Долутегравир ↓  AUC ↓ 35%  C<sub>max</sub> ↓ 24%  C<sub>t</sub> ↓ 49%</p> <p>Фосампренавир ↔  Ритонавир ↔  (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)</p>	Фосампренавир/ритонавир ги намалува концентрациите на долутегравир, но врз основа на ограничениот број на податоци добиени во фаза III од испитувањата тоа не довело до намалување на ефикасноста. Не е потребно прилагодување на дозата.



Збирен извештај за особините на лекот

Лопинавир+ритонавир/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Не е потребно прилагодување на дозата.
Лопинавир+ритонавир/Абакавир	Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Абакавир AUC ↓ 32%	
Дарунавир+ритонавир/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>t</sub> ↓ 38%	Не е потребно прилагодување на дозата.
	Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	
<b>Други антивирусни лекови</b>		
Даклатасвир/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>t</sub> ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не извршил клинички релевантна промена на концентрациите на долутегравир во плазмата. Долутегравир не ја променил концентрацијата на даклатасвир во плазмата. Не е потребно прилагодување на дозата.
<b>Антиинфективни лекови</b>		
Триметоприм/сулфаметоксазол (котримоксазол)/Абакавир	Интеракцијата не е испитувана.	Не е потребно прилагодување на дозата на Triumeq, освен доколку пациентот нема оштетување на бубрежната функција (погледнете во дел 4.2).
Триметоприм/сулфаметоксазол (котримоксазол)/Ламивудин (160mg/800mg еднаш на ден, во времетраење од 5 денови/300mg еднинечна доза).	Ламивудин AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7% Триметоприм AUC	



Збирен извештај за особините на лекот

	<p>Сулфаметоксазол AUC ↔</p> <p>(инхибиција на транспортерите на органски катјони)</p>	
<b>Антимикробактериски лекови</b>		
Рифампицин/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C<sub>max</sub> ↓ 43% Ст ↓ 72% (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)</p>	<p>Со оглед на тоа што препорачана доза на долутегравир при истовремена употреба со рифампицин е 50 mg двапати на ден, не се препорачува истовремена употреба на рифампицин со Triumeq.</p>
Рифабутин	<p>Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C<sub>max</sub> ↑ 16% Ст ↓ 30% (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)</p>	<p>Не е потребно прилагодување на дозата.</p>
<b>Антиконвулзивни лекови</b>		
Карбамазепин/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C<sub>max</sub> ↓ 33% Ст ↓ 73%</p>	<p>Со оглед на тоа што препорачана доза на долутегравир при истовремена употреба со карбамазепин е 50 mg двапати на ден, Триумек не се препорачува за употреба кај пациенти кои се на терапија со карбамазепин.</p>
Фенобарбитал/Долутегравир Фенитон/Долутегравир Окскарбазепин/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ (интеракцијата не е испитувана; се очекува намалување на концентрациите поради индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A и намалување на изложеноста слично како она</p>	<p>Со оглед на тоа што препорачана доза на долутегравир при истовремена употреба со овие метаболички индуктори е 50 mg двапати на ден, Триумек не се препорачува за употреба кај пациенти кои се на терапија со овие метаболички индуктори.</p>



Збирен извештај за особините на лекот

	забележано со карбамазепин).	
<b>Антихистаминици (антагонисти на хистаминскиот H2 рецептор)</b>		
Ранитидин	Интеракцијата не е испитувана.  Мала веројатност за клинички значајна интеракција.	Не е потребно прилагодување на дозата.
Циметидин	Интеракцијата не е испитувана.  Мала веројатност за клинички значајна интеракција.	Не е потребно прилагодување на дозата.
<b>Цитотоксични лекови</b>		
Кладрибин/Ламивудин	Интеракцијата не е испитувана.  <i>In vitro</i> ламивудин ја инхибира интрацелуларната фосфорилација на кладрибин, што може да доведе до ризик од губење на ефикасноста на кладрибин, во случаи на комбинирана употреба во клиничко опкружување. Некои клинички наоди исто така укажуваат на можна интеракција помеѓу ламивудин и кладрибин.	Не се препорачува истовремена употреба на Triumeq со кладрибин (погледнете во дел 4.4).
<b>Опиоидни лекови</b>		
Метадон/Абакавир (40 до 90mg еднаш на ден во времетраење од 14 денови / 600mg единечна доза, а потоа 600mg двапати	Абакавир AUC → C <sub>max</sub> ↓ 35%	Кај најголем број од пациентите веројатно нема да биде потребно прилагодување на дозата на метадон; понекогаш можеби ќе биде потребно



## Збирен извештај за особините на лекот

на ден во времетраење од 14 денови).	Метадон CL/F ↑ 22%	повторно титрирање на дозата на метадон.
<b>Ретиноидни лекови</b>		
Ретиноидни соединенија (пр. Изотретиноин)	Интеракцијата не е испитувана.  Можна е интеракција поради заедничкиот пат на елиминација со посредство на алкохол-дехидрогеназа (компонента на абакавир).	Не постојат доволно податоци за да се дадат препораки за прилагодување на дозата.
<b>Разно</b>		
<i>Алкохол</i>		
Етанол/Долутегравир  Етанол/Ламивудин  Етанол/Абакавир (0.7g/kg единечна доза/600mg единечна доза)	Интеракцијата не е испитувана. (Инхибиција на алкохол дехидрогеназа).  Абакавир: AUC ↑ 41% Етанол: AUC ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
<i>Сорбитол</i>		
<i>Сорбитол раствор (3.2 гр, 10.2гр, 13.4 гр)/Ламивудине</i>	Единечна доза на ламивудин, перорален раствор 300 мг  Ламивудине: AUC ↓ 14%; 32%: 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%	Кога е можно да се избегнува истовремена администрација на Triumeq со лекови кои содржат сорбитол или други поли алкохоли кои делуваат осмотски или моносахаридни алкохоли ( на пр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Да се земе во предвид почесто следење на HIV-1 вирална концентрација кога хронична коадминистрација не може да се избегне.
<i>Блокатори на калиумови канали</i>		
Фампридине (истотака познат како	Фампридине ↑	Ко-администрација на долутегравир има потенцијал

Збирен извештај за особините на лекот

далфампридине)/Долутегравир		да предизвика конвулзии како резултат на зголемена концентрација на фампридине во плазма преку инхибиција на транспортерот OAT2; ко-администрација не е проучена. Ко-администрација на фампридин со Триумек е контраиндицирана (види дел 4.3).
<i>Антациди и суплементи</i>		
Антациди кои содржат магнезиум/алуминиум / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% (комплексно врзување за поливалентни јони)	Антацидите кои содржат магнезиум/алуминиум треба да се администрираат со поголемо временско растојание од администрацијата на Триумек (најмалку 2 часа после, или 6 часа претходно).
Суплементи на калциум/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (комплексно врзување за поливалентни јони)	Суплементите или мултивитамините кои содржат калциум, железо или магнезиум треба да се администрираат со поголемо временско растојание од администрацијата на Триумек (најмалку 2 часа после, или 6 часа претходно).
Суплементи на железо/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (комплексно врзување за поливалентни јони)	
Мултивитамини(кои содржат калциум, железо и магнезиум)/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 потребно прилагодување на дозата.



Збирен извештај за особините на лекот

<i>Антидијабетици</i>		
Метформин/Долутегравир	<p>Метформин ↑ Долутегравир ↔ Кога се ко-администрира со долутегравир од 50 mg еднаш на ден: Метформин: AUC ↑ 79% C<sub>max</sub> ↑ 66% Кога се ко-администрира со долутегравир од 50 mg двапати на ден: Метформин AUC ↑ 145 % C<sub>max</sub> ↑ 111%</p>	<p>Кога се започнува и завршува со ко-администрација на долутегравир со метформин, треба да се земе во предвид прилагодување на дозата на метформин, со цел да се одржи гликемиската контрола. Кај пациенти со умерено ренално оштетување, треба да се земе во предвид прилагодување на дозата на метформин кога се ко-администрира со долутегравир, поради зголемениот ризик од лактична ацидоза, како резултат на зголемените концентрации на метформин (погледнете во дел 4.4).</p>
<i>Хербални лекови</i>		
Кантарион/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ (интеракцијата не е испитувана; се очекува намалување на концентрациите поради индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A и намалување на изложеноста слично како она забележано со карбамазепин)</p>	<p>Со оглед на тоа што препорачана доза на долутегравир при истовремена употреба со кантарион е 50 mg двапати на ден, Триумек не се препорачува за употреба.</p>
<i>Орални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол (ЕЕ) и Норелгестромин (NGMN) / Долутегравир	<p>Ефикасност на долутегравир: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C<sub>max</sub> ↓ 1% Ефикасност на долутегравир NGMN ↔ AUC ↓ 2%</p>	<p>Долутегравир не покажал влијание на фармакодинамиката на лутеинизирачки хормон (LH), фоликуло-стимулирачкиот хормон (FSH) и прогестеронот. Кога се ко-администрираат со Triumeq, не е потребно прилагодување на дозата на оралните контрацептиви.</p>



## Збирен извештај за особините на лекот

	Сmax ↓ 11%	
--	------------	--

### Педијатриска популација

Студиите за интеракција биле спроведувани само кај возрасни пациенти.

### **4.6. Фертилитет, бременост и доене.**

#### Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивен период треба да се советуваат за потенцијалниот ризик од дефекти на невралната туба со долутегравир (компонента на Триумек, видете подолу), земајќи во предвид и ефективни мерки за контрацепција.

Доколку жената планира бременост, бенефитите и ризиците од континуиран третман со Триумек треба да се разговараат со пациентот.

#### Бременост

Искуство од студија изведена на луѓе, каде е следен исходот по породување, во Боцвана, покажува мало зголемување на дефектите на невралната туба; 7 случаи во 3.591 породување (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) на мајки кои биле на терапија која содржи долутегравир за време на зачнувањето во споредба со 21 случај во 19,361 породувања (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) на жени кои за време на зачнувањето биле на терапија која не содржи долутегравир.

Инциденцата на дефекти на неврална туба во општата популација се движи од 0.5-1 случај на 1.000 новородени (0.05-0.1%). Најголем број од дефектите на невралната туба се појавуваат во текот на првите 4 недели од ембрионалниот развој по зачнување (отприлика 6 недели после последниот менструален циклус). Ако бременоста е потврдена во првиот триместар додека пациентката е на Довато, придобивките и ризиците од продолжување на Довато наспроти префрлување на друг антиретровирусен режим треба да се разговараат со пациентот, земајќи ја во предвид гестациската возраст и критичниот временски период на развој на дефект на невралната туба.

Податоците анализирани од Антиретровирусниот регистар за бременост не укажуваат на зголемен ризик од големи дефекти при раѓање кај над 600 жени изложени на долутегравир за време на бременоста, но во моментот не се доволни за да се справат со ризикот од дефекти на невралната туба.

Во студиите за репродуктивна токсикологија на животни со долутегравир, не биле забележани несакани развојни пореметувања, вклучително и дефекти на неврална туба (види дел.5.3). Долутегравир се покажа дека ја преминува плацентата кај животните.

Повеќе од 1000 случаеви на жени кои биле изложени на долутегравир во текот на вториот и третиот триместер од бременоста не покажуваат зголемен ризик од фетална/неонатална токсичност. Триумек може да се користи во текот на вториот и третиот триместер кога очекуваниот бенефит го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.



## Збирен извештај за особините на лекот

Што се однесува до употребата на ламивудин, голем број на податоци (повеќе од 5200 резултати после изложеност во првото тромесечие) не укажуваат на малформациска токсичност. Умерен број на податоци поврзани со употребата на абакавир (повеќе од 1200 резултати после изложеност во првото тромесечие) не укажуваат на малформациска токсичност.

Абакавир и ламивудин можат да ја инхибираат репликацијата на клеточната DNK, додека пак абакавир се покажал како канцероген кај животинските модели (погледнете во дел 5.3). Клиничката релевантност на овие наоди е непозната.

### Митохондриска дисфункција

Се покажало дека *in vitro* и *in vivo* нуклеозидните и нуклеотидните аналози може до варијабилен степен да предизвикаат оштетување на митохондриската функција. Пријавени се случаи на митохондриска дисфункција кај HIV-негативни доенчиња кои *in utero* и/или пост-натално биле изложени на нуклеозидни аналози.

### Доење

Не е познато дали долутегравир се излучува во мајчиното млеко. Распожливите токсиколошки податоци добиени од испитувања на животни, покажале екскреција на долутегравир во мајчиното млеко. Кај стаорци кои биле во фаза на лактација и кои примиле единечна перорална доза од 50 mg/kg, 10 дена постпартално, долутегравир бил пронајден во мајчиното млеко, во концентрации кои обично биле поголеми од оние во крвта.

Абакавир и неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко кај стаорци кои биле во фаза на лактација. Абакавир исто така се излучува и во мајчиното млеко кај луѓето.

Врз основа на повеќе од 200 парови мајка/дете, лекувани поради HIV инфекција, серумските концентрации на ламивудин кај доенчиња чии мајки биле лекувани поради HIV инфекција се многу ниски (<4% серумски концентрации кај мајките) и прогресивно се намалуваат до немерливо ниво кога доенчето ќе достигне возраст од 24 недели. Не постојат податоци за безбедноста на абакавир и ламивудин кога се администрираат кај бебиња помали од 3-месечна возраст.

Се препорачува жените кои се инфицирани со HIV-вирусот да не дојат под никакви услови и околности, со цел да се одбегне пренесувањето на HIV.

### Фертилитет

Не постојат податоци за влијанието на долутегравир, абакавир или ламивудин врз фертилитетот кај мажите или жените. Испитувањата кај животните не индицираат никакво влијание на долутегравир врз фертилитетот кај мажјаците или женките (погледнете го дел 5.3).

## **4.7. Ефекти врз способноста за управување со моторни возила и машини**

Пациентите треба да се предупредат дека за време на терапијата со долутегравир пријавена е појава на вртоглавица. При проценување на способноста на пациентот за управување со моторни возила и машини, треба да се земе во предвид клиничката состојба на пациентот, како и профилот на несакани реакции од Truineq.

## **4.8. Несакани реакции**

Краток преглед на безбедносниот профил



## Збирен извештај за особините на лекот

Најчесто пријавувани несакани реакции чија поврзаност со употребата на долутегравир и абакавир/ламивудин се смета за можна или веројатна биле мачнина (12%), несоница (7%), вртоглавица (6%) и главоболка (6%).

Многу од несаканите реакции наброени во табелата подолу се појавуваат често (мачнина, повраќање, дијареа, треска, летаргија, осип) кај пациенти хиперсензитивни на абакавир. Поради тоа, пациентите со било кој од овие симптоми треба внимателно да се евалуираат за можна присутност на хиперсензитивност од овој вид (погледнете го дел 4.4). Многу ретко биле пријавени случаи на мултиформен еритем, Стивен-Џонсонов синдром или токсични епидермални некролизи, кај кои не можела да се исклучи хиперсензитивност на абакавир. Во овие случаи треба да се прекине со употреба на лекови кои содржат абакавир.

Најсериозни несакани реакции можно поврзани со терапијата со долутегравир и абакавир/ламивудин, забележани кај индивидуални пациенти, биле хиперсензитивни реакции кои вклучувале осип и тешки реакции на црниот дроб (погледнете во дел 4.4 и Опис на селектирани несакани реакции).

### Табеларен преглед на несакани реакции

Несаканите реакции во клиничките испитувања и после добивање на дозволата за ставање на лекот во промет, а кои се сметаат за можно поврзани со терапијата со овие состојки на Triumeq, се распоредени во Табела 2 според телесен систем, органски класи и апсолутна зачестеност. Фреквенцијата на зачестеност е дефинирана како многу чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/100$ ); помалку чести ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); многу ретки ( $< 1/10,000$ ).

Табела 2: Табеларен преглед на несакани реакции поврзани со примена на комбинирана терапија со долутегравир + абакавир/ламивудин при анализа на собрани податоци од клиничките испитувања во фаза IIb до фаза IIIb или од пост-маркетиншко искуство; и несакани реакции поврзани со терапија со dolutegravir, абакавир и ламивудин при клиничките испитувања и после добивање на дозволата за ставање на лекот во промет, кога се употребувале во комбинација со други антиретровирусни лекови.

Зачестеност	Несакана реакција
<i>Пореметувања на крвта и лимфниот систем:</i>	
Помалку чести:	Неутропенија <sup>1</sup> , анемија <sup>1</sup> , тромбоцитопенија <sup>1</sup>
Многу ретки:	Изолирана аплазија на црвени крвни клетки <sup>1</sup>
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем:</i>	
Чести:	Хиперсензитивност (погледнете во дел 4.4)
Помалку чести:	Синдром на имунолошка реконституција (погледнете во дел 4.4)
<i>Нарушувања на метаболизмот и нутрицијата:</i>	
Чести:	Анорексија
Помалку чести:	Хипертриглицеридемија, хипергликемија
Многу ретки:	Лактацидоза

## Збирен извештај за особините на лекот

<i>Психијатриски нарушувања:</i>	
Многу чести:	Несоница
Чести:	Абнормални соништа, депресија, кошмари, пореметено спиење
Помалку чести:	Суицидални мисли или суицидални обиди (особено кај пациенти со претходна историја на депресија или психијатриска болест).
<i>Нарушувања на нервниот систем:</i>	
Многу чести:	Главоболка
Чести:	Вртоглавица, сомноленција, летаргија <sup>1</sup>
Многу ретки:	Периферна неуропатија <sup>1</sup> , парестезија <sup>1</sup>
<i>Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања:</i>	
Чести:	Кашлање <sup>1</sup> , назални симптоми <sup>1</sup>
<i>Гастроинтестинални нарушувања:</i>	
Многу чести:	Мачнина, дијареа
Чести:	Повраќање, флатуленција, болка во абдоменот, болка во горниот дел на абдоменот, абдоминална дистензија, непријатно чувство во абдоменот, гастроезофагеална рефлуксна болест, диспепсија
Ретки:	Панкреатитис <sup>1</sup>
<i>Хепатобилијарни нарушувања:</i>	
Помалку чести:	Хепатитис
Ретки	Акутно хепатално затајување <sup>1</sup>
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	
Чести:	Осип, пруритис, алопеција <sup>1</sup>
Многу ретки:	Мултиформен еритем <sup>1</sup> , Стивен-Џонсонов синдром <sup>1</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>1</sup>
<i>Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво:</i>	
Чести:	Артралгија <sup>1,2</sup> , мускулни нарушувања <sup>1</sup> (вклучително и миалгија <sup>1</sup> )
Ретки:	Рабдомиолиза <sup>1</sup>
<i>Општи нарушувања и реакции на местото на примената</i>	
Многу чести:	Замор
Чести:	Астенија, треска <sup>1</sup> , слабост
<i>Испитувања</i>	
Чести:	Зголемени вредности на СРК, Зголемени вредности на ALT и/или AST
Ретки:	Зголемени вредности на амилaza <sup>1</sup>
Помалку чести	Покачување на телесна тежина

<sup>1</sup>Оваа несакана реакција била утврдена од клиничките испитувања или искуства добиени после



## Збирен извештај за особините на лекот

добивање на дозволата за ставање на абакавир или ламивудин во промет, кога се употребувале во комбинација со други антиретровирусни лекови или од пост-маркетиншко искуство со Triumeq.

### Опис на селектирани несакани реакции

#### *Хиперсензитивни реакции*

И абаквир и долутегравир се поврзуваат со ризик од хиперсензитивни реакции (HSR), кои почесто биле забележани при употреба на абаквир. Хиперсензитивните реакции забележани при употреба на секој од овие лекови (описани подолу) делат некои заеднички карактеристики, како на пр. треска и/или осип пропратени со други симптоми кои укажуваат на опфатеност на повеќе органи. Времето до појавата на хиперсензитивните реакции било 10-14 денови, како на реакциите поврзани со абаквир, така и на оние поврзани со долутегравир, иако реакциите на абаквир може да се појават и во било кој момент за време на терапијата. Доколку клинички не може да се из земе реакција на хиперсензитивност, терапијата со Triumeq мора веднаш да се прекине, без одложување, и не смее никогаш повторно да се започне лекување со Triumeq или со други лекови кои содржат абаквир или долутегравир. За подетални информации околу начинот на лекување на пациентите во случај на суспектни хиперсензитивни реакции на Triumeq, погледнете го дел 4.4.

#### Хиперсензитивност на долутегравир

Симптомите вклучувале осип, системски наоди и понекогаш пореметување на функцијата на органите, вклучително и тешки хепатални реакции.

#### Хиперсензитивност на абаквир

Знаците и симптомите на хиперсензитивност на абаквир се наброени подолу. Тие биле идентификувани или од клиничките испитувања или од следења вршени после добивање на дозволата за ставање на лекот во промет. Оние знаци и симптоми кои биле забележани кај најмалку 10% од пациентите со хиперсензитивни реакции, се претставени со задебелени букви.

Речиси сите пациенти кај кои се појавиле хиперсензитивни реакции развиле треска и /или осип (вообичаено макулопапуларни или уртикариски) како дел од синдромот, но се појавувале и реакции без осип или треска. Други поглавни/значајни симптоми вклучувале гастроинтестинални, респираторни или системски симптоми, како на пример летаргија и малаксаност.

Кожа	<b>Осип</b> (вообичаено макулопапуларни или уртикариски).
Гастроинтестинален тракт	<b>мачнина, повраќање, дијареа, абдоминална болка, улцерација во усната празнина.</b>
Респираторен тракт	<b>диспнеа, кашлање</b> , болка во грлото, респираторен дистрес синдром кај возрасни, респираторна инсуфициенција.
Разно	<b>Треска, летаргија, малаксаност, едем, лимфаденопатија, хипотензија, конјуктивитис, анафилаксија.</b>
Невролошки/психијатриски симптоми	<b>главоболка, парестезија</b>
Хематолошки симптоми	<b>лимфопенија</b>



## Збирен извештај за особините на лекот

Црн дроб / панкреас	зголемени вредности при анализи на црнодробната функција, хепатитис, хепатална инсуфициенција
Мускуло-скелетни симптоми	миалгија, поретко миолиза, артралгија, зголемени вредности на креатинин фосфокиназа
Уролошки симптоми	зголемени вредности на креатинин, ренална инсуфициенција

Симптомите поврзани со овие реакции на хиперсензитивност се влошуваат со континуирана терапија, можат да бидат животозагрозувачки, а во ретки случаи и со фатални последици.

Повторното воведување на абакавир после појавата на хиперсензитивни реакции на абакавир, резултира со брзо враќање на симптомите, и тоа во период од само неколку часа. Овие повторни хиперсензитивни реакции вообичаено се уште посериозни од претходните и може да вклучат и животозагрозувачка хипотензија и смрт. Од време на време се јавувале слични реакции и после повторно воведување на абакавир кај пациенти кои пред прекинувањето на лекувањето со абакавир имале само еден од главните симптоми на хиперсензитивност (погледнете погоре), а во исклучително ретки случаи такви реакции се појавувале и после повторно воведување на терапија кај пациенти кои претходно немале никакви симптоми на реакции на хиперсензитивност (т.е. кај пациенти за кои претходно се сметало дека добро ја поднесуваат терапијата со абакавир).

### *Метаболични параметри*

За време на антиретровирусната терапија може да дојде до зголемување на телесната тежина, како и на нивото на липиди и гликоза во крвта (погледнете во дел 4.4).

### *Остеонекроза*

Пријавени се случаи на остеонекроза, особено кај пациенти со општо прифатени фактори на ризик, HIV-болест во напредната фаза или долготрајна изложеност на комбинирана антиретровирусна терапија (CART). Зачестеноста не е позната (погледнете во дел 4.4).

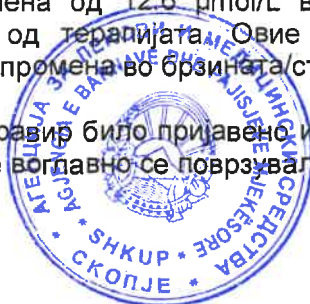
### *Синдром на имунолошка реактивација*

Кај пациенти со HIV инфекција, со тешка имунодефициенција во моментот на воведувањето на комбинираната антиретровирусна терапија (CART), може да дојде до појава на воспалителна реакција на асимптоматските или резидуалните опортунистички инфекции. Исто така, биле пријавени и автоимун заболувања (како на пр. Гравесова болест (Grave's disease) и автоимун хепатитис); меѓутоа, пријавеното време до нивната појавата е варијабилно, па следствено, тие може да се појават дури и после неколку месеци по почетокот на терапијата (погледнете во делот 4.4).

### Промени во лабораториските наоди на биохемиските параметри

Во првата недела од терапијата со долутегравир забележано е зголемување на нивото на серумскиот креатинин и како такви вредностите останале стабилни во период од 96 недели. Во студијата SINGLE, средната промена од 12.6  $\mu\text{mol/L}$  во однос на почетната вредност била забележана после 96-та недела од терапијата. Овие промени не се сметаат за клинички релевантни, бидејќи не одразуваат промена во брзината/степенот на гломеруларната филтрација.

За време на терапијата со долутегравир било пријавено и асимптоматско зголемување на нивото на креатин фосфокиназа (CPK), кое во главно се поврзувало со физичката активност.



## Збирен извештај за особините на лекот

### Коинфекција со Хепатитис В или С

Пациентите кои имале коинфекција со хепатитис В и/или С можеле да се вклучат во фаза III од испитувањата, но само доколку наодите од биохемиските анализи на хепарот на почетокот од испитувањето не биле повеќе од 5 пати над горната граница на нормала (ГГН/ULN). Свкупно, безбедносниот профил на пациентите коинфицирани со хепатитис В и/или С бил сличен на оној забележан кај пациентите кои немале истовремена инфекција со хепатитис В и или С, и покрај тоа што од сите групи кои примале терапија, степенот на отстапување во вредностите на AST и ALT биле повисоки во подгрупата пациенти коинфицирани со хепатитис В и/или С.

### Педијатриска популација

Не постојат податоци од клинички испитувања за влијанието на Tgimeq врз педијатриската популација. Индивидуални компоненти биле испитувани кај адолесценти (од 12 до 17-годишна возраст).

Врз основа на ограничениот број на расположливи податоци поврзани со долутегравир како единечна активна состојка употребувана во комбинација со други антиретровирусни лекови при лекување на адолесценти (од 12 до 17-годишна возраст), не се забележани дополнителни несакани реакции, поразлични од оние забележани кај возрасната популација.

Абакавир и ламивудин биле испитувани одвоено, како посебни лекови, но и како двојна основна нуклеозидна терапија, во комбинација со антиретровирусна терапија за лекување на педијатриски пациенти со HIV инфекција, од кои некои и претходно примале антиретровирусни лекови (АРТ), додека некои не примале (достапни се само ограничен број на податоци за употребата на абакавир и ламивудин кај доенчиња помлади од три месечна возраст). Не се забележани дополнителни несакани реакции, поразлични од оние забележани кај возрасната популација.

### Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавување за сомневање на несакани реакции по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е особено важно. На овој начин се овозможува континуирано следење на балансот корист/ризик за лекот. Здравствените работници се обврзани да го пријават секое сомневање на несакана реакција преку националниот центар за пријавување на несакани реакции.

"Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>."

## 4.9. Предозирање

После акутно предозирање со долутегравир, абакавир или ламивудин, не се забележани специфични симптоми или знаци, поинакви од оние наброени како несакани реакции.

Понатамошното третирање треба да биде во согласност со клиничките индикации, или според препораките на националните центри за контрола на труења, доколку постојат. Не постои специфична терапија за предозирање со Tgimeq. Доколку дојде до предозирање, пациентот треба да добие супортативна терапија и по потреба да се воведат соодветен надзор. Поради тоа што ламивудин може да се отстрани со дијализа, предозирањето може да се лекува со континуирана хемодијализа, иако овој процес не е доволно испитан. Не е познато дали абакавир може да се отстрани преку перитонеална дијализа или хемодијализа. Со оглед на тоа што долутегравир



## Збирен извештај за особините на лекот

цврсто се врзува за протеините во плазмата, малку е веројатно дека значително би се елиминирал со дијализа.

### 5. Фармаколошки податоци

#### 5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антивирусни лекови за системска употреба, антивирусни лекови за лекување на HIV инфекција, комбинација. ATC код: J05AR13.

##### Механизам на дејство:

Долутегравир ја инхибира HIV интегразата со тоа што се врзува за активното место на интегразата и го блокира преносот на нишките од фазата на интеграција на ретровирална Дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК), што е клучно за циклусот на репликација на HIV.

Абакавир и ламивудин се моќни селективни инхибитори на HIV-1 и HIV-2. И абакавир и ламивудин се метаболизираат последователно од интрацелуларни кинази до соодветни 5'-трифосфати (TP), кои се активни средини со продолжен интрацелуларен полу-живот, со што се овозможува дозирање еднаш на ден (погледнете во дел 5.2). Ламивудинтрифосфат (аналог на цитидин) и карбовиртрифосфат (активна трифосфатна форма на абакавир, аналог на гванозин) се супстрати и компетитивни инхибитори за реверзибилна транскриптаза на HIV. Сепак, основното антивирусно дејство се одвива со инкорпорирање на монофосфатна форма во ланецот на вирусната ДНК, што доведува до прекинување на тој ланец. Трифосфатите на абакавир и ламивудин покажуваат значително помал афинитет за ДНК полимераза на клетката-домаќин.

##### Фармакодинамски ефекти

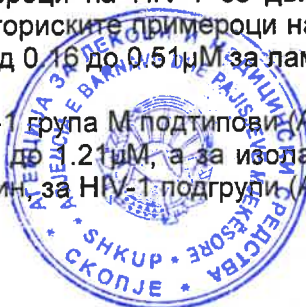
##### *Антивирусно дејство in vitro*

Се покажало дека долутегравир, абакавир и ламивудин ја инхибираат репликацијата на лабораториските примероци и клиничките изолати на HIV во различни типови на клетки, вклучително и трансформирани Т-клеточни линии, клеточни линии настанати од моноцити/макрофаги, како и примарни култури на активирани моноклеарни клетки на периферната крв (PMBCs) и моноцити/макрофаги. Концентрацијата на лекот потребна да предизвика намалување на вирусната репликација за 50% (IC<sub>50</sub> – половина од максималната инхибиторна трансформација) варираше во зависност од видот на вирусот и клетката-домаќин.

IC<sub>50</sub> за долутегравир во различни лабораториски примероци на моноклеарни клетки на периферна крв (PBMC) изнесувал 0.5 nM, додека при употреба на MT-4 клетки, тој се движел помеѓу 0.7–2 nM. Слични вредности на IC<sub>50</sub> биле забележани и кај клиничките изолати, без поголема разлика во подтиповите; на панел од 24 изолати на HIV-1 од групите A, B, C, D, E, F и G, како и групата O, средната вредност на IC<sub>50</sub> изнесувала 0.2nM (во опсег помеѓу 0.02-2.14). Средната вредност на IC<sub>50</sub> за 3 изолати на HIV-2 изнесувала 0.18nM (во опсег помеѓу 0.09-0.61).

Средната вредност на IC<sub>50</sub> за абакавир во лабораториските примероци на HIV-1III<sub>B</sub> and HIV-1HXB2 се движела во опсег помеѓу 1,4 до 5,8µM. Медијаната или средната вредност на IC<sub>50</sub> за ламивудин во лабораториските примероци на HIV-1 се движела во опсег од 0.007 до 2.3µM. Средната вредност на IC<sub>50</sub> во лабораториските примероци на HIV-2 (LAV2 и EHO) се движела во опсег од 1.57 до 7.5µM за абакавир, и од 0.16 до 0.51µM за ламивудин.

Вредноста на IC<sub>50</sub> за абакавир, за HIV-1 група M подтипови (A-G) се движела во опсег од 0.002 до 1.179µM, за група O во опсег од 0.022 до 0.21µM, а за изолатите на HIV-2, во опсег од 0.024 до 0.49µM. Вредноста на IC<sub>50</sub> за ламивудин, за HIV-1 подгрупи (A-G) се движеле во опсег од 0.001 до



## Збирен извештај за особините на лекот

0.170 $\mu$ M, за група O во опсег од 0.030 до 0.160 $\mu$ M, и за изолатите на HIV-2 во опсег од 0.002 до 0.120  $\mu$ M во моноклеарните клетки на периферната крв.

Изолатите на HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; и подтипот C или CRF\_AC, n=13) од 37 нелекувани пациенти во Африка и Азија биле осетливи на абакавир (промената на IC50 < 3,0 пати), освен за два изолати CRF02\_AG кај кои вредноста за абакавир се променила 2,9 и 3,4 пати. Изолатите од групата O собрани од пациенти кои не биле лекувани со антиретровирусни лекови, се покажале доста осетливи на дејството на ламивудин.

Во клеточната култура комбинацијата на абакавир и ламивудин покажала антивирусно дејство против изолати кои не припаѓале на подтиповите B и изолати на HIV-2 кое било еквивалентно на антивирусното дејство против изолатите на подтиповите B.

### *Антивирусно дејство во комбинација со други антивиротици*

Не се забележани антагонистички реакции *in vitro* во употребата на долутегравир со другите испитувани антиретровирусни лекови (ставудин, абакавир, ефавиренз, невирапин, лопинавир, ампренавир, енфувиртид, маравирок и ралтегравир). Исто така, рибаварин немал значително влијание на дејството на долутегравир.

Не е забележано антагонистичко влијание врз антивирусното дејство на абакавир во клеточната култура кога се употребувал во комбинација со нуклеозидните инхибитори на реверзибилна транскриптаза (NRTI) диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин или зидовудин, не-нуклеозидниот инхибитор на реверзибилна транскриптаза (NNRTI) невирапин, или со инхибиторот на протеаза (PI) ампренавир.

Не се забележани антагонистички реакции *in vitro* во употребата на ламивудин со другите испитувани антиретровирусни лекови (абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

### *Влијание на човечкиот серум*

Кај 100%-ниот човечки серум, средната вредност на промена на дејството на долутегравир била 75 пати, што резултирало со вредност IC90 прилагоден за протеини од 0.064 $\mu$ g/mL. Испитувањата на врзувањата за протеините во плазмата *in vitro* покажуваат дека во терапевските концентрации, абакавир само малку до умерено (~49%) се врзува за протеините во плазмата кај луѓето. Ламивудин покажува линеарна фармакокинетика во целиот опсег на терапевтските дозирања, и во мала мера се врзува за протеините во плазмата (помалку од 36%).

## Резистенција

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

Испитувањето на развојот на резистенцијата *in vitro* се врши преку употреба на методот сериска пасажа. При употреба на лабораториски примероци на HIV III за време на пасажа во текот на 112 дена, селектираните мутации се појавувале бавно, со супституции на положбите S153Y и F. Овие мутации не биле селектирани кај пациенти кои во клиничките студии примале долутегравир. Кога се користел примерокот NL432, биле селектирани мутациите E92Q (вредност на промена (FC) 3) и G193E (исто така вредност на промена (FC) 3). Овие мутации биле селектирани кај пациенти со веќе постоечка резистенција на ралтегравир, а кои потоа биле третирани со долутегравир (назначена како секундарна мутација за долутегравир).

Во понатамошните експерименти за селекција на клинички изолати на подтипот B, кај сите пет изолати била забележана мутацијата R263K (од 26-тата недела, па натаму). Кај изолатите од подтипот C (n=2) и A/G (n=2), супституција R236K на интегразата била издвоена во еден изолат,



## Збирен извештај за особините на лекот

додека супституција G118R била издвоена кај два изолата. Во клиничката програма, мутацијата R236K била пријавена кај два пациенти со подтипови В и С кои биле подложени на антиретровирусна терапија (ART), како и кај индивидуални пациенти кои не биле подложени на инхибитори на интеграна (INI). Сепак, тоа немало влијание на осетливоста на долутегравири *in vitro*. Мутацијата G118R ја намалува осетливоста на долутегравири кај изолатите со насочена мутагенеза (вредност на промена (FC) 10), но, не била забележана кај пациенти кои примале долутегравири во III фаза од програмата.

Како единечни мутации, примарните мутации на ралтегравири/елвитегравири (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) не влијаат на осетливоста на долутегравири *in vitro*. Кога во експериментите со изолати со насочена мутагенеза, на примарните мутации ќе им се додадат мутации назначени како секундарни мутации поврзани со инхибитори на интеграна (за ралтегравири/елвитегравири), осетливоста на долутегравири се' уште останува на исто или слично ниво како осетливоста на вирусот од див тип. Во случајот со мутацијата Q148, забележано е зголемување на вредноста на промена за долутегравири со зголемувањето на бројот на секундарните мутации. Влијанието на мутацијата Q148 (H/R/K) исто така било потврдено и во *in vitro* експериментите каде се користела пасаж на изолати со насочена мутагенеза. Во сериската пасаж со сојот NL432, која започнала со изолатите со насочена мутагенеза кои ги имаат мутациите N155H или E92Q, не била забележана понатамошна селекција на резистенција (вредноста на промената (FC) од приближно 1, останала непроменета). Од друга страна, во пасаж која започнала со мутации кои ја имаат мутацијата Q148H (вредност на промена (FC) 1), биле забележани мноштво различни секундарни мутации поврзани со употребата на ралтегравири, што резултирало со последователен пораст на вредноста на промена (FC) >10.

Не била забележана клинички релевантна фенотипска крајна вредност (вредност на промена (FC) во однос на вирус од див тип); генотипската резистенција претставувала подобар индикатор за резултатот.

Осетливоста на долутегравири била анализирана во седумстотини и пет изолати отпорни на ралтегравири, кај пациенти кои биле на терапија со ралтегравири. Вредноста на промена (FC) на долутегравири била < 10 кај 94% од 705-те клинички изолати.

### Резистенција *in vivo*: (долутегравири)

Кај претходно нетретирани пациенти, а кои во фаза IIb или фаза III од испитувањето примале долутегравири +2 нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза (NRTI), не бил забележан развој на резистенција кон групата инхибитори на интеграна, ниту кон групата на нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза (NRTI) (n=876, следење од 48-96 недели).

Кај пациенти со претходно неуспешни одговори на терапии, но кои не примале лекови од групата инхибитори на интеграна (испитување SAILING), супституции на инхибитори на интеграна биле забележани кај 4/354 пациенти (следење од 48 недели) кои примале терапија со долутегравири, даван во комбинација со основниот режим (BR) на терапија по избор на испитувачот. Од тие четири пациенти, двајца имале единствена супституција R263K на интеграна со максимален FC од 1,93, еден пациент имал полиморфна супституција V151V/I на интеграна со максимален FC од 0,92, додека еден пациент имал претходно постоечки мутации на интеграна, па се претпоставува дека претходно примал инхибитори на интеграна или преносен пат бил инфициран со вирус резистентен на инхибитори на интеграна. Мутацијата R263K била исто така селектирана *in vitro* (погледнете погоре).

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



## Збирен извештај за особините на лекот

Изолатите на HIV-1 резистентни на абакавир биле селектирани *in vitro* и *in vivo* и се поврзуваат со специфичните генотипски промени во регионот на кодоните на реверзибилна транскриптаза (RT) (кодони M184V, K65R, L74V и Y115). За време на селекцијата на абакавир *in vitro*, најпрво се појавила мутацијата M184V и резултирала со приближно двојно зголемување на IC50, што е под клиничката гранична промена на вредноста за абакавир од 4.5. Континуираната пасажа во зголемување на концентрациите на лекот, резултирала со селектирање на двојни RT-мутации 65R/184V и 74V/184V, или тројна RT-мутација 74V/115Y/184V. Две мутации допринеле за промена на осетливоста на абакавир за 7-8 пати, додека за промена на осетливоста за повеќе од 8 пати била потребна комбинација на три мутации.

Резистенцијата на HIV-1 кон ламивудин вклучува развој на промена на аминокиселина M184I или M184V во близина на активното место на вирусната реверзибилна транскриптаза. Оваа варијанта се појавува и *in vitro* и кај пациенти инфицирани со HIV-1 лекувани со антиретровирусна терапија која содржи ламивудин. Мутациите M184V покажуваат намалена осетливост во голема мера кон ламивудин, како и намалена способност за вирусна репликација *in vitro*. M184V се поврзува со приближно двојно зголемување на резистенцијата кон абакавир, но не предизвикува клиничка резистенција на абакавир.

Изолатите резистентни на абакавир може исто така да покажат и намалена осетливост кон ламивудин. Комбинацијата абакавир/ламивудин покажала намалена осетливост на вируси со супституции K65R, кои можат, но и не мора да ја содржат супституцијата M184V.I, како и на вируси со супституции L74V и M184V/I.

Не постои веројатност за вкрстена резистенција помеѓу долутегравир или абакавир или ламивудин и антиретровирусни лекови од другите групи, како на пример PI или NNRTI.

### Влијание на електрокардиограм

Не било забележано значајно влијание на QTc интервалот при употреба на дози на долутегравир кои биле приближно три пати повисоки од клинички препорачаните дози. Со абакавир или ламивудин не биле извршени слични испитувања.

### Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на Trimeq кај пациенти инфицирани со HIV вирусот, кои претходно не биле подложени на терапија, се темели врз анализи на податоци собрани од повеќе испитувања. Анализите опфатиле две рандомизирани, меѓународни, двојно слепи, активно контролирани испитувања, SINGLE (ING114467) и SPRING-2 (ING113086), потоа меѓународното, отворено, активно-контролирано испитување FLAMINGO (ING114915), како и рандомизираното, отворено, активно-контролирано, мултицентрично испитување на неинфериорноста, ARIA (ING117172).

Испитувањето STRIVING (201147) било рандомизирано, отворено, активно-контролирано, мултицентрично испитување на неинфериорноста преку префрлање на друга терапија кај пациенти со вирусна супресија кои во својата анамнеза немале документирана резистенција на ниту една група на лекови.

Во испитувањето SINGLE, била формирана група од 833 пациенти кои примале доза од долутегравир 50mg еднаш на ден во комбинација со фиксна доза од абакавир-ламивудин (DTG + ABC/3TCO) или со фиксна доза од ефавиренз-тенофовир-емтрицитабин (EFV/TDF/FTC). На почетокот на испитувањето, средната возраст на пациентите била 35 години, 16% од пациентите биле жени, 32% од пациенти не припаѓале на белата раса, 7% имале коинфекција со Hepatitis C, додека 4% од пациентите имале HIV инфекција од C категорија според калсификацијата CDC; овие карактеристики биле слични помеѓу групите кои ја примале терапијата.



Збирен извештај за особините на лекот

Резултатите од 48-неделното испитување (вклучувајќи ги и резултатите од клучните ко-варијабилни од почетокот на терапијата), се претставени во Табела 3.

Табела 3 – Виролошки одговор на рандомизирано лекување во испитувањето SINGLE после 48 недели (Snapshot algorithm)

	48 недели	
	DTG 50 mg + ABC/3TC еднаш на ден N=414	EFV/TDF/FTC Еднаш на ден N=419
HIV-1 RNA <50 копии/mL	88%	81%
Разлика во терапијата*	7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Отсуство на виролошки одговор†	5%	6%
Не постојат виролошки податоци во рамките на 48-те недели	7%	13%
<u>Причини</u>		
Прекинување на испитувањето / испитуваниот лек поради несакана реакција или смрт ‡	2%	10%
Прекинување на испитувањето / испитуваниот лек поради други причини §	5%	3%
Недостасуваат податоци за испитуваниот период, но испитувањето не е прекинато	0	<1%
HIV-1 RNK < 50 копии/mL според почетните коваријанти		
<b>Вирусно оптеретување на почетокот на терапијата (копии/mL)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4+ на почетокот на терапијата (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>		
Машки	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Женски	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Раса</b>		
Бела	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)



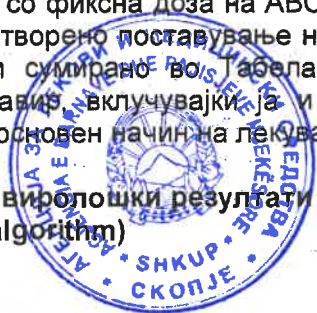
Збирен извештај за особините на лекот

Афро-американска / африканско потекло / Останати	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Возраст (години)		
< 50	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥ 50	45/53 (85%)	36/44 (82%)
<p>*Прилагодено заради почетни фактори на стратификација.</p> <p>†Вклучува испитаници кои го прекинале лекувањето пред 48-та недела поради недостаток или губење на ефикасноста, како и испитаници со ≥ 50 копии во рамките на 48-те недели.</p> <p>‡Вклучува испитаници кои го прекинале лекувањето поради несакани реакции или смрт во било кој момент од првиот ден на анализата до крајот на 48-та недела, доколку за тоа немало достапни вирусолошки податоци за лекувањето во анализираниот период.</p> <p>§Ги вклучува причините како што се повлекување на согласноста, недостапност на пациенти за време на контролното следење, преместување, отстапување од протоколот.</p> <p>Забелешка: ABC/3TC = абакавир 600 mg, ламивудин 300 mg во форма на комбинација на фиксни дози на Kivexa/Epzicom.</p> <p>EFV/TDF/FTC = ефавиренз 600 mg, тенофовир 300 mg, емтрицитабин 200 mg во форма на Atripla FDC.</p>		

Во примарната 48-неделна анализа, бројот на пациенти со вирусолошка супресија кај онаа група која била лекувана со комбинирана терапија на долутегравир +ABC/3TC бил супериорен во однос на групата која примала EFV/TDF/FTC ( $p=0.003$ ); истата разлика во терапиите била забележана и помеѓу испитаниците кои биле групирани според почетното ниво на HIV RNK (< или > 100,000 копии/mL). Средното време до супресија на вирусот било пократко кај групата пациенти кои биле на терапија со ABC/3TC + DTG (28 наспроти 84 денови,  $p<0.0001$ ). Прилагодената средна вредност на промена на бројот на CD4+T клетките во однос на почетната вредност изнесувала 267 клетки, наспроти 208 клетки/  $\text{mm}^3$  ( $p<0.001$ ), соодветно. И анализата на времето до вирусна супресија, и анализата на промените од почетните вредности, биле однапред одредени и прилагодени за мултиплицитет. После 96-та недела, одговорот на терапијата бил 80% наспроти 72%, соодветно. Разликата во крајниот резултат останала статистички значителна ( $p=0,006$ ). Статистички поголемите одговори на терапијата со DTG+ABC/3TC се последица на поголемата стапка на повлекување од испитувањето поради појава на несакани реакции во групата лекувана со примена на комбинирана терапија со EFV/TDF/FTC, независно од стратумот на вирусното оптеретување. Свкупните разлики во терапијата во 96-та недела се однесуваат на пациенти со високо и ниско вирусно оптеретување на почетокот на испитувањето. Во 144-та недела од отворената фаза на испитувањето SINGLE, вирусолошката супресија била одржана, групата која била на терапија со DTG+ABC/3TC (71%) била супериорна во однос на на групата која била на терапија со EFV/TDF/FTC (63%), а разликата помеѓу лекувањата била 8.3% (2,0; 14,6).

Во испитувањето SPRING-2, 822 пациенти биле лекувани или со долутегравир во доза од 50mg еднаш на ден, или со ралтегравир во доза од 400mg двапати на ден (слепо лекување). И двата лека се употребувале во комбинација со фиксна доза на ABC/3TC (приближно 40%) или TDF/FTC (приближно 60%), која се давала во отворено поставување на студијата. Почетните демографски податоци и резултати се прикажани сумирано во Табела 4. Долутегравир се покажал како неинфериорен во однос на ралтегравир, вклучувајќи ја и подгрупата пациенти кои биле на терапија со абакавир/ламивудин како основен начин на лекување.

Табела 4: Демографски податоци и вирусолошки резултати од рандомизираното лекување во испитувањето SPRING-2 (Snapshot algorithm)



## Збирен извештај за особините на лекот

	DTG 50mg еднаш на ден + 2 NRTI N=411	RAL 400mg двапати на ден + 2 NRTI N=411
<b>Демографски податоци</b>		
Средна возраст (години)	37	35
Жени	15%	14%
Не припаѓаат на белата раса	16%	14%
Hepatitis B и/или C	13%	11%
C категорија според калсификацијата CDC	2%	2%
Основна терапија со комбинација на ABC/3TC	41%	40%
<b>Резултати од ефикасност на лекувањето после 48 недели</b>		
HIV-1 RNK <50 копии/mL	88%	85%
Разлика во терапиите*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)	
Отсуство на вирусолошки одговор†	5%	8%
Не постојат вирусолошки податоци во рамките на 48-те недели	7%	7%
<b>Причини</b>		
Прекинување на испитувањето / испитуваниот лек поради несакана реакција или смрт ‡	2%	1%
Прекинување на испитувањето / испитуваниот лек поради други причини §	5%	6%
HIV-1 RNK <50 копии/mL кај пациенти кои примаат ABC/3TC	86%	87%
<b>Резултати од ефикасност на лекувањето после 96 недели</b>		
HIV-1 RNK <50 копии/mL	81%	76%
Разлика во терапиите*	4.5% (95% CI: -1.1%, 10.0%)	
HIV-1 RNK <50 копии/mL кај пациенти кои примаат ABC/3TC	74%	76%
*Прилагодено заради почетни фактори на стратификација.		
†Вклучува испитаници кои го прекинале лекувањето пред 48-та недела поради недостаток или губење на ефикасноста, како и испитаници со $\geq 50$ копии во рамките на 48-те недели.		
‡Вклучува испитаници кои го прекинале лекувањето поради несакани реакции или смрт во било кој момент од првиот ден на анализата до крајот на 48-та недела, доколку за тоа немало достапни вирусолошки податоци за лекувањето во анализираниот период.		
§Ги вклучува причините како што се отстапување од протоколот, недостапност на пациенти за време на контролното следење и повлекување на согласноста.		
Забелешка: DTG = долутегравир, RAL = ралтегравир		

Збирен извештај за особините на лекот

Во FLAMINGO, 485 пациенти биле лекувани со долутегравир во доза од 50mg еднаш на ден, или дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800mg/100mg еднаш на ден. И двата лека биле истовремено администрирани или со ABC/3TC (приближно 33%), или со TDF/FTC (приближно 67%). Сите терапии се применувале отворено. Главните демографски податоци и резултати се прикажани сумирано во Табела 5

Табела 5: Демографски податоци и вирусолошки резултати од рандомизираното лекување во испитувањето FLAMINGO (Snapshot algorithm)

	DTG 50mg еднаш на ден + 2 NRTI N=242	DRV + RTV 800mg + 100mg еднаш ден + 2 NRTI N=424
<b>Демографски податоци</b>		
Средна возраст (години)	34	34
Жени	13%	17%
Не припаѓаат на белата раса	28%	27%
Hepatitis B и/или C	11%	8%
C категорија според калсификацијата CDC	4%	2%
Основна терапија со комбинација на ABC/3TC	33%	33%
<b>Резултати од ефикасност на лекувањето после 48 недели</b>		
HIV-1 RNK <50 копии/mL	90%	83%
Разлика во терапиите*	7.1% (95% CI: 0.9%, 13.2%)	
Отсуство на вирусолошки одговор†	6%	7%
Не постојат вирусолошки податоци во рамките на 48-те недели	4%	10%
<b>Причини</b>		
Прекинување на испитувањето / испитуваниот лек поради несакана реакција или смрт ‡	1%	4%
Прекинување на испитувањето / испитуваниот лек поради други причини §	2%	5%
Недостасуваат податоци за испитуваниот период, но испитувањето не е прекинато	<1%	2%
HIV-1 RNK <50 копии/mL кај пациенти кои примаат ABC/3TC	90%	85%
Средно време до вирусна супресија**	28 денови	85 денови
*Прилагодено заради почетни фактори на стратификација, p=0.025.		
†Вклучува испитаници кои го прекинале лекувањето пред 48-та недела поради недостаток или губење на ефикасноста, како и испитаници со $\geq 50$ копии во рамките на 48-те недели.		
‡Вклучува испитаници кои го прекинале лекувањето поради несакани реакции или смрт во било кој		

Збирен извештај за особините на лекот

момент од првиот ден на анализата до крај на 48-та недела, доколку за тоа немало достапни вирусолошки податоци за лекувањето во анализираниот период.

§Ги вклучува причините како што се повлекување на согласноста, недостапност на пациенти за време на контролното следење и отстапување од протоколот.

\*\*p<0.001.

Забелешка: DRV+RTV = дарунавир+ритонавир, DTG = долутегравир.

Во 96-та недела, вирусната супресија кај групата која примала терапија со долутегравир (80%) била супериорна во однос на групата која примала терапија со DRV/r (68%) (прилагодена разлика во терапиите [DTG-(DRV+RTV)]: 12.4%; 95% CI: [4.7, 20.2]. Стапката на одговор на терапијата во 96-та недела била 82% за DTG+ABC/3TC и 75% за DRV/r+ABC/3TC.

Во ARIA (ING117172), рандомизирано, отворено, активно контролирано, мултицентрично испитување на неинфериорност, со паралелни групи; 499 возрасни жени инфицирани со HIV-1 вирусот, а кои претходно не биле подложени на антиретровирусна терапија, биле рандомизирани сразмерно 1:1 да примаат или фиксна дозна комбинација од DTG/ABC/3TC FDC во доза од 50mg/600mg/30mg, или атазанавир во доза од 300mg, плус ритонавир во доза од 100mg, плус фиксна комбинација од тенофовир дизпроксил / емтрицитабин во доза од 245mg/200mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC). Сите овие лекови се примале еднаш на ден.

Табела 6: Демографски податоци и вирусолошки резултати после 48 недели од рандомизираното лекување во испитувањето ARIA (Snapshot algorithm)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
<b>Демографски податоци</b>		
Средна возраст (години)	37	37
Жени	100%	100%
Не припаѓаат на белата раса	54%	57%
Нератитис В и/или С	6%	9%
С категорија според калсификацијата CDC	4%	4%
<b>Резултати од ефикасност на лекувањето после 48 недели</b>		
HIV-1 RNK <50 копии/mL	82%	71%
Разлика во терапиите*	10.5 (3.1% to 17.8%) [p=0.005].	
вирусолошки одговор - неуспех	6%	14%



Збирен извештај за особините на лекот

<b>Причини</b>		
Податоците во рамките на испитуваниот период не биле под граничната вредност од 50копии/mL.	2%	6%
Прекинување на испитувањето поради недостаток на ефикасност	2%	<1%
Прекинување на испитувањето поради други причини, но нивото се одржало во рамките на граничните вредности	3%	7%
Не постојат вирусолошки податоци	12%	15%
Прекинување на испитувањето поради несакана реакција или смрт	4%	7%
Прекинување на испитувањето поради други причини	6%	6%
Недостасуваат податоци за испитуваниот период, но испитувањето не е прекинато	2%	2%

HIV1- Хуман имунодефициентен вирус тип 1

DTG/ABC/3TC FDC- абакавир/ долутегравир/ ламивудин, фиксна дозна комбинација

ATV+RTV+TDF/FTC FDC- атазанавир + ритонавир+ тенофовир диспроксил/емтрицитабин, фиксно дозна комбинација

STRIIVING (201147) е 48- неделно, рандомизирано, отворено, активно контролирано, мултицентрично испитување на неинфериорноста кај пациенти кои претходно немале неуспешен одговор на терапија, ниту пак документирана резистенција на било која група на лекови. Испитаниците со вирусолошка супресија (HIV-1 RNK <50копии/mL) биле рандомизирани сразмерно (1:1) да продолжат со постоечката антиретровирусна терапија (2 NRTI со дополнително примање на или IP, NNRTI или INI), или да се префрлат на фиксно дозна комбинација од ABC/DTG/3TC FDC еднаш на ден (ран премин). Еден од основните критериуми за исклучување од испитувањето била коинфекција со хепатитис В.

Пациентите претежно биле припадници на белата раса (66%) или на црната раса (28%) од машки пол (87%). Главните претходни начини на пренесување на инфекцијата биле хомосексуални (73%) или хетеросексуални (29%) контакти. Процентот на пациенти со позитивен серолошки наод бил 7%. Средното време од почетокот на антиретровирусната терапија изнесувал 4.5 години.

Табела 7: Резултати од рандомизираното испитување STRIIVING (Snapshot algorithm)

Резултати од испитувањето (плазматски HIV-1 RNK <50 копии/mL) во 24-та недела и во 48-недела – Snapshot analysis (ITT-E популација)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Постоечка антиретровирусна терапија (ART) N=278 n (%)	Ран премин (Switch) ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Доцен премин (Switch) ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Период за резултати	Ден 1 до 24 недела	Ден 1 до 24 недела	Ден 1 до 48 недела	Ден 1 до 48 недела



## Збирен извештај за особините на лекот

Виролошки успех	85%	88%	83%	92%
Виролошки неуспех	1%	1%	<1%	1%
<u>Причини</u>				
Податоците во рамките на испитуваниот период не биле под граничната вредност	1%	1%	<1%	1%
Не-виролошки податоци	14%	10%	17%	7%
Прекинување на испитувањето поради несакана реакција или смрт	4%	0%	4%	2%
Прекинување на испитувањето поради други причини	9%	10%	12%	3%
Недостаток на податоци за испитуваниот период, но испитувањето не е прекинато.	1%	<1%	2%	2%
ABC/DTG/3TC FDC = абакавир/долутегравир/ламивудин комбинација на фиксни дози; APT = антиретровирусна терапија; HIV-1 = вирус на хумана имунодефициенција тип 1; ITT-E = популација предвидена за лекување преку изложување на лекот ( <i>intent-to-treat exposed</i> ).				

Кај групата која била на терапија со фиксно-дозна комбинација од ABC/DTG/3TC (85%), вирусната супресија (HIV-1 RNK <50 копии/mL) во 24-та недела била статистички неинфериорна во однос на вирусната супресија кај групата која и понатаму продолжила да прима тековна антиретровирусна терапија (88%). Прилагодената разлика во соодносот и 95%CI [ABC/DTG/3TC наспроти тековната антиретровирусна терапија] изнесувала 3,4%; 95%CI: (-9,1; 2.4). После 24-недела, сите останати испитаници преминале на фиксно-дозна комбинација ABC/DTG/3TC (доцен премин (switch)). Вирусната супресија во 48-ма недела се одржала на слично ниво и во групата која рано преминала на фиксно дозна комбинација, и во групата која преминала подоцна на оваа терапија.

Резистенција *De novo* кај пациенти со неуспешен одговор на терапијата во испитувањата SINGLE, SPRING-2 и FLAMINGO.

Во трите споменати испитувања не била забележана резистенција *De novo* на групата инхибитори на интегразата, како и на групата нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза (NRTI), кај пациенти кои биле лекувани со комбинација на долтегравир+абакавир/ламивудин.

За споредбените лекови типична резистенција била забележана при употреба на комбинирана терапија со TDF/FTC/EFV (SINGLE; шест со резистенција на не-нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза-NNRTI, и еден со значителна резистенција на нуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза-NRTI) и со комбинација на 2 NRTI + ралтегравир (SPRING-2; четири со значителна резистенција на NRTI и еден со резистенција на ралтегравир),



## Збирен извештај за особините на лекот

додека, пак, *de novo* резистенција не била воопшто забележана кај пациенти кои биле на комбинирана терапија со 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO).

### Педијатриска популација

Во I/II фаза од 48-неделното мултицентрично, отворено испитување (P1093/ING112578), фармакокинетските параметри, безбедноста, подносливоста и ефикасноста на долутегравир биле евалуирани во комбинација со режимите на лекување на инфанти, деца и адолесценти инфицирани со HIV-1.

После 24 недели, 16 од 23 (69%) од адолесцентите (од 12 до 17-годишна возраст), кои биле на терапија со долутегравир еднаш на ден (35 mg, n=4; 50 mg n=19) во комбинација со оптимизиран основен начин на лекување, постигнале вирусно оптеретување од помалку од 50 копии/mL. После 24 недели, кај 20 од 23 деца и адолесценти (87%), нивото на HIV-1 RNK се намалило за  $>1 \log_{10}$  копии/mL во однос на почетната вредност, или нивото на HIV-1 RNK изнесувало  $<400$  копии/mL. Кај четири испитаници бил забележан вирусолошки неуспех, но ниту еден од нив не покажал резистенција на инхибитори на интеграза (INI) во моментот на вирусолошкиот неуспех.

### **5.2. Фармакокинетски својства**

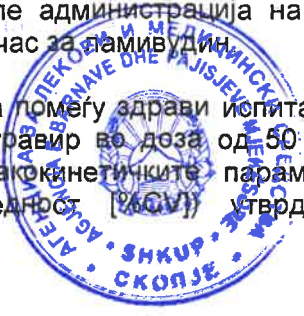
Се покажало дека таблетата Truemeq е биоеквивалентна на таблетата која содржи долутегравир како единствена активна состојка, како и на таблетата со комбинација на фиксни дози на абакавир/ламивудин (ABC/3TC FDC), администрирани одделно. Тоа било докажано со вкрстено испитување на биоеквивалентноста на единечните дози на Truemeq (на гладно), наспроти 1 таблета долутегравир од 50 mg во комбинација со 1 таблета абакавир 600 mg/ламивудин 300 mg (на гладно) кај здрави испитаници (n=66). Влијанието на оброкот со висок процент на маснотии врз таблетата Truemeq, бил евалуиран кај подгрупа пациенти во рамките на истото испитување (n=12). Плазматскиот  $C_{max}$ , односно AUC на долутегравир после администрација на Truemeq со оброк кој содржи висок процент на маснотии, биле 37%, односно 48% поголеми, соодветно, отколку вредностите кои се добивале после администрација на Truemeq на гладно. Оваа состојба не се смета за клинички значителна (погледнете во делот Апсорпција). Влијанието на храната на плазматската изложеност на абакавир и ламивудин после администрација на Truemeq со оброк кој содржи висок процент на маснотии, било многу слично на претходно забележаното влијание на храната после употреба на фиксно дозна комбинација ABC/3TC FDC. Овие резултати укажуваат на тоа дека Truemeq може да се администрира со, или без храна.

Фармакокинетичките карактеристики на долутегравир, ламивудин и абакавир, се опишани во продолжение.

### Апсорпција

По перорална администрација долутегравир, абакавир и ламивудин бргу се апсорбираат. Апсолутната биорасположливост на долутегравир не е утврдена. Апсолутната биорасположливост на абакавир кај возрасни пациенти, администриран перорално, изнесувал 83%, додека на ламивудин 80-85%. Средното време потребно за постигнување на максимална концентрација во серумот ( $t_{max}$ ) изнесувало околу 2 до 3 часа (после администрација на дозата во форма на таблета) за долутегравир, 1.5 часа за абакавир и 1.0 час за ламивудин.

Изложеноста на долутегравир воглавно била слична помеѓу здрави испитаници и испитаници со HIV-1 инфекција. После администрација на долутегравир во доза од 50 mg еднаш на ден кај возрасни испитаници со HIV-1 инфекција, фармакокинетичките параметри во состојба на динамичка рамнотежа (геометриска средна вредност [%CV]) утврдена врз основа на



## Збирен извештај за особините на лекот

популациската фармакокинетичка анализа, биле  $AUC_{(0-24)} = 53.6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ,  $C_{\text{max}} = 3.67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , и  $C_{\text{min}} = 1.11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . После администрација на абакавир во единечна доза од 600 mg, средната вредност (CV)  $C_{\text{max}}$  била 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%), додека средната вредност (CV)  $AUC_{\infty}$  била 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). После перорална администрација на ламивудин во повеќекратни дози од 300 mg еднаш на ден во период од седум денови, средната вредност (CV)  $C_{\text{max}}$  во состојба на динамичка рамнотежа била 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%), додека средната вредност (CV)  $AUC_{24}$  била 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Плазматскиот  $C_{\text{max}}$  и AUC на долутегравир после администрација на Triumeq со оброк кој содржи висок процент на маснотии биле за 37% и 48% поголеми, соодветно, отколку после администрација на Triumeq на гладно. Во однос на администрацијата на абакавир, дошло до намалување на  $C_{\text{max}}$  за 23%, додека AUC останал непроменет. Изложеноста на ламивудин била слична и со храна, и без храна. Овие резултати укажуваат на тоа дека Triumeq може да се администрира со, или без храна.

### Дистрибуција

Видливиот волумен на дистрибуција на долутегравир (после перорална администрација на лекот во форма на суспензија,  $V_d/F$ ) се проценува на 12.5 L. Испитувањата на интравенската администрација на абакавир и ламивудин укажуваат на тоа дека просечниот видлив волумен на дистрибуција изнесува 0.8 и 1.3 L/kg, соодветно.

Врз основа да податоците *in vitro*, долутегравир во голем процент (>99%) се врзува за протеините во плазмата кај луѓето. Врзувањето на долутегравир за протеините во плазмата е независно од концентрациите на долутегравир. Вкупниот сооднос на концентрација на радиоактивност поврзан со лекот во крвта и плазмата во просек се движи помеѓу 0.441. и 0.535, што укажува на минимална поврзаност на радиоактивноста со компонентите на крвните клетки. Делот од долутегравир кој останува неврзан во плазмата се зголемува при ниско ниво на серумскиот албумин (<35 g/L), што е забележано кај испитаници со умерено оштетување на хепаталната функција. Испитувањата на врзувањата за протеините во плазмата *in vitro* укажуваат на тоа дека абакавир во терапевтски концентрации само малку, до умерено се врзува за протеините во плазмата кај луѓето (~49%). Ламивудин покажува линеарна фармакокинетика во опсегот на терапевтски препорачаните дози и во ограничена мера се врзува за протеините во плазмата *in vitro* (<36%).

Долутегравир, абакавир и ламивудин се присутни во цереброспиналната течност (CSF).

Кај 13 испитаници кои претходно не биле на терапија, кои биле лекувани со стабилен режим кој вклучувал долутегравир во комбинација со абакавир/ламивудин, концентрациите на долутегравир во цереброспиналната течност во просек изнесувале 18 ng/mL (во споредба со неврзаните концентрации во плазмата, како и над IC50). Испитувањата на абакавир покажуваат дека сразмерот на AUC во цереброспиналната течност и плазмата е помеѓу 30 и 44%. Забележаните вредности при највисоките концентрации биле девет пати повисоки од IC50 на абакавир од 0.08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  или 0.26  $\mu\text{M}$  после администрација на абакавир во доза од 600mg. двапати на ден. Средната вредност на сразмерот на концентрација на ламивудин во цереброспиналната течност и серумот, 2-4 часови после перорална администрација, изнесувала околу 12%. Вистинскиот опсег на навлегување на ламивудин во централниот нервен систем, како и неговата поврзаност со клиничката ефикасност не се познати.

Долутегравир е присутен и во женскиот и во машкиот генитален тракт. AUC во цервиковагиналниот секрет, цервикалното ткиво и вагиналното ткиво изнесувал 6-10% од соодветните вредности во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа. AUC во семето



## Збирен извештај за особините на лекот

изнесувал 7%, односно 17% во ректалното ткиво од соодветните вредности во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа.

### Биотрансформација

Долутегравир примарно се метаболизира преку UGT1A1, а во помал дел со посредство на CYP3A компонента (9.7% од вкупната доза администрирана во испитувањата на балансот на материја кај луѓе). Долутегравир е преобладавајќо циркулирачко соединение во плазмата; реналната елиминација на непроменетата активна супстанца е ниска (<1% од дозата). Педесет и три проценти од вкупната перорална доза се излачува во непроменета форма преку фецесот. Не е познато дали се' или само дел од тоа е последица на неапсорбираната активна состојка или на билиарната екскреција на глукуронидатните конјугати, која во луменот на цревата може понатаму да се разградува за да го создаде матичното соединение. Триесет и два процента од вкупната перорална доза се излачува во урината во форма на етер-глукурониди на долутегравир (18.9% од вкупната доза), метаболити добиени по пат на N-деалкилација (3.6% од вкупната доза) и метаболити кои настануваат со оксидација на бензен јаглерод (3.0% од вкупната доза).

Абакавир примарно се метаболизира во црниот дроб, додека приближно 2% од администрираната доза се излачува во непроменета форма преку бубрезите. Примарните метаболички патишта кај човекот се одвиваат со посредство на алкохол дехидрогеназа и глукуронидација, при што доаѓа до создавање на 5'-карбоксилни киселини и 5'-глукурониди, кои претставуваат околу 66% од администрираната доза. Овие метаболити се излачуваат преку урината.

Метаболизмот на ламивудин претставува спореден пат на елиминација. Во најголем дел, ламивудин се отстранува по ренален пат, во непроменета форма. Со оглед на тоа што ламивудин се метаболизира во црниот дроб во многу мала мера (5-10%), мала е веројатноста за метаболичка интеракција помеѓу ламивудин и другите лекови.

### Интеракција со лекови

*In vitro*, долутегравир не покажал ниту директна, ниту слаба инхибиција ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) на цитохром P<sub>450</sub> ензимите (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, на уридин дифосфат глукуроносил трансфераза (UGT)1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro*, долутегравир не ги индуцирал ензимите CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Врз основа на овие податоци, не се очекува долутегравир да има влијание на фармакокинетиката на лековите кои се супстрати на поголеми ензими или транспортери (погледнете во дел 4.5).

*In vitro*, долутегравир не бил супстрат на човечки OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.

*In vitro*, абакавир не ги инхибира ниту индуцира CYP ензимите (како што се CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и покажува слаба или отсуство на инхибиција на OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP и P-gp или MATE2-K. Абакавир затоа не се очекува да влијае врз плазма концентрациите на лековите кои се супстрати на овие ензими или транспортери.

Абакавир не бил сигнификантно метаболизиран од страна на CYP ензимите. *In vitro*, абакавир не бил супстрат на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 или MRP4, затоа лековите кои ги модулираат овие транспортери не се очекува дека ќе влијаат на плазма концентрациите на абакавир.

*In vitro*, ламивудин не ги инхибира ниту индуцира CYP ензимите (како што се CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и покажува слаба или отсуство на инхибиција на OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP и P-gp MATE 1 или MATE2-K. Ламивудин затоа не се очекува да влијае врз плазма концентрациите на лековите кои се супстрати на овие ензими или транспортери.

Ламивудин не бил сигнификантно метаболизиран од страна на CYP ензимите.



## Збирен извештај за особините на лекот

### Елиминација

Долутегравир има терминален полу-живот од ~14 часови. Врз основа на фармакокинетичка анализа на дадената популација, видливиот клиренс по перорална употреба (CL/F) кај пациенти со HIV инфекција изнесува приближно 1L/ч.

Средната вредност на полу-животот на абакавир е приближно 1.5 часови. Геометриската средна вредност на терминалниот полу-живот на интраклеточните активни состојки на карбовиртрифосфатите (TP) во состојба на динамичка рамнотежа, изнесува 20.6 часови. После администрација на повеќекратни перорални дози на абакавир од 300 mg двапати на ден, не е забележана значителна акумулација на абакавир. Елиминацијата на абакавир се одвива преку хепаталниот метаболизам, после што неговите метаболити се излачуваат првенствено преку урината. Метаболитите и непроменетиот абакавир, во урината сочинуваат приближно 83% од администрираната доза на абакавир. Остатокот се елиминира преку фецесот.

Забележаниот полу-живот на елиминација на ламивудин е 5 до 7 часови. Кај пациенти, кои примале ламивудин во доза од 300 mg еднаш на ден, терминалниот интраклеточен полу-живот на ламивудинтрифосфат (TP) изнесувал 16 до 19 часови. Средната вредност на системскиот клиренс на ламивудин изнесува приближно 0.32 l/h/kg, а во најголем дел се одвива преку бубрезите (>70%) преку органскиот катјонски транспортен систем. Испитувањата вршени кај пациенти со оштетување на бубрежната функција, укажуваат на тоа дека пореметувањето на бубрежната функција влијае на елиминацијата на ламивудин. Потребно е намалување на дозите кај пациенти со креатинин клиренс <50ml/мин (погледнете во дел 4.2).

### Фармакокинетичка / фармакодинамичка поврзаност

Во едно рандомизирано испитување, наменето за иследување на дозните опсези, пациентите заразени со HIV-1 вирусот, а кои биле лекувани со примена на монотерапија со долутегравир (ING111521), на 11-тиот ден од терапијата покажале брзо и дозно-зависно антивирусно дејство, со средно намалување на HIV-1 RNK од 2.5 log<sub>10</sub>, по примање на доза од 50 mg. Овој антивирусен одговор се одржал 3 до 4 денови по последната доза, кај групата која примала доза од 50 mg.

### Интраклеточна фармакокинетика

Геометриската средна вредност на терминалниот интраклеточен полу-живот на карбовиртрифосфатите (TP) во состојба на динамичка рамнотежа, изнесувал 20.6 часови, споредбено со геометриската средна вредност на полу-животот на абакавир во плазмата која изнесувала 2.6 часови. Терминалниот интраклеточен полу-живот на ламивудин-TP бил пролонгиран на 16-19 часови, споредбено со полу-животот на ламивудин во плазмата кој изнесувал 5-7 часови, што овозможува дозирање на ABC и ЗТС еднаш на ден.

### Посебни популации на пациенти

#### *Нарушување на хепаталната функција*

Постојат фармакокинетички податоци за долутегравир, абакавир и ламивудин, за секој лек посебно.

Долутегравир првенствено се метаболизира и елиминира преку хепатот. Кај 8 испитаници со умерено нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh стадиум B), како и кај 8 контролирани, здрави, возрасни испитаници биле администрирани единечни дози од по 50 mg долутегравир. Иако вкупната концентрација на долутегравир во плазмата била слична и кај едната и кај другата група, кај испитаниците со умерено нарушување на хепаталната функција изложеноста на неврзаниот долутегравир бил 1.5 до 2 пати поголема отколку кај здравите испитаници. Не е



## Збирен извештај за особините на лекот

потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено нарушување на хепаталната функција. Не е испитувано влијанието на тешкото оштетување на хепаталната функција врз фармакокинетиката на долутегавир.

Абакавир првенствено се метаболизира преку хепатот. Фармакокинетиката на абакавир била испитувана кај пациенти со умерено нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh резултат 5-6), кои примале единечна доза од 600 mg. Резултатите покажале дека постои средна вредност на зголемување на AUC на абакавир за 1.89 пати [1,32; 2,70], како и за 1.58 пати [1.22; 2.04] продолжен полу-живот на елиминација. Кај пациенти со умерено нарушување на хепаталната функција не се препорачува намалување на дозата, поради значителна варијабилност во изложеноста на абакавир.

Податоците добиени од испитувањата на пациенти со умерено до тешко нарушување на хепаталната функција покажале дека хепаталната дисфункција нема значително влијание врз фармакокинетиката на ламивудин.

Врз основа на податоците добиени за абакавир, Triumeq не се препорачува за администрација кај пациенти со умерено и тешко нарушување на хепаталната функција.

### *Оштетување на бубрежната функција*

Постојат фармакокинетички податоци за долутегавир, абакавир и ламивудин, за секој лек посебно.

Реналниот клиренс на активните состојки во непроменета форма е второстепен пат на елиминација на долутегавир. Испитувањето на фармакокинетиката на долутегавир било извршено кај испитаници со тешко оштетување на бубрежната функција (CLcr < 30mL/min). Не се забележани клинички значителни фармакокинетски разлики помеѓу испитаници со тешко оштетување на бубрежната функција (CLcr < 30mL/min) и соодветни здрави испитаници. Долутегавир не е испитуван кај пациенти на дијализа, но не се очекува разлика во изложеноста.

Абакавир првенствено се метаболизира преку црниот дроб, а приближно 2% од абакавир се излучува преку урината во непроменета форма. Фармакокинетиката на абакавир кај пациенти во терминална фаза на бубрежно заболување е слична на онаа забележана кај пациенти со нормална бубрежна функција.

Испитувањата на ламивудин покажуваат зголемување на концентрациите на лекот во плазмата (AUC) кај пациентите со бубрежна дисфункција поради намалување на клиренсот.

Врз основа на податоците добиени за ламивудин, Triumeq не се препорачува за администрација кај пациенти со креатинин клиренс <50ml/min.

### Повозрасни пациенти

Популациската фармакокинетичка анализа на долутегавир, која била направена врз основа на податоци добиени од испитување на возрасни пациенти инфицирани со HIV-1, покажала дека возраста немала клинички значајно влијание врз изложеноста на долутегавир.

Фармакокинетичките податоци за употребата на долутегавир, абакавир и ламивудин кај испитаници над 65-годишна возраст се ограничени.

### Педијатриска популација



## Збирен извештај за особините на лекот

Фармакокинетиката на долутегравир кај 10 адолесценти (од 12 до 17 годишна возраст), инфицирани со HIV-1, а кои претходно примале антиретровирусна терапија, покажала дека употребата на долутегравир во дози од по 50 mg еднаш на ден, резултирала со изложеност на долутегравир која може да се спореди со онаа забележана кај возрасни пациенти кои примале долутегравир во дози од по 50 mg еднаш на ден.

Достапни се само ограничени податоци за употребата на дневни дози од 600 mg абакавир и 300 mg ламивудин кај адолесценти. Фармакокинетичките параметри се споредливи со оние пријавени кај возрасни пациенти.

### Полиморфизми во ензимите кои ги метаболизира лекот

Не постојат докази дека вообичаените полиморфизми во ензимите кои ги метаболизира лекот ја менуваат фармакокинетиката на долутегравир до клинички значителна мерка. Во една мета-анализа во која се употребувале фармакогеномски примероци добиени од клинички испитувања на здрави испитаници, испитаниците со UGT1A1 (n=7) генотипови и со слаб метаболизам на долутегравир, покажале за 32% понизок клиренс на долутегравир, како и за 46% повисок AUC, во споредба со испитаниците со генотипови поврзани со нормалниот метаболизам преку UGT1A1 (n=41).

### Пол

Популациската фармакокинетичка анализа на фармакокинетички податоци добиени од фаза IIb и фаза III од испитувањата вршени кај возрасни пациенти, покажала дека полот на пациентите нема клинички значајно влијание врз изложеноста на долутегравир. Не постојат докази дека би било потребно прилагодување на дозата на долутегравир, абакавир или ламивудин врз основа на влијанието на полот врз фармакокинетичките параметри.

### Раса

Популациската фармакокинетичка анализа на фармакокинетички податоци добиени од фаза IIb и фаза III од испитувањата вршени кај возрасни пациенти, покажала дека расата на пациентите нема клинички значајно влијание врз изложеноста на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир после примена на единечна перорална доза кај испитаници со потекло од Јапонија, е слична со параметрите забележани кај пациенти со потекло од западниот дел на Земјата (САД). Не постојат докази дека би било потребно прилагодување на дозата на долутегравир, абакавир или ламивудин врз основа на влијанието на расата врз фармакокинетичките параметри.

### Коинфекција со хепатитис В или С

Популациската фармакокинетичка анализа покажала дека коинфекцијата со вирусот хепатитис С нема клинички значајно влијание врз изложеноста на долутегравир. Податоците поврзани со испитаници кои имаат коинфекција со хепатитис В се ограничени (погледнете во делот 4.4).

### **5.3. Претклинички податоци за безбедност**

Нема достапни податоци за влијанието на комбинацијата на долутегравир, абакавир и ламивудин врз животни, освен негативни наоди од микронуклеусните тестирања *in vivo* спроведени на стаорци, со кои се тествало влијанието на комбинацијата на абакавир и ламивудин.

### Мутагеност и канцерогеност



## Збирен извештај за особините на лекот

Долутегравир не покажал мутаген или кластоген потенцијал ниту во тестовите *in vitro* спроведени на бактериски и култивирани клетки од цицачи, ниту во микронуклеусниот тест/есеј *in vivo* спроведен кај глодари.

Ниту абакавир, ниту ламивудин не покажале мутагеност во бактериските тестирања, но, како и останатите нуклеозидни аналози, инхибираат репликација на клеточната DNK во тестовите *in vitro* спроведени кај цицачи, како на пример тестирањата на лимфоми кај глувци. Резултатите од микронуклеусниот тест *in vivo* кај стаорци со комбинација на абакавир и ламивудин биле негативни.

Во испитувањата *in vivo*, ламивудин не покажал генотоксично дејство. Испитувањата покажале дека високите концентрации на абакавир имаат слаб потенцијал да предизвикаат хромозомско оштетување *in vitro* и *in vivo*.

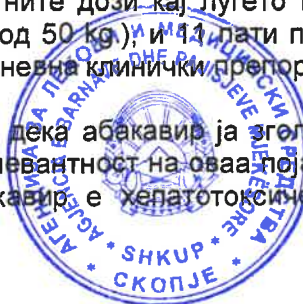
Канцерогениот потенцијал на комбинацијата на долутегравир, абакавир и ламивудин не е испитуван. Во долгорочните испитувања кај глувци и стаорци, долутегравир не покажал канцерогено дејство. Во долгорочните испитувања на канцерогеноста на пероралните дози кај глувци и стаорци, ламивудин не покажал никаков канцероген потенцијал. Испитувањата на канцерогеноста на абакавир администриран перорално кај глувци и стаорци, покажале зголемување на инциденцата на малигни и немалигни тумори. Кај двата вида, малигните тумори се појавиле на препонските лимфни жлезди кај мажјаците и на клиторалната жлезда кај женките, додека кај стаорците се појавиле на тироидната жлезда кај мажјаците, и на црниот дроб, мочниот меур, лимфните јазли и поткожното ткиво, кај женките.

Најголем дел од овие тумори се појавиле при администрација на највисоката доза на абакавир од 300 mg/kg/ден кај глувците, и 600 mg/kg/ден кај стаорците. Исклучок бил туморот на препонските лимфни жлезди, кој се појавил и при администрација на дози од 110 mg/kg кај глувците. Системската изложеност при која немало никакво влијание врз глувците и стаорците, била тројно, односно седум пати поголема од системската изложеност која се постигнува кај луѓе за време на терапија. Иако клиничката релевантност на овие наоди не е позната, овие податоци покажуваат дека клиничката корист го надминува потенцијалниот канцероген ризик за луѓето.

### Токсичност со повторливи дози

Влијанието на долготрајното, секојдневно лекување со високи дози на долутегравир било оценувано во испитувањата на токсичноста на повторливи перорални дози кај стаорци (до 26-та недела) и кај мајмуни (до 38-та недела). Примарното влијание на долутегравир биле гастроинтестинална интолеранција или иритација кај стаорците и кај мајмуните, при администрација на дози кои предизвикале системска изложеност приближно 38 и 1.5 пати поголема од клиничката изложеност кај луѓето при администрација на дози од 50 mg, што е утврдено врз основа на AUC. Со оглед на тоа што гастроинтестиналната (GI) интолеранција се смета за последица на локална администрација на активната состојка, вредностите изразени во mg/kg или mg/m<sup>2</sup> се соодветни за детерминирање на безбедниот опсег за оваа токсичност. Гастроинтестиналната интолеранција кај мајмуните се појавила после администрирани дози кои биле 30 пати поголеми од еквивалентните дози кај луѓето изразени во mg/kg (определено врз основа на телесна тежина на личност од 50 kg); и 41 пати поголема од еквивалентните дози кај луѓето изразени во mg/m<sup>2</sup> за вкупната дневна клинички препорачана доза од 50 mg.

Токсиколошките испитувања покажале дека абакавир ја зголемува тежината на црниот дроб кај стаорците и мајмуните. Клиничката релевантност на оваа појава не е позната. Не постојат докази од клиничките испитувања дека абакавир е хепатотоксичен. Дополнително, кај луѓето не е



## Збирен извештај за особините на лекот

забележана автоиндукција на метаболизмот на абакавир, ниту индукција на метаболизмот на другите лекови кои се метаболизираат во црниот дроб.

После двегодишна администрација на абакавир, забележана е блага дегенерација на миокардот во срцето кај глувците и стаорците. Системската изложеност била од 7 до 21 пати поголема од очекуваната системска изложеност кај луѓето. Клиничката релевантност на оваа појава не е утврдена.

### Репродуктивна токсичност

Испитувањата на репродуктивната токсичност кај животни, покажале дека долутегравир, ламивудин и абакавир поминуваат низ плацентата.

Пероралната администрација на долутегравир кај бремени женки-стаорци во дневни дози до 1000 mg/kg од 6-от до 17-от ден на гестација, не предизвикала токсичност за мајката, развојна токсичност, ниту пак тератогеност (50 пати поголема изложеност од клиничката изложеност при администрирање на дози од по 50 mg кај луѓе кога се администрираат во комбинација со абакавир и ламивудин, што било утврдено врз основа на AUC).

Пероралната администрација на долутегравир кај бремени женки-зајаци во дневни дози до 1000 mg/ од 6-от до 18-от ден на гестација, не предизвикала развојна токсичност, ниту пак тератогеност (0.74 пати поголема изложеност од клиничката изложеност при администрирање на дози од по 50 mg кај луѓе кога се администрираат во комбинација со абакавир и ламивудин што било утврдено врз основа на AUC). Кај зајациите, токсичноста за мајката (намалено внесување на храна, послабо излучување/изостанок на фецес/урина, супримирано зголемување на телесната тежина) била забележана при администрација на дози од 1000 mg/kg (0.74 пати поголема изложеност од клиничката изложеност при администрирање на дози од по 50 mg кај луѓе кога се администрираат во комбинација со абакавир и ламивудин, што било утврдено врз основа на AUC).

Ламивудин не покажал тератогеност во испитувањата кај животни, но имало индикации за пораст на рана смртност на ембрионот кај зајаци при релативно ниско ниво на системска изложеност, споредбено со оние кои се постигнуваат кај луѓето. Слично влијание не било забележано кај стаорците, дури ни при исклучително високо ниво на системска изложеност.

Абакавир покажал токсичност за развој на ембрионот и фетусот кај стаорците, но не и кај зајациите. Овие наоди вклучувале и намалена телесна тежина на плодот, појава на едема на плодот и пораст на варијации/малформации на скелетот, зголемување на бројот на рани интраутерни смртни случаи, како и на бројот на мртвороденчиња. Не може да се донесе заклучок во врска со тератогениот потенцијал на абакавир поради таквата ембрио-фетална токсичност. Истражувањата на фертилитетот кај стаорци покажале дека долутегравир, абакавир и ламивудин не влијаат на плодноста на мажјаците и женките.

## 6. Фармацевтски карактеристики

### 6.1. Листа на ексципиенти

#### Јадро на таблетата

Манитол (E421)  
Микрокристална целулоза  
Повидон K29/32  
Натриум скроб гликолат



## Збирен извештај за особините на лекот

Магнезиум стеарат

### Обвивка на таблетата

Поли(винил) алкохол – делумно хидролизиран  
Титан диоксид  
Макрогол  
Талк  
Железен оксид, црн  
Железен оксид, црвен

### **6.2. Инкомпатибилност**

Не е применливо

### **6.3. Рок на употреба**

3 години

### **6.4. Посебни услови на чување**

Да се чува во оригиналното пакување, за да се заштити од влага. Шишенцето да се чува цврсто затворено. Да не се отстранува десикантот.

За овој лек не се потребни посебни услови за чување на одредена температура.

### **6.5. Природа и содржина на пакувањето**

Бело шишенце од полиетилен со висока густина (HDPE), затворено со полипропиленски затворац, безбедно за деца, и полиетиленска топлински запечатена заштитна фолија. Едно шишенце содржи 30 филм-обложени таблети и десикант.

Повеќекратно пакување со 90 (3 пакувања со по 30 таблети) филм-обложени таблети. Секое пакување со 30 филм-обложени таблети содржи десикант.

Сите големини на пакувањата може да не се присутни на пазарот.

### **6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранувањето на неупотребените производи**

Нема посебни препораки и мерки на претпазливост.

### **7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет**

Европа Лек Фарма ДООЕЛ, Ул. Јадранска Магистрала бр. 31, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

### **8. Број на одобрение за ставање на лекот во промет**



Збирен извештај за особините на лекот

**9. Датум на прво решение за ставање на лекот во промет и датум на последното обновено одобрение**

11-1073/3 од 20.06.2018

**10. Датум на последна ревизија на текстот**

Јули 2021



