

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχο), 600 mg αβακαβίρης (ως θειική) και 300 mg λαμιβουδίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Μωβ, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, ωσειδή δισκία διαστάσεων 22 x 11 mm περίπου, με χαραγμένη την ένδειξη «572 Tri» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Triumeq ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πριν από την έναρξη θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη, πρέπει να γίνεται εξέταση για την παρουσία του αλληλίου HLA-B*5701 σε κάθε ασθενή με λοίμωξη από τον HIV, ανεξάρτητα από την φυλετική προέλευση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αβακαβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι φέρουν το αλληλίο HLA-B*5701.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά (με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg)

Η συνιστώμενη δόση του Triumeq σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά είναι ένα δισκίο άπαξ ημερησίως.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Triumeq δεν πρέπει να χορηγούνται σε ενήλικες, εφήβους ή παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg διότι πρόκειται για δισκία σταθερής δόσης στα οποία δε μπορεί να μειωθεί η δόση. Τα διασπειρόμενα δισκία Triumeq θα πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά που ζυγίζουν τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg.

Στις περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται διακοπή ή αναπροσαρμογή της δόσης μίας εκ των δραστικών ουσιών, διατίθενται ξεχωριστά σκευάσματα ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης ή λαμιβουδίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός θα πρέπει να ανατρέχει στις πληροφορίες καθενός από αυτά τα επιμέρους φαρμακευτικά προϊόντα.

Διατίθεται ξεχωριστή δόση ντολουτεγκραβίρης (επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή διασπειρόμενα δισκία) όπου ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, St. John's wort, ετραβιρίνη (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), εφαβιρένζη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Διασπειρόμενα δισκία

Το Triumeq διατίθεται ως διασπειρόμενα δισκία για ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία δεν είναι συγκρίσιμη. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να γίνεται άμεση αντικατάσταση του ενός σκευάσματος με το άλλο (βλ. παράγραφο 5.2).

Παραλειπόμενες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση του Triumeq, θα πρέπει να την λάβει το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη δόση δεν είναι προγραμματισμένη να ληφθεί εντός 4 ωρών. Εάν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 4 ωρών, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε αλλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι για τους ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται διαφορετική δόση από εκείνη που χρησιμοποιείται για νεαρότερους ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα λόγω αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία όπως η μείωση της νεφρικής λειτουργίας και οι μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Triumeq δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η έκθεση στη λαμβουδίνη αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η χρήση του Triumeq δεν συνιστάται εκτός εάν κριθεί απαραίτητο. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κλίμακα 5-6) απαιτείται στενή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των επιπέδων της αβακαβίρης στο πλάσμα, αν είναι εφικτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Triumeq σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 14 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί ακόμη.

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το Triumeq μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα με στενά θεραπευτικά παράθυρα που είναι υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT), συμπεριλαμβανομένης χωρίς περιορισμό της φαμπριδίνης (γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη, βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.8)

Τόσο η αβακαβίρη όσο και η ντολουτεγκραβίρη σχετίζονται με κίνδυνο εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HSR) (βλέπε παράγραφο 4.8), και μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά όπως ο πυρετός και/ή το εξάνθημα μαζί με άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν πολυοργανική συμμετοχή. Από κλινικής άποψης δεν μπορεί να προσδιοριστεί εάν μία αντίδραση υπερευαισθησίας με το Triumeq προκαλείται από την αβακαβίρη ή την ντολουτεγκραβίρη. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά με αβακαβίρη και ορισμένες από αυτές ήταν απειλητικές για τη ζωή και, σε σπάνιες περιπτώσεις, θανατηφόρες όταν δεν αντιμετωπίστηκαν κατάλληλα. Ο κίνδυνος εκδήλωσης αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη είναι υψηλός για ασθενείς που βρίσκονται θετικοί στην εξέταση για την παρουσία του αλληλίου HLA-B*5701. Εντούτοις, στους ασθενείς που δεν φέρουν αυτό το αλληλίο, η συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη που αναφέρθηκε ήταν χαμηλή.

Συνεπώς, θα πρέπει πάντοτε να ακολουθούνται οι παρακάτω οδηγίες:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει πάντοτε να τεκμηριώνεται η κατάσταση ως προς το HLA-B*5701.

- Δεν θα πρέπει ποτέ να ξεκινούν θεραπεία με το Triumeq ασθενείς που είναι θετικοί στο HLA-B*5701, ούτε ασθενείς που είναι αρνητικοί στο HLA-B*5701 και είχαν εκδηλώσει πιθανολογούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη κατά τη λήψη σχήματος που περιείχε αβακαβίρη στο παρελθόν.

- **Η χορήγηση του Triumeq πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας, ακόμη και στην περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει το αλληλίο HLA-B*5701.** Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με το Triumeq μετά από εμφάνιση υπερευαισθησίας, μπορεί να οδηγήσει στην άμεση εμφάνιση αντίδρασης που είναι απειλητική για τη ζωή. Θα πρέπει να παρακολουθείται η κλινική κατάσταση συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης.

- Μετά από διακοπή της θεραπείας με το Triumeq λόγω πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας, **δεν πρέπει ποτέ ξανά να γίνει επανέναρξη του Triumeq ή οποιουδήποτε άλλου φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει αβακαβίρη ή ντολουτεγκραβίρη.**

- Η επανέναρξη προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη μετά από την εκδήλωση πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη μπορεί να οδηγήσει σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε διάστημα λίγων ωρών. Αυτή η επανεμφάνιση συνήθως είναι πιο σοβαρή σε σχέση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο.

- Προκειμένου να αποφευχθεί η επανέναρξη της αβακαβίρης και της ντολουτεγκραβίρης, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς που εμφάνισαν πιθανολογούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας να

απορρίπτουν τα απομένοντα δισκία του Triumeq.

Κλινική περιγραφή των αντιδράσεων υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ποσοστό <1% των ασθενών που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη σε κλινικές μελέτες και χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, ιδιοσυστασιακά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς μέσω των κλινικών μελετών και της μετεγκριτικής παρακολούθησης. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονταν εντός των πρώτων έξι εβδομάδων (διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση 11 ημέρες) από την έναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη, **αν και αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.**

Σχεδόν όλες οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη περιλαμβάνουν πυρετό και/ή εξάνθημα. Άλλα σημεία και συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί στα πλαίσια αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 (*Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*), και περιλαμβάνουν συμπτώματα από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, τα συμπτώματα αυτά **ενδέχεται να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας ως νόσου του αναπνευστικού (πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα), ή γαστρεντερίτιδας.** Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την αντίδραση υπερευαισθησίας επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και **μπορεί να αποβούν απειλητικά για τη ζωή.** Συνήθως τα συμπτώματα αυτά αποδράμουν με τη διακοπή της αβακαβίρης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς που έχουν σταματήσει την αβακαβίρη για λόγους που δεν σχετίζονται με συμπτώματα αντίδρασης υπερευαισθησίας, έχουν επίσης εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις εντός λίγων ωρών από την επανέναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη (βλέπε Παράγραφο 4.8 *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*). Η επανέναρξη της αβακαβίρης σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ιατρική βοήθεια.

Σωματικό βάρος και παράμετροι του μεταβολισμού

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, και το βάρος σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Triumeq δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Το Triumeq δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα βλαβών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Επί ενδείξεων επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θεραπείας.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που αντιμετωπίζονται με συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στις σχετικές πληροφορίες συνταγογράφησης για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Tivicay περιέχει λαμβουδίνη, η οποία δρα κατά της ηπατίτιδας Β. Η αβακαβίρη και η ντολουτεγκραβίρη δεν διαθέτουν τέτοια δράση. Η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη γενικά δεν θεωρείται επαρκής για την ηπατίτιδα Β, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής της ηπατίτιδας Β είναι υψηλός. Εάν το Tivicay χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συνλοίμωξη με ηπατίτιδα Β, γενικά απαιτείται η χορήγηση ενός επιπλέον αντι-ϊικού. Θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Εάν το Tivicay διακοπεί σε ασθενείς με συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας και των δεικτών αντιγραφής του HBV, καθώς η διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να οδηγήσει σε οξύ παροξυσμό της ηπατίτιδας.

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (συχνά αναφέρεται ως CPC). Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινάει θεραπεία όταν είναι απαραίτητο. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Άνοδος στις ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη. Συνιστάται παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C. (Βλέπε «Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C» πιο πριν σε αυτή την παράγραφο, καθώς και παράγραφο 4.8).

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από ενδομήτρια έκθεση

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχουν υπάρξει αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα, οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια μερικές νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε στη φάση της

ενδομήτριας ζωής σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα και το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις υπάρχουσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Καρδιαγγειακά επεισόδια

Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης με την αβακαβίρη δείχνουν ασυνεπή αποτελέσματα, αρκετές μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (κυρίως εμφράγματος του μυοκαρδίου) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αβακαβίρη. Επομένως όταν συνταγογραφείται το Trimeq θα πρέπει να γίνονται οι απαραίτητες ενέργειες ώστε να ελαχιστοποιηθούν όλοι οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές σε σχέση με το σχήμα που περιέχει αβακαβίρη κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οστεονέκρωση

Μολονότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, τα διφωσφονικά, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος), περιπτώσεις οστεονέκρωσης έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε CART. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Trimeq ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και ενδέχεται να εξακολουθήσουν να αναπτύσσονται ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον HIV. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών των νόσων που σχετίζονται με τον HIV.

Αντοχή

Δεν συνιστάται η χρήση του Trimeq σε ασθενείς με αντοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα για ενήλικες ασθενείς με αντοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να γίνει σύσταση για τη δόση της ντολουτεγκραβίρης σε εφήβους, παιδιά και βρέφη με αντοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης.

Χορήγηση σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που λαμβάνουν Trimeq μπορεί να παρουσιάσουν 1,6 έως 3,3 φορές υψηλότερη έκθεση στη λαμβουδίνη (AUC) από τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 mL/min. Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας από τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές που συγκρίνουν το Trimeq με τα επιμέρους συστατικά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που έλαβαν προσαρμοσμένη δόση λαμβουδίνης. Στις αρχικές εγκριτικές δοκιμές της λαμβουδίνης σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη, υψηλότερες εκθέσεις λαμβουδίνης συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά αιματολογικής τοξικότητας (ουδετεροπενία και αναιμία), αν και η διακοπή λόγω ουδετεροπενίας ή αναιμίας εμφανίστηκε καθεμία σε $<1\%$ των ατόμων. Ενδέχεται να εμφανιστούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λαμβουδίνη (όπως γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές).

Οι ασθενείς με παρατεταμένη κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που λαμβάνουν Triumeq θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λαμβουδίνη, ιδίως αιματολογικές τοξικότητες. Εάν εμφανιστεί νέα ή επιδεινούμενη ουδετεροπενία ή αναιμία, ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης της λαμβουδίνης, σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες της λαμβουδίνης η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το Triumeq. Το Triumeq θα πρέπει να διακόπτεται και τα επιμέρους συστατικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η συνιστώμενη δόση ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, St. John's wort, ετραβιρίνη (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), εφραβιρένζη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Triumeq δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιόξινα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα. Η χορήγηση του Triumeq συνιστάται να γίνεται 2 ώρες πριν ή 6 ώρες μετά από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όταν λαμβάνεται με τροφή, το Triumeq και τα συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα. Εάν το Triumeq χορηγείται υπό συνθήκες νηστείας, συνιστάται η λήψη συμπληρωμάτων ή πολυβιταμινών που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν από το Triumeq (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ντολουτεγκραβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχωρήγησης της ντολουτεγκραβίρης με μετφορμίνη, προκειμένου να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος (βλέπε παράγραφο 4.5). Η μετφορμίνη αποβάλλεται μέσω των νεφρών και, συνεπώς, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη συγχωρήγηση με ντολουτεγκραβίρη. Ο συνδυασμός αυτός ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] σταδίου 3a 45-59 mL/min) και συνιστάται προσεκτική προσέγγιση. Θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μετφορμίνης.

Ο συνδυασμός της λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Triumeq δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη, λαμβουδίνη ή εμτρισιταβίνη, εκτός εάν ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εκδόχα

Το Triumeq περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Triumeq περιέχει ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη και λαμβουδίνη και συνεπώς κάθε αλληλεπίδραση που έχει προσδιορισθεί για τα επιμέρους συστατικά ισχύει και για το Triumeq. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης

Η ντολουτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από τη διφωσφορική ουριδίνη γλυκουρονοσυλ μεταφοράση (UGT) 1A1. Η ντολουτεγκραβίρη είναι, επίσης, υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Η συγχορήγηση του Triumeq με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τα UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 και/ή P-gr ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι επαγωγείς αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων τους ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα και να ελαττώσουν τη θεραπευτική της δράση (βλέπε Πίνακα 1).

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένα αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε Πίνακα 1).

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται από ένζυμα (UGT (UGT2B7) και την αλκοολική αφυδρογονάση. Η συγχορήγηση επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοτοΐνη) ή αναστολέων (π.χ. βαλπροϊκό οξύ) των UGT ενζύμων ή ουσιών που μεταβολίζονται μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης, μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στην αβακαβίρη.

Η λαμιβουδίνη αποβάλλεται διαμέσου των νεφρών. Η ενεργή νεφρική απέκκριση της λαμιβουδίνης στα ούρα γίνεται μέσω του OCT2 και των μεταφορέων εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE1 και MATE2-K). Η τριμεθοπρίμη (ένας αναστολέας αυτών των μεταφορέων φαρμάκων) έχει δείξει ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της λαμιβουδίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, η προκύπτουσα αύξηση δεν ήταν κλινικά σημαντική (βλέπε Πίνακα 1). Η ντολουτεγκραβίρη είναι αναστολέας του OCT2 και του MATE1. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της λαμιβουδίνης ήταν παρόμοιες με ή χωρίς συγχορήγηση ντολουτεγκραβίρης με βάση μία διασταυρούμενη ανάλυση μελετών, υποδηλώνοντας ότι η ντολουτεγκραβίρη δεν επιδρά στην έκθεση στη λαμιβουδίνη *in vivo*. Η λαμιβουδίνη είναι επίσης υπόστρωμα του ηπατικού μεταφορέα πρόσληψης OCT1. Καθώς η ηπατική απέκκριση παίζει μικρό ρόλο στην κάθαρση της λαμιβουδίνης, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που οφείλονται στην αναστολή του OCT1 είναι απίθανο να έχουν κλινική σημασία.

Αν και η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη είναι υποστρώματα του BCRP και P-gr *in vitro*, δεδομένης της υψηλής απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.2), οι αναστολείς αυτών των μεταφορέων εκροής είναι απίθανο να οδηγήσουν σε κλινικά σημαντική επίδραση των συγκεντρώσεων της αβακαβίρης ή της λαμιβουδίνης.

Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vivo, η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε κάποια επίδραση στη μιδαζολάμη, ένα φάρμακο-δείκτη του CYP3A4. Βάσει *in vivo* και/ή *in vitro* στοιχείων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα οποιουδήποτε μείζονος ενζύμου ή μεταφορέα, όπως τα CYP3A4, CYP2C9 και P-gr (για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.2).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους νεφρικούς μεταφορείς OCT2 και MATE 1. *In vivo*, παρατηρήθηκε μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά 10-14% (το κλάσμα απέκκρισης εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω των OCT2 και MATE-1) στους ασθενείς. *In vivo*, η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OCT2 και/ή το MATE-1 (π.χ. φαμπριδίνη [γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη], μετοφορμίνη) (βλέπε Πίνακα 1).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων επαναπρόσληψης OAT1 και OAT3. Με βάση την απουσία επίδρασης στην *in vivo* φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης, υποστρώματος του OAT, η *in vivo* αναστολή του OAT1 δεν είναι πιθανή. Η αναστολή του OAT3 δεν έχει μελετηθεί *in vivo*. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OAT3.

In vitro, η αβακαβίρη έδειξε ότι έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει το κυτόχρωμα CYP1A1 και περιορισμένη δυνατότητα να αναστέλλει το μεταβολισμό που καταλύεται από το CYP3A4. Η αβακαβίρη ήταν αναστολέας του MATE1. Οι κλινικές συνέπειες δεν είναι γνωστές.

In vitro, η λαμβουδίνη ήταν αναστολέας των OCT1 και OCT2. Οι κλινικές συνέπειες δεν είναι γνωστές.

Οι τεκμηριωμένες και οι θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη-αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 (η αύξηση υποδηλώνεται με το σύμβολο «↑», η μείωση με το «↓», η απουσία μεταβολής με το «↔», η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου αναφέρεται ως «AUC» και η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση ως «C_{max}», συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού διαστήματος ως «C_t»). Ο πίνακας δεν θα πρέπει να θεωρείται πλήρης αλλά είναι αντιπροσωπευτικός των κατηγοριών που μελετήθηκαν.

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Γεωμετρική μέση μεταβολή αλληλεπίδρασης (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα		
<i>Μη Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
Ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης / Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Ετραβιρίνη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η ετραβιρίνη χορηγούμενη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης προκάλεσε μείωση των συγκεντρώσεων της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης. Καθώς το Triumeq είναι δισκίο σταθερής δόσης, ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg θα πρέπει να χορηγείται, περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq για τη διάρκεια συγχορήγησης της ετραβιρίνης χωρίς ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης (διατίθεται ξεχωριστό παρασκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για αυτήν την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).

Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη + ετραβιρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28%</p> <p>Λοπιναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ Ετραβιρίνη ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Δαρουναβίρη + ριτοναβίρη + ετραβιρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36%</p> <p>Δαρουναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ Ετραβιρίνη ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Εφαβιρένζη/Ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75%</p> <p>Εφαβιρένζη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)</p>	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη. Καθώς το Triumeq είναι δισκίο σταθερής δόσης, ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg θα πρέπει να χορηγείται, περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq για τη διάρκεια συγχορήγησης της εφαβιρένζης (διατίθεται ξεχωριστό παρασκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για αυτήν την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
Νεβιραπίνη/Ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την εφαβιρένζη, λόγω επαγωγής)</p>	Η συγχορήγηση με νεβιραπίνη μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα λόγω ενζυμικής επαγωγής και δεν έχει μελετηθεί. Η επίδραση της νεβιραπίνης στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη είναι πιθανώς παρόμοια ή μικρότερη από αυτή της εφαβιρένζης. Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με νεβιραπίνη. Καθώς το Triumeq είναι δισκίο σταθερής δόσης, ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg θα πρέπει να χορηγείται, περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq για τη διάρκεια συγχορήγησης της νεβιραπίνης (διατίθεται ξεχωριστό παρασκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για αυτήν την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
Ριλπιβιρίνη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13%</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

	C _τ ↑ 22% Ριλπιβιρίνη ↔	
<i>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i>		
Τενοφοβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Τενοφοβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης όταν το Triumeq συνδυάζεται με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.
Εμτρισιταβίνη, διδανοσίνη, σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη.	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί	Δεν συνιστάται η χρήση του Triumeq σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη, καθώς τόσο η λαμβουδίνη (στο Triumeq) όσο και η εμτρισιταβίνη είναι ανάλογα της κυτιδίνης και υπάρχει κίνδυνος ενδοκυτταρικών αλληλεπιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Αναστολείς πρωτεάσης</i>		
Αταζαναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Αταζαναβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (αναστολή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αταζαναβίρη + ριτοναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Τιπραναβίρη + ριτοναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Τιπραναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Καθώς η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχρηγείται με τιπραναβίρη/ ριτοναβίρη. Καθώς το Triumeq είναι δισκίο σταθερής δόσης, ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg θα πρέπει να χορηγείται, περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq για τη διάρκεια συγχρηγήσης της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης (διατίθεται ξεχωριστό παρασκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για αυτήν την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
Φοσαμπρεναβίρη + ριτοναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49%	Ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης/ ριτοναβίρης μειώνει τις συγκεντρώσεις της ντολουτεγκραβίρης, αλλά με βάση περιορισμένα δεδομένα, δεν οδήγησε σε

	Φοσαμπρεναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	μείωση της αποτελεσματικότητας σε μελέτες Φάσης III. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη/ Αβακαβίρη	Αβακαβίρη AUC ↓ 32%	
Δαρουναβίρη + ριτοναβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
	Δαρουναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	
Άλλοι αντι-ιικοί παράγοντες		
Ντακλατασβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Το daclatasvir δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η ντολουτεγκραβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση του daclatasvir στο πλάσμα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντιμικροβιακά προϊόντα		
Τριμεθοπρίμη /σουλφομεθοξαζόλη (Κο-τριμοξαζόλη)/ Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Triumeq, εκτός εάν ο ασθενής έχει νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).
Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (Κο-τριμοξαζόλη)/ Λαμβουδίνη (160mg/800mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες/300 mg μονή δόση)	Λαμβουδίνη: AUC ↑43% C _{max} ↑7% Τριμεθοπρίμη: AUC ↔ Σουλφομεθοξαζόλη: AUC ↔ (αναστολή οργανικού κατιονικού μεταφορέα)	
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπικίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43%	Η δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχρηγείται με ριφαμπικίνη. Καθώς

	C _t ↓ 72% (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	το Triumeq είναι δισκίο σταθερής δόσης, ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg θα πρέπει να χορηγείται, περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq για τη διάρκεια συγχορήγησης της ριφαμπικίνης (διατίθεται ξεχωριστό παρασκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για αυτήν την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
Ριφαμπουτίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντισπασμωδικά		
Καρβαμαζεπίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με καρβαμαζεπίνη. Καθώς το Triumeq είναι δισκίο σταθερής δόσης, ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg θα πρέπει να χορηγείται, περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq για τη διάρκεια συγχορήγησης της καρβαμαζεπίνης (διατίθεται ξεχωριστό παρασκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για αυτήν την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
Φαινοβαρβιτάλη/ Ντολουτεγκραβίρη Φαινοτοΐνη/ Ντολουτεγκραβίρη Οξκαρβαζεπίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων. Καθώς το Triumeq είναι δισκίο σταθερής δόσης, ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg θα πρέπει να χορηγείται, περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq για τη διάρκεια συγχορήγησης με αυτούς τους επαγωγείς μεταβολισμού (διατίθεται ξεχωριστό παρασκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για αυτήν την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
Αντιισταμινικά (ανταγωνιστές H2 υποδοχέων ισταμίνης)		
Ρανιτιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Σιμετιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

	Η κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη.	
Κυτταροτοξικά		
Κλαδριβίνη/ Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>In vitro</i> η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης οδηγώντας σε πιθανό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης	Η ταυτόχρονη χρήση του Triumeq με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Οπιοειδή		
Μεθαδόνη/ Αβακαβίρη (40 έως 90 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες/600 mg μονή δόση, στη συνέχεια 600 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες)	Αβακαβίρη: AUC↔ C _{max} ↓35% Μεθαδόνη: CL/F ↑22%	Στους περισσότερους ασθενείς είναι πιθανόν να μη χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης. Περιστασιακά μπορεί να χρειαστεί εκ νέου τιτλοποίηση της μεθαδόνης.
Ρετινοειδή		
Ρετινοειδείς ενώσεις (π.χ. ισοτρετινοΐνη)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί Πιθανή αλληλεπίδραση δεδομένης της κοινής οδού αποβολής μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης (για το συστατικό της αβακαβίρης).	Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να γίνουν συστάσεις για αναπροσαρμογή της δόσης.
Διάφορα		
<i>Οινόπνευμα</i>		
Αιθανόλη/ Ντολουτεγκραβίρη Αιθανόλη/ Λαμβουδίνη Αιθανόλη/ Αβακαβίρη (0,7 g/kg μονή δόση /600 mg μονή δόση)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί (Αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης) Αβακαβίρη: AUC ↑ 41% Αιθανόλη:	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

	AUC↔	
<i>Σορβιτόλη</i>		
Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Λαμβουδίνη	Μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg Λαμβουδίνη: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η χρόνια συγχορήγηση Triumeq με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν η χρόνια συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.
<i>Αναστολείς διαύλων καλίου</i>		
Φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη)/ντολουτεγκραβίρη	Φαμπριδίνη ↑	Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης δυναμικά μπορεί να προκαλέσει σπασμούς λόγω αυξημένης συγκέντρωσης της φαμπριδίνης στο πλάσμα μέσω αναστολής του μεταφορέα OCT2, η συγχορήγηση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση φαμπριδίνης με Triumeq αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i>		
Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο / αλουμίνιο/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	Τα αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο / αλουμίνιο θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά σε σχέση με τη χορήγηση του Triumeq (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν τη λήψη του Triumeq).
Συμπληρώματα ασβεστίου/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	- Όταν λαμβάνεται με τροφή, το Triumeq και τα συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα. - Εάν το Triumeq λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας, αυτά τα συμπληρώματα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν από τη λήψη του Triumeq.
Συμπληρώματα σιδήρου/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	Οι δηλωθείσες μειώσεις στην έκθεση σε ντολουτεγκραβίρη παρατηρήθηκαν με την λήψη της ντολουτεγκραβίρης και αυτών των συμπληρωμάτων σε κατάσταση νηστείας. Σε κατάσταση σίτισης, οι μεταβολές στην έκθεση μετά τη λήψη μαζί με συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου τροποποιήθηκαν από την επίδραση της τροφής, με αποτέλεσμα μια έκθεση παρόμοια με
Πολυβιταμίνες (που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο)/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	

		αυτήν που ελήφθη με την χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κατάσταση νηστείας.
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιδιαβητικά</i>		
Μετφορμίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Μετφορμίνη ↑ Ντολουτεγκραβίρη ↔ Όταν συγχωρηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg QD: Μετφορμίνη AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Όταν συγχωρηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg BID: Μετφορμίνη AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχωρήγησης της ντολουτεγκραβίρης με μετφορμίνη, προκειμένου να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά τη συγχωρήγηση με ντολουτεγκραβίρη, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης της μετφορμίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Φυτικά προϊόντα</i>		
Υπερικόν το διάτρητο/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με υπερικόν το διάτρητο. Καθώς το Triumeq είναι δισκίο σταθερής δόσης, ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg θα πρέπει να χορηγείται, περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq για τη διάρκεια συγχωρήγησης του St John's wort (διατίθεται ξεχωριστό παρασκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για αυτήν την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και Norgestromin (NGMN)/ Ντολουτεγκραβίρη	Επίδραση ντολουτεγκραβίρης: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Επίδραση ντολουτεγκραβίρης: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε φαρμακοδυναμική επίδραση στην ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την προγεστερόνη. Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχωρήγηση με το Triumeq.
<i>Αντιυπερτασικά</i>		

Riociguat/Αβακαβίρη	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , η αβακαβίρη αναστέλλει το CYP1A1. Η ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ δόσης riociguat (0,5 mg) σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν Triumeq οδήγησε σε περίπου 3 φορές υψηλότερη AUC _(0-∞) του riociguat σε σύγκριση με ιστορική τιμή AUC _(0-∞) του riociguat που αναφέρθηκε σε υγιή άτομα.	Η δόση του riociguat μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί, συμβουλευτείτε τις συνταγογραφικές πληροφορίες του riociguat για συστάσεις δοσολογίας.
---------------------	---	---

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο βλαβών του νευρικού σωλήνα με την ντολουτεγκραβίρη (ένα συστατικό του Triumeq, βλέπε παρακάτω), συμπεριλαμβανομένου του ενδεχόμενου χρήσης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης.

Εάν μια γυναίκα προγραμματίζει να κυφορήσει, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης της θεραπείας με Triumeq θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή.

Κύηση

Η ανθρώπινη εμπειρία από μια μελέτη παρακολούθησης των αποτελεσμάτων γεννήσεων στη Μποτσουάνα δείχνει μια μικρή αύξηση των βλαβών του νευρικού σωλήνα. 7 περιπτώσεις σε 3.591 τοκετούς (0,19%, 95% CI 0,09%, 0,40%) σε μητέρες που έλαβαν σχήματα με ντολουτεγκραβίρη κατά τη στιγμή της σύλληψης σε σύγκριση με 21 περιπτώσεις σε 19.361 τοκετούς (0,11%: 95% CI 0,07%, 0,17%) σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε σχήματα που δεν είχαν ντολουτεγκραβίρη κατά τη στιγμή της σύλληψης.

Η συχνότητα εμφάνισης βλαβών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων (0,05-0,1%). Οι περισσότερες ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα προκύπτουν εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου μετά τη σύλληψη (περίπου 6 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση). Εάν επιβεβαιωθεί εγκυμοσύνη κατά το πρώτο τρίμηνο ενώ η ασθενής λαμβάνει Triumeq, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης του Triumeq έναντι της μετάβασης σε άλλο αντιρετροϊκό σχήμα θα πρέπει να συζητηθούν με την ασθενή λαμβάνοντας υπόψη την χρονική φάση της κύησης και την κρίσιμη χρονική περίοδο της ανάπτυξης βλαβών του νευρικού σωλήνα.

Τα δεδομένα που αναλύθηκαν από το Μητρώο Καταγραφής Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή αγωγή δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών γενετήσιων βλαβών σε περισσότερες από 600 γυναίκες

που εκτέθηκαν σε ντολουτεγκραβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά επί του παρόντος δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση του κινδύνου βλαβών του νευρικού σωλήνα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην φάση αναπαραγωγής σε ζώα με την ντολουτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των βλαβών του νευρικού σωλήνα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περισσότερες από 1.000 εκβάσεις έκθεσης στην ντολουτεγκραβίρη, εγκύων κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό. Το Triumeq μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης όταν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo.

Η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα στους ανθρώπους. Σε έγκυες γυναίκες που ζουν με τον HIV, η διάμεση συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στον ομφάλιο λώρο του εμβρύου ήταν περίπου 1,3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη μητρική περιφερική συγκέντρωση στο πλάσμα.

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στα νεογνά.

Σχετικά με τη λαμβουδίνη, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 5200 εκβάσεις κατά το πρώτο τρίμηνο) δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα. Ένας μέτριος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 1200 εκβάσεις κατά το πρώτο τρίμηνο) δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα για την αβακαβίρη.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη μπορεί να αναστείλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA και η αβακαβίρη έχει δείξει ότι είναι καρκινογόνος σε μοντέλα ζώων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχει αποδειχθεί *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν βλάβη των μιτοχονδρίων σε ποικίλους βαθμούς. Υπάρχουν αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες (έχει δειχθεί διάμεση αναλογία ντολουτεγκραβίρης μητρικού γάλακτος προς μητρικό πλάσμα 0,033). Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στα νεογνά/βρέφη.

Η αβακαβίρη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Η αβακαβίρη απεκκρίνεται επίσης στο ανθρώπινο γάλα.

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό σε θηλάζοντα νεογνά μητέρων που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% για τις συγκεντρώσεις στον ορό των μητέρων) και προοδευτικά μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα νεογνά φτάνουν την ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης όταν χορηγούνται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών.

Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Trimeq δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη. Όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανήματα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ντολουτεγκραβίρη και την αβακαβίρη/λαμβουδίνη ήταν ναυτία (12%), αϋπνία (7%), ζάλη (6%) και κεφαλαλγία (6%).

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται συχνά (ναυτία, έμετος, διάρροια, πυρετός, ληθαργία, εξάνθημα) σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που εμφανίζουν οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά ως προς την παρουσία αυτής της υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολύ σπάνια περιστατικά πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορούσε να αποκλειστεί η υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να διακόπτονται μόνιμα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη και αβακαβίρη/λαμβουδίνη και παρατηρήθηκε σε επιμέρους ασθενείς, ήταν αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία περιελάμβανε εξάνθημα και σοβαρές ηπατικές επιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4 και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» στην παρούσα παράγραφο).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με τα επιμέρους συστατικά του Trimeq από την εμπειρία των κλινικών μελετών και την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 2 ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$) έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2: Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το συνδυασμό ντολουτεγκραβίρη + αβακαβίρη/ λαμβουδίνη σε μία ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από κλινικές μελέτες Φάσης Ib έως Φάσης IIIb, καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών στη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη και λαμβουδίνη από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία όταν χρησιμοποιούνταν μαζί με άλλα αντιρετροϊκά

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	Ουδετεροπενία ¹ , αναιμία ¹ , θρομβοπενία ¹
Πολύ σπάνιες:	αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς ¹
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Συχνές	υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4)
Όχι συχνές:	σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Συχνές:	ανορεξία ¹
Όχι συχνές:	υπερτριγλυκεριδαιμία, υπεργλυκαιμία
Πολύ σπάνιες:	γαλακτική οξέωση ¹
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	
Πολύ συχνές:	αϋπνία
Συχνές:	μη φυσιολογικά όνειρα, κατάθλιψη, άγχος ¹ , εφιάλτες, διαταραχή ύπνου
Όχι Συχνές	αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας (ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου), κρίση πανικού
Σπάνιες	επιτυχής αυτοκτονία (ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου)
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία
Συχνές:	ζάλη, υπνηλία, λήθαργος ¹
Πολύ σπάνιες:	περιφερική νευροπάθεια ¹ , παραισθησία ¹
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	
Συχνές:	βήχας ¹ , ρινικά συμπτώματα ¹
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία, διάρροια
Συχνές:	έμετος, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάταση της κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσπεψία
Σπάνιες:	παγκρεατίτιδα ¹
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)
Όχι συχνές:	ηπατίτιδα

Σπάνιες	οξεία ηπατική ανεπάρκεια ¹ , αυξημένη χολερυθρίνη ²
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές:	εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία ¹
Πολύ σπάνιες:	πολύμορφο ερύθημα ¹ , σύνδρομο Stevens-Johnson ¹ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση ¹
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές:	Αρθραλγία ¹ , μυϊκές διαταραχές ¹ (συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας ¹)
Σπάνιες:	ραβδομύωση ¹
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	κόπωση
Συχνές:	εξασθένηση, πυρετός ¹ , αίσθημα κακουχίας ¹
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	
Συχνές:	αυξήσεις CPK, αύξηση σωματικού βάρους
Σπάνιες:	αυξήσεις αμυλάσης ¹
¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια διαπιστώθηκε στις κλινικές μελέτες ή από εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία της ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης όταν χρησιμοποιούνται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά ή από εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία του Trimeq.	
² Σε συνδυασμό με αυξημένες τρανσαμινάσες.	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Τόσο η αβακαβίρη όσο και η ντολουτεγκραβίρη σχετίζονται με κίνδυνο εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HSR), οι οποίες έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά με την αβακαβίρη. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας που παρατηρούνται με κάθε ένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (περιγράφονται παρακάτω) μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά όπως ο πυρετός και/ή το εξάνθημα μαζί με άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν πολυοργανική συμμετοχή. Τυπικά ο χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 10-14 ημέρες για τις αντιδράσεις που σχετίζονται τόσο με την αβακαβίρη όσο και με την ντολουτεγκραβίρη, αν και αντιδράσεις στην αβακαβίρη μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με το Trimeq πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση εάν δεν μπορεί να αποκλειστεί η αντίδραση υπερευαισθησίας σε κλινικό επίπεδο και δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί ποτέ θεραπεία με το Trimeq ή με άλλα προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη ή ντολουτεγκραβίρη. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών σε περίπτωση πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας στο Trimeq.

Υπερευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη

Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται εξάνθημα, ιδιοσυστασιακά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων.

Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη

Τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της αντίδρασης υπερευαισθησίας παρατίθενται παρακάτω. Αυτά έχουν διαπιστωθεί είτε από κλινικές μελέτες είτε από την επιτήρηση μετά την εμπορική κυκλοφορία. Αυτά που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 10% των ασθενών με αντίδραση

υπερευαισθησίας παρατίθενται με έντονη γραφή.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας θα εμφανίσουν πυρετό και/ή εξάνθημα (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό) ως μέρος του συνδρόμου. Ωστόσο, έχουν εμφανιστεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας χωρίς εξάνθημα ή πυρετό. Άλλα βασικά συμπτώματα περιλαμβάνουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό, συμπτώματα από το αναπνευστικό ή γενικά συμπτώματα όπως λήθαργος και αίσθημα κακουχίας.

Δέρμα	Εξάνθημα (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό)
Γαστρεντερικό σύστημα	Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος , εξέλκωση του στόματος
Αναπνευστικό σύστημα	Δύσπνοια, βήχας , πονόλαιμος, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, αναπνευστική ανεπάρκεια
Διάφορα	Πυρετός, λήθαργος, αίσθημα κακουχίας , οίδημα, λεμφαδενοπάθεια, υπόταση, επιπεφυκίτιδα, αναφυλαξία
Νευρολογικά/Ψυχιατρικά	Κεφαλαλγία , παραισθησία
Αιματολογικά	Λεμφοπενία
Ήπαρ/πάγκρεας	Αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας , ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια
Μυοσκελετικό σύστημα	Μυαλγία , σπανίως μυόλυση, αρθραλγία, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση
Ουρολογικά	Αυξημένη κρεατινίνη, νεφρική ανεπάρκεια

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την αντίδραση υπερευαισθησίας επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να γίνουν απειλητικά για τη ζωή και, σε σπάνιες περιπτώσεις, θανατηφόρα.

Η επανέναρξη της αβακαβίρης μετά από αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη οδηγεί σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε διάστημα λίγων ωρών. Αυτή η επανεμφάνιση της αντίδρασης υπερευαισθησίας συνήθως είναι πιο σοβαρή σε σχέση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο. Παρόμοιες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί σπανίως μετά την επανέναρξη της αβακαβίρης σε ασθενείς που είχαν μόνο ένα από τα βασικά συμπτώματα της υπερευαισθησίας (βλέπε παραπάνω) πριν από τη διακοπή της αβακαβίρης. Επίσης, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς προηγούμενα συμπτώματα αντίδρασης υπερευαισθησίας (δηλ. ασθενείς οι οποίοι θεωρείτο ότι ανέχονται την αβακαβίρη) στους οποίους ξεκινά εκ νέου η θεραπεία.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτού είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού εμφανίστηκαν εντός της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας με την ντολουτεγκραβίρη και παρέμειναν σταθερές για διάστημα 96 εβδομάδων. Στη μελέτη SINGLE, παρατηρήθηκε μία μέση μεταβολή 12,6 $\mu\text{mol/L}$ από την τιμή αναφοράς μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι δεν αντικατοπτρίζουν μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) σχετιζόμενες κυρίως με άσκηση έχουν επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη.

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Στις μελέτες Φάσης III με ντολουτεγκραβίρη επετράπη η ένταξη ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C υπό την προϋπόθεση ότι οι τιμές αναφοράς των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων δεν υπερέβαιναν το πενταπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN). Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας των ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν υψηλότερα στην υποομάδα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C για όλες τις θεραπευτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με τις επιδράσεις του Triumeq στο παιδιατρικό πληθυσμό. Τα επιμέρους συστατικά έχουν διερευνηθεί σε βρέφη, παιδιά και εφήβους.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για τη ντολουτεγκραβίρη χρησιμοποιούμενη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία βρεφών, παιδιών και εφήβων, δεν εντοπίστηκαν επιπλέον ζητήματα ασφάλειας πέραν αυτών που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

Τα επιμέρους σκευάσματα της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης διερευνήθηκαν ξεχωριστά, καθώς και ως διπλή βασική νουκλεοσιδική θεραπεία, σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με λοίμωξη από HIV που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με ART ή είχαν λάβει προηγουμένως ART (τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών είναι περιορισμένα). Δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνες που διαπιστώθηκαν στο πληθυσμό των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν διαπιστωθεί συγκεκριμένα συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη ή λαμβουδίνη, εκτός από αυτά που παρατίθενται ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή στις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από ντολουτεγκραβίρη. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρότι δεν έχει μελετηθεί. Δεν είναι γνωστό αν η αβακαβίρη μπορεί να απεκκριθεί με περιτοναιοδιύλιση ή αιμοδιύλιση. Καθώς η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν θεωρείται πιθανό να απομακρυνθεί σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, αντι-ικά για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV, συνδυασμοί. κωδικός ATC: J05AR13

Μηχανισμός δράσης

Η ντολουτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του HIV.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη είναι ισχυροί εκλεκτικοί αναστολείς του HIV-1 και του HIV-2. Τόσο η αβακαβίρη όσο και η λαμβουδίνη μεταβολίζονται διαδοχικά από ενδοκυτταρικές κινάσες στις αντίστοιχες 5'-τριφωσφορικές (TP) μορφές, οι οποίες είναι τα ενεργά τμήματα με παρατεταμένους χρόνους ενδοκυτταρικής ημίσειας ζωής που υποστηρίζουν τη χορήγηση μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η λαμβουδίνη-TP (ένα ανάλογο της κυτιδίνης) και η καρμποβίρη-TP (η δραστική τριφωσφορική μορφή της αβακαβίρης, ένα ανάλογο της γουανοσίνης) είναι υποστρώματα για και ανταγωνιστικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV. Ωστόσο, η κύρια αντι-ική δράση λαμβάνει χώρα μέσω της ενσωμάτωσης της μονοφωσφορικής μορφής στην ική αλυσίδα του DNA, καταλήγοντας σε τερματισμό της αλυσίδας. Οι τριφωσφορικές μορφές της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης καταδεικνύουν σημαντικά μικρότερη συγγένεια για τις πολυμεράσες του DNA των κυττάρων του ξενιστή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ϊκή δραστηριότητα in vitro

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την αντιγραφή των εργαστηριακών στελεχών και των κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV σε μία σειρά τύπων κυττάρων, περιλαμβανομένων μετασηματισμένων T-κυτταρικών σειρών, κυτταρικών σειρών προερχόμενων από μονοκύτταρα/μακροφάγα και πρωτογενών καλλιιεργειών ενεργοποιημένων μονοπύρηνων περιφερικού αίματος (PMBC) και μονοκυττάρων/μακροφάγων. Η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας που ήταν απαραίτητη για να έχει επίδραση στην αντιγραφή του ιού κατά 50%

(IC50 – το ήμισυ της μέγιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) ποίκιλε ανάλογα με τον ιό και το είδος του κυττάρου του ξενιστή.

Η IC50 για την ντολουτεγκραβίρη σε εργαστηριακά στελέχη με τη χρήση PBMC ήταν 0,5 nM, και κατά τη χρήση κυττάρων MT-4 κυμαινόταν στο εύρος 0,7-2 nM. Παρόμοιες IC50 παρατηρήθηκαν για κλινικά στελέχη χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των υποτύπων. Σε μία σειρά 24 στελεχών HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G και της ομάδας O, η μέση τιμή της IC50 ήταν 0,2 nM (εύρος 0,02-2,14). Η μέση IC50 για 3 στελέχη HIV-2 ήταν 0,18 nM (εύρος 0,09-0,61).

Η μέση IC50 για την αβακαβίρη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1ΠΒ και HIV-1ΗΧΒ2 κυμάνθηκε από 1,4 έως 5,8 μM. Οι διάμεσες ή μέσες τιμές IC50 για τη λαμβουδίνη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,007 έως 2,3 μM. Η μέση IC50 έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 (LAV2 και ΕΗΟ) κυμάνθηκε από 1,57 έως 7,5 μM για την αβακαβίρη και από 0,16 έως 0,51 μM για τη λαμβουδίνη.

Οι τιμές IC50 της αβακαβίρης έναντι των υποτύπων της Ομάδας Μ (Α-Γ) του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,002 έως 1,179 μM, έναντι της Ομάδας Ο από 0,022 έως 1,21 μM και έναντι των στελεχών του HIV-2, από 0,024 έως 0,49 μM. Για τη λαμβουδίνη, οι τιμές IC50 έναντι των υποτύπων (Α-Γ) του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,001 έως 0,170 μM, έναντι της Ομάδας Ο από 0,030 έως 0,160 μM και έναντι των στελεχών του HIV-2 από 0,002 έως 0,120 μM σε μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος.

Στελέχη HIV-1 (CRF01_AE, n=12, CRF02_AG, n=12, και Υποτύπος C ή CRF_AC, n=13) από 37 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στην Αφρική και την Ασία, ήταν ευαίσθητα στην αβακαβίρη (IC50 μεταβολή <2,5 φορές) και στη λαμβουδίνη (IC50 μεταβολή <3,0 φορές), εκτός από δύο CRF02_AG στελέχη με μεταβολή 2,9 και 3,4 φορές για την αβακαβίρη. Στελέχη της Ομάδας Ο από ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία, τα οποία αξιολογήθηκαν ως προς τη δραστηριότητα της λαμβουδίνης ήταν εξαιρετικά ευαίσθητα.

Ο συνδυασμός αβακαβίρης και λαμβουδίνης έχει επιδείξει αντίστοιχη αντι-ική δράση σε κυτταρικές καλλιέργειες έναντι μη-B υπότυπων και στελεχών του HIV-2 με αντι-ική δράση αντίστοιχη αυτής έναντι των στελεχών του υπότυπου B.

Αντι-ική δράση σε συνδυασμό με άλλους αντι-ικούς παράγοντες

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με την ντολουτεγκραβίρη και άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες που ελέγχθηκαν: σταβουδίνη, αβακαβίρη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, λοπιναβίρη, αμπρεναβίρη, ενφουβιρτίδη, μαραβιρόκη, αδεφοβίρη και ραλτεγκραβίρη. Επιπλέον, η ριμπαβιρίνη δεν έχει εμφανή επίδραση στη δράση της ντολουτεγκραβίρης.

Ο συνδυασμός της αβακαβίρης με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) διδανοσίνη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη, ζαλσιταβίνη ή ζιδοβουδίνη, το μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) νεβιραπίνη, ή τον αναστολέα πρωτεάσης (PI) αμπρεναβίρη δεν επέδειξε ανταγωνιστική δράση στην αντι-ική δράση της αβακαβίρης σε κυτταρική καλλιέργεια.

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με τη λαμβουδίνη και άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες που ελέγχθηκαν: αβακαβίρη, διδανοσίνη, νεβιραπίνη, ζαλσιταβίνη και ζιδοβουδίνη.

Επίδραση του ανθρώπινου ορού

Σε 100% ανθρώπινο ορό, η μέση δραστηριότητα της ντολουτεγκραβίρης μεταβλήθηκε κατά 75 φορές, οδηγώντας σε προσαρμοσμένη ως προς την πρωτεΐνη IC90 0,064 ug/mL. Μελέτες σύνδεσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* δείχνουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόλις σε χαμηλό έως μέτριο

βαθμό (~49%) στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η λαμιβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων και επιδεικνύει χαμηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (μικρότερη από 36%).

Αντοχή

Αντοχή in vitro: (ντολουτεγκραβίρη)

Για τη μελέτη της εξέλιξης της αντοχής *in vitro* χρησιμοποιείται η διαδοχική διέλευση. Όταν έγινε χρήση του εργαστηριακού στελέχους HIVIII σε διέλευση διάρκειας 112 ημερών, οι επιλεγμένες μεταλλάξεις εμφανίστηκαν αργά, με υποκαταστάσεις στις θέσεις S153Y και F. Οι μεταλλάξεις αυτές δεν επιλέχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη στις κλινικές μελέτες. Κατά τη χρήση του στελέχους NL432, οι μεταλλάξεις που επιλέχθηκαν ήταν οι E92Q (fold change 3) και G193E (fold change 3). Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν επιλεγθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις για την ντολουτεγκραβίρη).

Σε περαιτέρω πειράματα επιλογής με χρήση κλινικών στελεχών του υποτύπου B, παρατηρήθηκε η μετάλλαξη R263K και στα πέντε στελέχη (από τις 20 εβδομάδες και έπειτα). Για τα στελέχη των υποτύπων C (n=2) και A/G (n=2) επιλέχθηκαν σε ένα στέλεχος η υποκατάσταση ιντεγκράσης R263K και σε δύο στελέχη η G118R. Στο κλινικό πρόγραμμα για ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως ART αλλά όχι INI, η R263K αναφέρθηκε σε δύο μεμονωμένους ασθενείς με υπότυπο B και υπότυπο C, ωστόσο χωρίς επιδράσεις στην ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη *in vitro*. Η G118R μειώνει την ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη σε σημειακές μεταλλάξεις (fold change 10), αλλά δεν ανιχνεύθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη στο πρόγραμμα Φάσης III.

Οι πρωτογενείς μεταλλάξεις για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q και T66I) δεν επηρεάζουν την *in vitro* ευαισθησία της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένες μεταλλάξεις. Όταν οι μεταλλάξεις που αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον αναστολέα της ιντεγκράσης (για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη) προστίθενται στις πρωτογενείς μεταλλάξεις (εκτός της μετάλλαξης Q148) σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις, η ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη παραμένει στα επίπεδα του ιού φυσικού τύπου ή σχεδόν σε αυτά. Στην περίπτωση ιών με τη μετάλλαξη Q148, παρατηρείται αύξηση της ντολουτεγκραβίρης καθώς αυξάνεται ο αριθμός των δευτερογενών μεταλλάξεων. Η επίδραση των μεταλλάξεων Q148 (H/R/K) ήταν επίσης σε συμφωνία με *in vitro* πειράματα διέλευσης με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις. Σε πειράματα διαδοχικής διέλευσης σε στέλεχη NL432, με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις στα N155H ή E92Q, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω επιλογή αντοχής (fold change αμετάβλητο, περίπου 1). Αντίθετα, κατά την έναρξη διελεύσεων με ιούς με τη μετάλλαξη Q148H (fold change 1), συσσωρεύτηκαν μια ποικιλία από σχετιζόμενες με τη ραλτεγκραβίρη δευτερογενείς μεταλλάξεις με επακόλουθη αύξηση του fold change σε τιμές >10.

Δεν έχει καθοριστεί ένα κλινικά σημαντικό όριο φαινοτυπικής αντοχής (fold change έναντι ιού φυσικού τύπου). Η γονοτυπική αντοχή ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά το αποτέλεσμα.

Επτακόσια πέντε στελέχη ανθεκτικά στη ραλτεγκραβίρη από ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ραλτεγκραβίρη στο παρελθόν αναλύθηκαν ως προς την ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη παρουσιάζει μεταβολή ευαισθησίας <10 φορές έναντι του 94% των 705 κλινικά στελεχών.

Αντοχή in vivo (ντολουτεγκραβίρη)

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης IIb και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής σε παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ιντεγκράσης ή των NRTI (n=876, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων).

Σε ασθενείς με αποτυχία σε προηγούμενες θεραπείες αλλά πρωτοθεραπευόμενους με παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ιντεγκράσης (μελέτη SAILING), παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αναστολείς ιντεγκράσης σε 4/354 ασθενείς (παρακολούθηση διάρκειας 48 εβδομάδων) που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη, η οποία χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα (BR) επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους τέσσερις ασθενείς, δύο εμφάνισαν μία μοναδική υποκατάσταση ιντεγκράσης R263K με μέγιστη μεταβολή 1,93 φορές, ένας ασθενής παρουσίασε πολυμορφική υποκατάσταση ιντεγκράσης V151V/I με μέγιστη μεταβολή 0,92 φορές και ένας ασθενής είχε προϋπάρχουσες μεταλλάξεις ιντεγκράσης και θεωρείται είτε ότι είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντεγκράση είτε ότι είχε προσβληθεί από ανθεκτικό στην ιντεγκράση ιό μέσω μετάδοσης. Η μετάλλαξη R263K είχε επίσης επιλεγθεί *in vitro* (βλέπε παραπάνω).

Αντοχή in vitro και in vivo (αβακαβίρη και λαμβουδίνη)

Στελέχη του HIV-1 ανθεκτικά στην αβακαβίρη έχουν επιλεγθεί *in vitro* και *in vivo* και σχετίζονται με ειδικές γονοτυπικές μεταβολές στην περιοχή του κωδικονίου RT (κωδικόνια M184V, K65R, L74V και Y115). Κατά τη διάρκεια *in vitro* επιλογής της αβακαβίρης, η επιλογή της μετάλλαξης M184V εμφανίστηκε πρώτη και οδήγησε σε αύξηση της IC50 κατά δύο φορές, η οποία είναι μικρότερη του κλινικού ορίου αντοχής της αβακαβίρης που είναι η μεταβολή της τάξης των 4,5 φορές. Η συνεχής κυτταρική διέλευση σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα την επιλογή διπλής RT μετάλλαξης 65R/184V και 74V/184V ή τριπλής RT μετάλλαξης 74V/115Y/184V. Δύο μεταλλάξεις μετέβαλαν 7 έως 8 φορές την ευαισθησία στην αβακαβίρη και χρειάστηκαν συνδυασμοί τριών μεταλλάξεων για να μεταβληθεί η ευαισθησία κατά περισσότερο από 8 φορές.

Η αντοχή του HIV-1 στη λαμβουδίνη περιλαμβάνει την ανάπτυξη των αμινοξέων M184I ή M184V κοντά στην ενεργή περιοχή της RT του ιού. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV-1, οι οποίοι έχουν αντιμετωπισθεί με αντιρετροϊκό σχήμα που περιέχει λαμβουδίνη. Ιοί με την μετάλλαξη M184V παρουσιάζουν πολύ μεγάλη ελάττωση της ευαισθησίας στη λαμβουδίνη και επιδεικνύουν μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού *in vitro*. Η μετάλλαξη M184V σχετίζεται με αύξηση της αντοχής στην αβακαβίρη περίπου κατά 2 φορές αλλά δεν παρουσιάζει κλινική αντοχή στην αβακαβίρη.

Τα στελέχη με αντοχή στην αβακαβίρη μπορεί επίσης να παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στη λαμβουδίνη. Ο συνδυασμός αβακαβίρης/ λαμβουδίνης έχει επιδείξει μειωμένη ευαισθησία σε ιούς με υποκαταστάσεις K65R με ή χωρίς την υποκατάσταση M184V/I, καθώς και σε ιούς με τις υποκαταστάσεις L74V και M184V/I.

Η διασταυρούμενη αντοχή ανάμεσα στην ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη ή τη λαμβουδίνη και αντιρετροϊκά από άλλες κατηγορίες π.χ. PI ή NNRTI δεν είναι πιθανή.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στο διάστημα QTc, με δόσεις ντολουτεγκραβίρης που υπερβαίνουν την κλινική δόση κατά περίπου 3 φορές. Δεν έχουν διεξαχθεί παρόμοιες μελέτες με αβακαβίρη ή λαμβουδίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Trimeq σε άτομα με λοίμωξη από HIV που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων από μια σειρά μελετών. Στις αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, διεθνείς, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες, SINGLE (ING114467) και SPRING-2 (ING113086), η διεθνής, ανοικτή, ελεγχόμενη με

δραστικό φάρμακο μελέτη FLAMINGO (ING114915) και η τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με
δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας ARIA (ING117172).

Η μελέτη STRIVING (201147) ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με φάρμακο
φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας με αλλαγή της θεραπείας, η οποία διεξήχθη σε
ιολογικώς κατεσταλμένα άτομα που δεν είχαν τεκμηριωμένο ιστορικό ανοχής σε οποιαδήποτε
κατηγορία φαρμάκων.

Στη μελέτη SINGLE, 833 ασθενείς έλαβαν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης
50 mg άπαξ ημερησίως και σταθερή δόση αβακαβίρης-λαμιβουδίνης (DTG + ABC/3TC) ή σταθερή
δόση εφαιβιρένζης-τενοφοβίρης-εμτρισιταβίνης (EFV/TDF/FTC). Κατά την έναρξη της μελέτης, η
διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 35 έτη, το 16% ήταν γυναίκες, το 32% των ασθενών δεν ήταν
λευκοί, το 7% είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C και το 4% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Τα
χαρακτηριστικά αυτά ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Στον Πίνακα 3 παρατίθενται
οι εκβάσεις της Εβδομάδας 48 (συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές
συμμεταβλητές αναφοράς).

Πίνακας 3: Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη SINGLE στις
48 εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot)

	48 εβδομάδες	
	DTG 50 mg + ABC/3TC άπαξ ημερησίως N=414	EFV/TDF/FTC άπαξ ημερησίως N=419
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	88%	81%
Διαφορά Θεραπείας*	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	6%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	7%	13%
Αίτια		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	2%	10%
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης για άλλους λόγους§	5%	3%

Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	0	<1%
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL με βάση συμμεταβλητές αναφοράς		
Αρχικό επίπεδο ιικού φορτίου στο πλάσμα (αντίγραφα/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 έως <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Φύλο		
Άνδρες	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Γυναίκες	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Φυλή		
Λευκοί	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Αφρο-αμερικανή / Αφρικανική καταγωγή/ Άλλο	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Ηλικία (έτη)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. † περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48. ‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης. § Περιλαμβάνει αίτια όπως απόσυρση της συγκατάθεσης, απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση, μετακίνηση, παρέκκλιση από το πρωτόκολλο. Σημειώσεις: ABC/3TC = αβακαβίρη 600 mg, λαμιβουδίνη 300 mg στη μορφή του συνδυασμού σταθερών δόσεων (FDC) Κίνεχα/Erzicom EFV/TDF/FTC = εφραβιρένζη 600 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg, εμτρισιταβίνη 200 mg στη μορφή του συνδυασμού σταθερών δόσεων Atripla.</p>		

Στην κύρια ανάλυση των 48 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών με ιολογική καταστολή στο σκέλος του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης + ABC/3TC ήταν ανώτερο από αυτό του σκέλους EFV/TDF/FTC, $p=0,003$. Η ίδια θεραπευτική διαφορά παρατηρήθηκε στους ασθενείς ύστερα από διαστρωμάτωση με βάση το επίπεδο του HIV RNA στη έναρξη ($< \text{ ή } > 100.000$ αντίγραφα/mL). Ο διάμεσος χρόνος έως την ική καταστολή ήταν μικρότερος με το συνδυασμό ABC/3TC + DTG (28 έναντι 84 ημερών, $p<0,0001$). Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στον αριθμό των CD4+ T κυττάρων από τη έναρξη ήταν 267 κύτταρα έναντι 208 κυττάρων/mm³, αντίστοιχα ($p<0,001$). Τόσο η ανάλυση του χρόνου έως την ική καταστολή όσο και η ανάλυση της μεταβολής από την έναρξη της μελέτης ήταν προκαθορισμένες και προσαρμοσμένες ως προς την πολλαπλότητα. Στις 96 εβδομάδες, η ανταπόκριση ήταν 80% έναντι 72%, αντίστοιχα. Η διαφορά στο καταληκτικό σημείο παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($p=0,006$). Οι στατιστικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στο σκέλος DTG+ABC/3TC ευνοήθηκαν από το υψηλότερο ποσοστό αποσύρσεων εξαιτίας ΑΕ στο σκέλος

EFV/TDF/FTC, ανεξάρτητα από τη διαστρωμάτωση με βάση το ιικό φορτίο. Οι συνολικές διαφορές ως προς τη θεραπεία την Εβδομάδα 96 αφορούν ασθενείς με υψηλά και χαμηλά ιικά φορτία στην έναρξη της μελέτης. Στις 144 εβδομάδες στη φάση ανοικτής επισήμανσης της μελέτης SINGLE, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε, ο βραχίονας DTG +ABC/3TC (71%) ήταν ανώτερος από τον βραχίονα EFV/TDF/FTC (63%), η διαφορά της θεραπείας ήταν 8,3% (2,0, 14,6).

Στη μελέτη SPRING-2, 822 ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως είτε με ραλτεγκραβίρη 400 mg δις ημερησίως (τυφλοποιημένες), αμφοτέρως μαζί με σταθερή δόση ABC/3TC (περίπου 40%) ή TDF/FTC (περίπου 60%), ανοικτής επισήμανσης. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά στην έναρξη και οι εκβάσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν κατώτερη της ραλτεγκραβίρης, περιλαμβανομένης και της υποομάδας των ασθενών που ελάμβαναν βασικό θεραπευτικό σχήμα με αβακαβίρη/ λαμβουδίνη.

Πίνακας 4: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη SPRING-2 (αλγόριθμος snapshot)

	DTG 50 mg άπαξ ημερησίως + 2 NRTI N=411	RAL 400mg δισ ημερησίως + 2 NRTI N=411
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	37	35
Γυναίκες	15%	14%
Μη λευκοί	16%	14%
Ηπατίτιδα Β και/ή C	13%	11%
Κατηγορία C κατά CDC	2%	2%
Βασική θεραπεία με ABC/3TC	41%	40%
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	88%	85%
Διαφορά θεραπείας*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	8%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	7%	7%
Αίτια		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	2%	1%
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης για άλλους λόγους§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	86%	87%
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 96		
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	81%	76%
Διαφορά της θεραπείας*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	74%	76%
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. † περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥ 50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48. ‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης. § Περιλαμβάνει αίτια όπως παρέκκλιση από το πρωτόκολλο, απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση και απόσυρση της συγκατάθεσης. Σημειώσεις: DTG = ντολουτεγκραβίρη, RAL = ραλτεγκραβίρη.</p>		

Στη μελέτη FLAMINGO, 485 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως ή δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη (DRV/r) 800 mg/100 mg άπαξ ημερησίως, αμφότερες μαζί με ABC/3TC (περίπου 33%) ή TDF/FTC (περίπου 67%). Όλες οι θεραπείες χορηγήθηκαν με ανοικτή επισήμανση. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι εκβάσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα την εβδομάδα 48 της

τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη FLAMINGO (αλγόριθμος snapshot)

	DTG 50 mg άπαξ ημερησίως + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg + 100mg άπαξ ημερησίως +2 NRTI N=242
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	34	34
Γυναίκες	13%	17%
Μη λευκοί	28%	27%
Ηπατίτιδα Β και/ή C	11%	8%
Κατηγορία C κατά CDC	4%	2%
Βασική θεραπεία με ABC/3TC	33%	33%

Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	90%	83%
Διαφορά θεραπείας*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	6%	7%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	4%	10%
Αίτια		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	1%	4%
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης για άλλους λόγους§	2%	5%
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	90%	85%
Διάμεσος χρόνος έως την ική καταστολή**	28 ημέρες	85 ημέρες

* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη, $p=0,025$.

† περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥ 50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48.

‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης.

§ Περιλαμβάνει αίτια όπως απόσυρση της συγκατάθεσης, απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση και παρέκκλιση από το πρωτόκολλο.

** $p<0,001$.

Σημειώσεις: DRV+RTV =δαρουναβίρη + ριτοναβίρη, DTG = ντολουτεγκραβίρη.

Στις 96 εβδομάδες, η ιολογική καταστολή στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης (80%) ήταν ανώτερη από αυτή της ομάδας DRV/r (68%), (προσαρμοσμένη διαφορά στη θεραπεία [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στις 96 εβδομάδες ήταν 82% για το DTG+ABC/3TC και 75% για το DRV/r+ABC/3TC.

Στη μελέτη ARIA (ING11712), μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη μη κατωτερότητας, 499 ενήλικες γυναίκες με λοίμωξη από HIV-1, οι οποίες δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε λήψη

επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων του συνδυασμού σταθερών δόσεων (FDC) DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg ή αταζαναβίρης 300 mg συν ριτοναβίρη 100 mg συν δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ εμτρισιταβίνη 245 mg/200 mg (FDC ATV+RTV+TDF/FTC). Όλες οι θεραπείες χορηγήθηκαν άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 6: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη ARIA την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος snapshot)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	37	37
Γυναίκες	100 %	100 %
Μη λευκή φυλή	54 %	57 %
Ηπατίτιδα Β και/ή C	6 %	9 %
Κατηγορία C κατά CDC	4 %	4 %
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	82 %	71 %
Διαφορά θεραπείας	10,5 (3,1% έως 17,8%) [p=0,005].	
Ιολογική αποτυχία	6 %	14 %
Αίτια		
Τα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου δεν ήταν κάτω από το όριο των 50 c/mL	2 %	6 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	2 %	<1 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλο λόγο, ενώ ο ασθενής δεν ήταν κάτω από το όριο	3 %	7 %
Χωρίς ιολογικά δεδομένα	12 %	15 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω ΑΕ ή θανάτου	4 %	7 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλους λόγους	6 %	6 %
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	2 %	2 %
ΑΕ = ανεπιθύμητο συμβάν.		
HIV-1 - ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 DTG/ABC/3TC FDC – σταθερός συνδυασμός αβακαβίρης/ντολουτέγκραβίρης/λαμιβουδίνης ATV+RTV+TDF/FTC FDC -σταθερός συνδυασμός αταζαναβίρης συν ριτοναβίρη συν δισοπροξιλική τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη		

Η μελέτη STRIVING (201147) ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας διάρκειας 48 εβδομάδων, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν αποτυχία της προηγούμενης θεραπείας ή τεκμηριωμένη αντοχή σε οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων. Ιολογικά κατεσταλμένα (HIV-1 RNA <50 c/mL) άτομα τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε συνέχιση του τρέχοντος σχήματος ART (2 NRTI συν ένας PI, NNRTI ή INI) ή μετάβαση σε θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του FDC ABC/DTG/3TC άπαξ ημερησίως (πρώιμη αλλαγή θεραπείας). Η συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ήταν ένα από τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού.

Οι ασθενείς ήταν κυρίως λευκοί (66%) ή μαύροι (28%) άνδρες (87%). Οι κύριες οδοί μετάδοσης ήταν η ομοφυλοφιλική (73%) ή η ετεροφυλοφιλική (29%) επαφή. Το ποσοστό των οροθετικών για HCV

ασθενών ήταν 7%. Το διάμεσο χρονικό διάστημα από την έναρξη της πρώτης ART ήταν 4,5 έτη περίπου.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη STRIVING (αλγόριθμος snapshot)

Αποτελέσματα της μελέτης (HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 c/mL) την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 48 – Ανάλυση Snapshot (πληθυσμός ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Τρέχουσα ART N=278 n (%)	Πρώιμη αλλαγή θεραπείας ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Όψιμη αλλαγή θεραπείας ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Χρονικό σημείο αποτελέσματος	Ημέρα 1 έως E24	Ημέρα 1 έως E24	Ημέρα 1 έως E48	E24 έως E48
Ιολογική επιτυχία	85 %	88 %	83 %	92 %
Ιολογική αποτυχία	1 %	1 %	<1 %	1 %
Αίτια				
Τα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου δεν ήταν κάτω από το όριο	1 %	1 %	<1 %	1 %
Χωρίς ιολογικά δεδομένα	14 %	10 %	17 %	7 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω ΑΕ ή θανάτου	4 %	0 %	4 %	2 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλους λόγους	9 %	10 %	12 %	3 %
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = συνδυασμός σταθερών δόσεων αβακαβίρης/ντολουτεγκραβίρης/λαμβουδίνης, ΑΕ = ανεπιθύμητο συμβάν, ART = αντιρετροϊκή θεραπεία, HIV-1 = ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1, ITT-E = πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία που εκτέθηκε στη θεραπεία, E = εβδομάδα.				

Η ιολογική καταστολή (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) στην ομάδα λήψης του FDC ABC/DTG/3TC (85%) ήταν στατιστικά μη κατώτερη σε σύγκριση με τις ομάδες τρέχουσας ART (88%) στις 24 εβδομάδες. Η προσαρμοσμένη ποσοστιαία διαφορά και το 95% CI [ABC/DTG/3TC έναντι τρέχουσας ART] ήταν 3,4%, 95% CI: [-9,1, 2,4]. Μετά από 24 εβδομάδες, όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς μετέβησαν στον FDC ABC/DTG/3TC (όψιμη αλλαγή θεραπείας). Παρόμοια επίπεδα ιολογικής καταστολής διατηρήθηκαν στις ομάδες πρώιμης και όψιμης θεραπείας στις 48 εβδομάδες.

De novo ανάπτυξη ανοχής σε ασθενείς με αποτυχία της θεραπείας στις μελέτες SINGLE, SPRING-2 και FLAMINGO

Δεν ανιχνεύθηκε *de novo* ανάπτυξη ανοχής σε παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ντεγκράσης ή των NRTI σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + αβακαβίρη/ λαμβουδίνη στις τρεις μελέτες που αναφέρθηκαν.

Όσον αφορά τα φάρμακα σύγκρισης, τυπική ανοχή ανιχνεύθηκε με το συνδυασμό TDF/FTC/EFV (SINGLE, έξι ασθενείς με ανοχή σχετιζόμενη με NNRTI και ένας ασθενής με μείζονα ανοχή σε NRTI) και με το συνδυασμό 2 NRTI + ραλτεγκραβίρη (SPRING-2, τέσσερις ασθενείς με μείζονα

αντοχή σε NRTI και ένας ασθενής με αντοχή στη ραλτεγκραβίρη), ενώ δεν ανιχνεύθηκε *de novo* αντοχή σε ασθενείς που έλαβαν 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία συνεχιζόμενη πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη Φάσης I/II διάρκειας 48 εβδομάδων, (IMPAACT P1093/ING112578), αξιολογήθηκαν οι παράμετροι φαρμακοκινητικής, η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης σε συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας ≥ 4 εβδομάδων έως < 18 ετών με λοίμωξη από HIV-1, η πλειονότητα των οποίων είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν.

Η ντολουτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αξιολογήθηκε σε συμμετέχοντες που δεν είχαν λάβει ή είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, δεν είχαν λάβει προηγουμένως INSTI, είχαν λοίμωξη από HIV-1 και ήταν ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων έως 18 ετών, σε μία συνεχιζόμενη, ανοικτή, πολυκεντρική κλινική μελέτη προσδιορισμού της δόσης, την IMPAACT P1093. Η διαστρωμάτωση των συμμετεχόντων έγινε με βάση την ηλικιακή κοόρτη: οι συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών εντάχθηκαν στην Κοόρτη I και οι συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών εντάχθηκαν στην Κοόρτη ΙΑ. Και στις δύο κοόρτες, το 67% (16/24) των συμμετεχόντων που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση (καθορίστηκε με βάση το σωματικό βάρος και την ηλικία) πέτυχαν HIV-1 RNA κάτω από 50 αντίγραφα ανά ml την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot).

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη χορηγούμενες μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με έναν τρίτο αντιρετροϊκό φαρμακευτικό προϊόν, αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική δοκιμή (ARROW) σε συμμετέχοντες με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση δόσεων άπαξ ημερησίως ($n = 331$) και ζύγιζαν τουλάχιστον 25 kg έλαβαν αβακαβίρη 600 mg και λαμβουδίνη 300 mg, είτε ως ξεχωριστούς παράγοντες, είτε ως FDC. Την Εβδομάδα 96, το 69% των συμμετεχόντων που έλαβαν αβακαβίρη και λαμβουδίνη άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με έναν τρίτο αντιρετροϊκό φάρμακο, είχαν HIV-1 RNA κάτω από 80 αντίγραφα ανά ml.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Trimeq έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο της ντολουτεγκραβίρης και το δισκίο σταθερού συνδυασμού αβακαβίρης/ λαμβουδίνης (ABC/3TC FDC) όταν χορηγούνται ξεχωριστά. Αυτό αποδείχθηκε σε μία μονής δόσης, διπλά διασταυρούμενης μελέτης βιοϊσοδυναμίας με χορήγηση του Trimeq (σε κατάσταση νηστείας) έναντι της χορήγησης 1 δισκίου ντολουτεγκραβίρης 50 mg, συν 1 δισκίου αβακαβίρης 600 mg/ λαμβουδίνης 300 mg (σε κατάσταση νηστείας) σε υγιή άτομα ($n=66$).

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης όταν χορηγούνται σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων είναι συγκρίσιμη με εκείνη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης όταν χορηγείται σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων είναι περίπου 1,7 φορές μεγαλύτερη από εκείνη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Ως εκ τούτου, τα διασπειρόμενα δισκία Trimeq δεν είναι άμεσα εναλλάξιμα με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trimeq (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντολουτεγκραβίρης, της λαμβουδίνης και της αβακαβίρης περιγράφονται παρακάτω.

Απορρόφηση

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη απορροφώνται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει προσδιοριστεί. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης αβακαβίρης και λαμβουδίνης σε ενήλικες είναι περίπου 83% και 80-85%, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό (t_{max}) για την ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη είναι περίπου 2 έως 3 ώρες (μετά τη χορήγηση της δόσης για τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου), 1,5 ώρα και 1,0 ώρα, αντίστοιχα.

Η έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια ανάμεσα σε υγιή άτομα και άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1. Μετά από χορήγηση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικα άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σε σταθερή κατάσταση (γεωμετρικός μέσος [%CV]) με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού ήταν $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g/mL}$ και $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g/mL}$. Έπειτα από μια δόση 600 mg αβακαβίρης, η μέση (CV) C_{max} είναι 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) και η μέση (CV) AUC_{∞} είναι 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%). Έπειτα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων λαμβουδίνης 300 mg από στόματος άπαξ ημερησίως για επτά ημέρες, η μέση (CV) C_{max} σε σταθερή κατάσταση είναι 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) και η μέση (CV) AUC_{24} είναι 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Η επίδραση ενός γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά στο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Trimeq αξιολογήθηκε σε μία υποομάδα συμμετεχόντων ($n=12$) στη μονής δόσης, διπλά διασταυρούμενη μελέτη της βιοϊσοδυναμίας. Η C_{max} και η AUC της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα μετά από χορήγηση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Trimeq μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ήταν κατά 37% και 48% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με τη χορήγηση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Trimeq σε κατάσταση νηστείας. Για την αβακαβίρη παρατηρήθηκε μείωση της C_{max} κατά 23% ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Η έκθεση στη λαμβουδίνη ήταν παρόμοια κατά τη χορήγηση με και χωρίς τροφή. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trimeq μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της ντολουτεγκραβίρης (μετά την από στόματος χορήγηση εναιωρήματος, V_d/F) υπολογίζεται σε 12,5 L. Μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση αβακαβίρης και λαμβουδίνης έδειξαν ότι ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 0,8 και 1,3 l/kg, αντίστοιχα.

Η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. Η δέσμευση της ντολουτεγκραβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης. Τα ολικά ποσοστά σχετιζόμενων με το φάρμακο συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο αίμα και το πλάσμα κυμαίνονταν κατά μέσο όρο από 0,441 έως 0,535, υποδεικνύοντας ελάχιστη συσχέτιση της ραδιενέργειας με τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα αυξάνεται σε χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Μελέτες σύνδεσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* δείχνουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόλις σε χαμηλό έως μέτριο βαθμό (~49%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων και επιδεικνύει περιορισμένη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* (< 36%).

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη ανιχνεύονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).

Σε 13 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς υπό θεραπεία με σταθερό δοσολογικό σχήμα με ντολουτεγκραβίρη συν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη, η συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο ENY ήταν κατά μέσο όρο 18 ng/mL (συγκρίσιμη με τη συγκέντρωση του μη συνδεδεμένου φαρμάκου στο πλάσμα και υψηλότερη από την IC50). Μελέτες με αβακαβίρη έχουν δείξει ότι ο λόγος των AUC ENY προς πλάσμα είναι μεταξύ 30 και 44%. Οι παρατηρούμενες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων είναι 9 φορές μεγαλύτερες από την IC50 της αβακαβίρης των 0,08 μg/ml ή των 0,26 μM όταν η αβακαβίρη χορηγείται στη δόση των 600 mg δις ημερησίως. Ο μέσος λόγος των συγκεντρώσεων ENY/πλάσμα της λαμιβουδίνης 2-4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση ήταν περίπου 12%. Η αληθινή έκταση της διείσδυσης της λαμιβουδίνης στο ΚΝΣ και η συσχέτισή της με την κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

Η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύεται στο γυναικείο και στο αντρικό γεννητικό σύστημα. Οι AUC σε τραχηλοκολπικό υγρό, σε ιστό του τραχήλου της μήτρας και σε κοιλικό ιστό ήταν το 6-10% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντίστοιχα στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση. Οι AUC στο σπέρμα και στον ιστό του ορθού ήταν το 7% και 17% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντίστοιχα στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση.

Βιομετασχηματισμός

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A (το 9,7% της συνολικής δόσης που χορηγήθηκε σε μία μελέτης ισοζυγίου μάζας στον άνθρωπο). Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης δραστικής ουσίας είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το πενήντα τρία τοις εκατό της συνολικής δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στη μη απορροφημένη δραστική ουσία ή στην χολική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης της γλυκουρονιδίωσης, το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση για το σχηματισμό της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και αντιπροσωπεύεται από γλυκουρονιδικό αιθέρα της ντολουτεγκραβίρης (18,9% της συνολικής δόσης), μεταβολίτη N-απαλκυλίωσης (3,6% της συνολικής δόσης) και ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από οξειδωση στο βενζυλικό άνθρακα (3,0% της συνολικής δόσης).

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ περίπου 2% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται από τους νεφρούς ως αναλλοίωτο φάρμακο. Οι κύριες μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο είναι με αλκοολική αφυδρογόνωση και με γλυκουρονιδίωση ώστε να παραχθεί το 5'-καρβοξυλικό οξύ και το 5'-γλυκουρονίδιο, τα οποία αποτελούν περίπου το 66% της χορηγούμενης δόσης. Οι μεταβολίτες αυτοί απεκκρίνονται με τα ούρα.

Ο μεταβολισμός της λαμιβουδίνης γίνεται μέσω μιας δευτερεύουσας οδού αποβολής. Η λαμιβουδίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη μέσω νεφρικής απέκκρισης. Η πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη λαμιβουδίνη είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10%).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν επέδειξε άμεση ή επέδειξε ασθενή αναστολή (IC50>50 μM) των ενζύμων του κυτοχρώματος P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ή του UGT2B7, ή των μεταφορέων P-gp, BCRP, BSEP, οργανικό ανιόν που μεταφέρει το πολυπεπτίδιο 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) ή MRP4. *In vitro*, η ντολουτεγκραβίρη δεν λειτουργήσε ως επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Βάσει αυτών των δεδομένων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα οποιουδήποτε μείζονος ενζύμου ή μεταφορέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα των OATP 1B1, OATP 1B3 ή OCT 1 του ανθρώπου.

In vitro, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε ούτε λειτούργησε ως επαγωγέας των ενζύμων CYP (άλλων εκτός των CYP1A1 και CYP3A4 [περιορισμένη δυνατότητα], βλέπε παράγραφο 4.5) και έδειξε ασθενή ή καθόλου αναστολή του OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP και P-*gp* ή MATE2-K.

Επομένως, η αβακαβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων.

In vitro, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε ούτε λειτούργησε ως επαγωγέας των ενζύμων CYP (όπως CYP3A4, CYP2C9 ή CYP2D6) και δείχνει ασθενή ή καθόλου αναστολή του OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP και P-*gp* ή MATE2-K.

Η αβακαβίρη δεν μεταβολίστηκε σημαντικά από τα ένζυμα CYP. *In vitro*, η αβακαβίρη δεν ήταν υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ή MRP4, επομένως τα φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζουν αυτούς τους μεταφορείς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της αβακαβίρης στο πλάσμα.

In vitro, η λαμβουδίνη δεν ανέστειλε ούτε λειτούργησε ως επαγωγέας των ενζύμων CYP (όπως CYP3A4, CYP2C9 ή CYP2D6) και έδειξε ασθενή ή καθόλου αναστολή των OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-*gp*, MATE1 ή MATE2-K. Επομένως, η λαμβουδίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή μεταφορέων.

Η λαμβουδίνη δεν μεταβολίστηκε σημαντικά από τα ένζυμα CYP.

Αποβολή

Η ντολουτεγκραβίρη έχει τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 14 ώρες. Η φαινομενική από στόματος κάθαρση (CL/F) είναι περίπου 1 L/ώρα σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αβακαβίρης είναι περίπου 1,5 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής του ενδοκυτταρικού ενεργού συστατικού τριφωσφορική (TP) καρμποβίρη σε σταθερή κατάσταση είναι 20,6 ώρες. Μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων αβακαβίρης 300 mg από στόματος δις ημερησίως, δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση της αβακαβίρης. Η αποβολή της αβακαβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού με επακόλουθη απέκκριση των μεταβολιτών κυρίως στα ούρα. Οι μεταβολίτες και η αναλλοίωτη αβακαβίρη αποτελούν περίπου το 83% της χορηγηθείσας δόσης της αβακαβίρης στα ούρα. Η υπόλοιπη αποβάλλεται στα κόπρανα.

Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της λαμβουδίνης είναι 18 έως 19 ώρες. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν λαμβουδίνη 300 mg άπαξ ημερησίως, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής λαμβουδίνης-TP ήταν 16 έως 19 ώρες. Η μέση τιμή της συστηματικής κάθαρσης της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,32 L/h/kg, κυρίως μέσω νεφρικής κάθαρσης (> 70%) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη κυμαινόμενης δόσης, οι ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που έλαβαν μονοθεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (ING111521) επέδειξαν ταχεία και δοσοεξαρτώμενη αντι-ικική

δράση με μέση μείωση του HIV-1 RNA της τάξεως του 2,5 log₁₀ την ημέρα 11 για τη δόση των 50 mg. Αυτή η αντι-ική ανταπόκριση διατηρήθηκε για 3 έως 4 ημέρες μετά την τελευταία δόση στην ομάδα των 50 mg.

Ενδοκυτταρική φαρμακοκινητική

Η γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής καρμποβίρης-TP σε σταθερή κατάσταση ήταν 20,6 ώρες, σε σύγκριση με τη γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της αβακαβίρης στο πλάσμα των 2,6 ωρών. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής λαμβουδίνης-TP παρατάθηκε στις 16-19 ώρες, γεγονός που υποστηρίζει την άπαξ ημερησίως χορήγηση των ABC και 3TC.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν συλλεχθεί για την ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη ξεχωριστά.

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Χορηγήθηκε εφάπαξ δόση ντολουτεγκραβίρης των 50 mg σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και σε 8 αντιστόιχως υγιή ενήλικα άτομα. Παρά το ότι η συνολική συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα ήταν παρόμοια, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,5 έως 2 φορές της έκθεσης σε μη συνδεδεμένη ντολουτεγκραβίρη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Δεν θεωρείται απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει μελετηθεί.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 5-6 κατά Child-Pugh) που έλαβαν εφάπαξ δόση 600 mg. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε μια μέση αύξηση της AUC της αβακαβίρης κατά 1,89 φορές [1,32, 2,70] και της ημίσειας ζωής αποβολής της αβακαβίρης κατά 1,58 φορές [1,22, 2,04]. Σεν είναι δυνατή η παροχή σύστασης για μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία λόγω σημαντικής μεταβλητότητας της έκθεσης στην αβακαβίρη.

Τα δεδομένα που ελήφθησαν από ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία.

Με βάση δεδομένα αρχείου για την αβακαβίρη, το Triumeq δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν συλλεχθεί για την ντολουτεγκραβίρη, τη λαμβουδίνη και την αβακαβίρη ξεχωριστά.

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ήσσονα οδό αποβολής για την ντολουτεγκραβίρη. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φαρμακοκινητικής της ντολουτεγκραβίρης σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/min) και των αντίστοιχων υγιών ατόμων.-Η ντολουτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση, αν και δεν αναμένονται διαφορές στην έκθεση.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ, με περίπου 2% της δόσης της αβακαβίρης να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Μελέτες με λαμβουδίνη δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μειωμένης κάθαρσης.

Με βάση τα δεδομένα για τη λαμβουδίνη, το Triumeq δεν συνιστάται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της ντολουτεγκραβίρης με χρήση δεδομένων από ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο και των διασπειρόμενων δισκίων ντολουτεγκραβίρης σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας ≥ 4 εβδομάδων έως < 18 ετών με λοίμωξη από τον HIV-1 αξιολογήθηκε σε δύο συνεχιζόμενες μελέτες (IMPAACT P1093/ING112578 και ODYSSEY/201296). Η μέση AUC_{0-24h} και C_{24h} της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 και σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg ήταν συγκρίσιμες με αυτές στους ενήλικες μετά από λήψη 50 mg μία φορά την ημέρα ή 50 mg δύο φορές την ημέρα. Η μέση C_{max} είναι υψηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς, αλλά η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική καθώς τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια ανάμεσα στους παιδιατρικούς και τους ενήλικες συμμετέχοντες.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα της φαρμακοτεχνικής μορφής του από στόματος χορηγούμενου διαλύματος και του δισκίου. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι συγκρίσιμες με αυτές που αναφέρονται για τους ενήλικες. Σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν 14 kg έως λιγότερο από 25 kg, στις συνιστώμενες δόσεις, οι προβλεπόμενες εκθέσεις (AUC_{0-24h}) για την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη με τα διασπειρόμενα δισκία Triumeq βρίσκονται εντός του προβλεπόμενου εύρους έκθεσης των επιμέρους συστατικών με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού και την προσομοίωση.

Πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι συνήθεις πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Σε μία μετα-ανάλυση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δείγματα φαρμακογενωμικής που συλλέχτηκαν σε κλινικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, τα άτομα με γονότυπους UGT1A1 (n=7) που εμφανίζουν μειωμένο μεταβολισμό της ντολουτεγκραβίρης εμφάνισαν κατά 32% χαμηλότερη κάθαρση της ντολουτεγκραβίρης και κατά 46% υψηλότερη AUC σε σύγκριση με άτομα με γονότυπους που σχετίζονται με φυσιολογικό μεταβολισμό μέσω του UGT1A1 (n=41).

Φύλο

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής του πληθυσμού με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής από μελέτες Φάσης IIb και III σε ενήλικες δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης με βάση την επίδραση του φύλου στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Φυλή

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής από μελέτες Φάσης IIb και III σε ενήλικες δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη. Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης μετά την από στόματος εφάπαξ χορήγηση δόσης σε Ιάπωνες φαίνεται παρόμοια με τις παρατηρούμενες παραμέτρους σε άτομα του Δυτικού Κόσμου (ΗΠΑ). Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης με βάση την επίδραση της φυλής στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξε ότι η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για άτομα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β (βλέπε παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης σε ζώα, εκτός από το αρνητικό αποτέλεσμα μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε αρουραίους με την οποία ελέγχθηκε η επίδραση του συνδυασμού αβακαβίρης και λαμβουδίνης.

Μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος δράση

Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε τρωκτικά.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη δεν προκάλεσαν μεταλλάξεις σε βακτηριακές δοκιμές, αλλά, όπως άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα, αναστέλλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA σε *in vitro* δοκιμασίες σε θηλαστικά, όπως η δοκιμασία λεμφώματος σε ποντικούς. Τα αποτελέσματα μιας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε αρουραίους με συνδυασμό αβακαβίρης και λαμβουδίνης ήταν αρνητικά.

Η λαμβουδίνη δεν έχει επιδείξει κάποια γονοτοξική δράση σε *in vivo* μελέτες. Η αβακαβίρη έχει μικρή πιθανότητα να προκαλέσει χρωμοσωμική βλάβη τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε μεγάλες συγκεντρώσεις.

Δεν έχει ελεγχθεί το καρκινογόνο δυναμικό του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους. Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς, η λαμβουδίνη δεν επέδειξε καμία καρκινογόνο δράση. Μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση αβακαβίρης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων και μη κακοήθων όγκων. Κακοήθεις όγκοι εμφανίστηκαν στον αδένα της ακροποσθίας στα αρρένα και στον κλειτοριδικό αδένα στα θήλεα και στα δύο είδη, καθώς και στο θυρεοειδή αδένα των αρρένων και το ήπαρ, την ουροδόχο κύστη, τους λεμφαδένες και το υποδόριο των θηλέων αρουραίων.

Η πλειονότητα αυτών των όγκων εμφανίστηκε στην υψηλότερη δόση της αβακαβίρης των 330 mg/kg/ημέρα στα ποντίκια και των 600 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Εξαιρέση αποτέλεσε ο όγκος του αδένα της ακροποσθίας, ο οποίος εμφανίστηκε στη δόση των 110 mg/kg σε ποντίκια. Η συστηματική έκθεση στο επίπεδο της μηδενικής δράσης στα ποντίκια και τους αρουραίους ήταν ισοδύναμη με 3 και 7 φορές τη συστηματική έκθεση στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παρότι η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο πιθανός κίνδυνος καρκινογένεσης στους ανθρώπους αντισταθμίζεται από τα κλινικά οφέλη.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης καθημερινής θεραπείας με υψηλές δόσεις ντολουτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων σε αρουραίους (μέχρι 26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (μέχρι 38 εβδομάδες). Η κύρια επίδραση της ντολουτεγκραβίρης ήταν γαστρεντερική δυσανεξία ή ερεθισμός σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις που οδηγούν σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 38 και 1,5 φορές υψηλότερες από την κλινική έκθεση της χορήγησης 50 mg στον άνθρωπο με βάση την AUC, αντίστοιχα. Λόγω του ότι η γαστρεντερική (GI) δυσανεξία θεωρείται ότι οφείλεται σε τοπική χορήγηση της δραστικής ουσίας, οι μετρήσεις σε mg/kg ή mg/m² αποτελούν κατάλληλους προσδιοριστικούς παράγοντες της κάλυψης της ασφάλειας για αυτή την τοξικότητα. Η γαστρεντερική δυσανεξία σε πιθήκους παρουσιάστηκε σε δόση 30 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/kg δόσης στον άνθρωπο (με βάση τα 50 kg στον άνθρωπο), και 11 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/m² δόσης στον άνθρωπο για μία συνολική ημερήσια κλινική δόση 50 mg.

Σε τοξικολογικές μελέτες, η αβακαβίρη έδειξε ότι αυξάνει το βάρος του ήπατος σε αρουραίους και πιθήκους. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν στοιχεία από κλινικές μελέτες που να δείχνουν ότι η αβακαβίρη είναι ηπατοτοξική. Επιπροσθέτως, δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο αυτόματη επαγωγή του μεταβολισμού της αβακαβίρης ή επαγωγή του μεταβολισμού άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Έπειτα από χορήγηση αβακαβίρης για δύο χρόνια παρατηρήθηκε ήπια εκφύλιση του μυοκαρδίου σε καρδιές ποντικών και αρουραίων. Η συστηματική έκθεση ήταν ισοδύναμη με 7 και 21 φορές την αναμενόμενη συστηματική έκθεση στους ανθρώπους. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν έχει προσδιορισθεί.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα έδειξαν ότι η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη διαπερνούν τον πλακούντα.

Η από του στόματος χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 17 της κύησης δεν προκάλεσε τοξικότητα για τη μητέρα, αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (50 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αβακαβίρη και λαμβουδίνη, με βάση την AUC).

Η από του στόματος χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντα κουνέλια σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 18 της κύησης δεν προκάλεσε αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (0,74 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αβακαβίρη και λαμβουδίνη, με βάση την AUC). Σε κουνέλια, τοξικότητα για τη μητέρα (μειωμένη κατανάλωση τροφής, ελάχιστα/καθόλου κόπρανα/ούρα, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 1.000 mg/kg (0,74 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αβακαβίρη και λαμβουδίνη, με βάση την AUC).

Η λαμβουδίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε μελέτες σε ζώα, αλλά υπήρξαν ενδείξεις αύξησης των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά μικρές συστηματικές εκθέσεις, συγκρίσιμες με αυτές που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους. Δεν παρατηρήθηκε παρόμοια επίδραση σε αρουραίους ακόμη και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση.

Η αβακαβίρη ήταν τοξική για το αναπτυσσόμενο έμβρυο και το κύημα στους αρουραίους, αλλά όχι στα κουνέλια. Στα ευρήματα αυτά περιλαμβάνονται μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου, εμβρυϊκό οίδημα, αύξηση των σκελετικών αποκλίσεων/ δυσπλασιών, πρώιμοι ενδομήτριοι θάνατοι και τοκετοί νεκρών εμβρύων. Δε μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης από την αβακαβίρη λόγω αυτής της εμβρυϊκής τοξικότητας.

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους έδειξαν ότι η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη δεν επηρεάζουν τη γονιμότητα του αρσενικού ή του θηλυκού αρουραίου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη (K29/32)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Πολυ(βινυλική) αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

διοξείδιο του τιτανίου

πολυαιθυλενογλυκόλη

τάλκης

μαύρο οξείδιο του σιδήρου

ερυθρό οξείδιο του σιδήρου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές φιάλες HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με επένδυση πολυαιθυλενίου που παρέχει προστασία από τη θερμότητα.

Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αφυγραντικό.

Οι πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει αφυγραντικό.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αγρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 1 Σεπτεμβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 5 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχο), 60 mg αβακαβίρης (ως θειική) και 30 mg λαμβουδίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο

Κίτρινα, αμφίκυρτα, σε σχήμα καψακίου, διασπειρόμενα δισκία διαστάσεων 14 x 7 mm περίπου, με χαραγμένη την ένδειξη «SV WTU» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Triumeq ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πριν από την έναρξη θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη, πρέπει να γίνεται εξέταση για την παρουσία του αλληλίου HLA-B*5701 σε κάθε ασθενή με λοίμωξη από τον HIV, ανεξάρτητα από την φυλετική προέλευση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αβακαβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι φέρουν το αλληλίο HLA-B*5701.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

Δοσολογία

Παιδιά (με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg)

Η συνιστώμενη δόση των διασπειρόμενων δισκίων Triumeq καθορίζεται σύμφωνα με το σωματικό βάρος (βλέπε Πίνακα 1).

Πίνακας 1 Συστάσεις για τη δόση των διασπειρόμενων δισκίων σε παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg

Σωματικό βάρος (kg)	Ημερήσια δόση	Αριθμός δισκίων
14 έως λιγότερο από 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC άπαξ ημερησίως	Πέντε

20 έως λιγότερο από 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC άπαξ ημερησίως	Έξι
------------------------	--	-----

DTG= ντολουτεγκραβίρη, ABC= αβακαβίρη, 3TC= λαμβουδίνη.

Παιδιά (με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg), στα οποία συγχωρηγούνται ισχυροί επαγωγείς ενζύμων
 Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να τροποποιείται όταν τα διασπειρόμενα δισκία Triumeq συγχωρηγούνται με ετραβιρίνη (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, ριφαμπικίνη, τιπραναβίρη/ριτοναβίρη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και St. John's wort (βλέπε Πίνακα 2).

Πίνακας 2 Συστάσεις για τη δόση των διασπειρόμενων δισκίων σε παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg κατά τη συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς ενζύμων

Σωματικό βάρος (kg)	Ημερήσια δόση	Αριθμός δισκίων
14 έως λιγότερο από 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC άπαξ ημερησίως ΚΑΙ Μία επιπλέον δόση διασπειρόμενων δισκίων ντολουτεγκραβίρης των 25 mg χορηγούμενη περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq.* Ή Μία επιπλέον δόση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ντολουτεγκραβίρης των 40 mg χορηγούμενη περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq.*	Πέντε ΚΑΙ Ανατρέξτε στην επισήμανση για τα διασπειρόμενα δισκία ντολουτεγκραβίρης. Ή Ανατρέξτε στην επισήμανση για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης.
20 έως λιγότερο από 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC άπαξ ημερησίως ΚΑΙ Μία επιπλέον δόση διασπειρόμενων δισκίων ντολουτεγκραβίρης των 30 mg χορηγούμενη περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq.* Ή Μία επιπλέον δόση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ντολουτεγκραβίρης των 50 mg χορηγούμενη περίπου 12 ώρες μετά το Triumeq.*	Έξι ΚΑΙ Ανατρέξτε στην επισήμανση για τα διασπειρόμενα δισκία ντολουτεγκραβίρης. Ή Ανατρέξτε στην επισήμανση για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης.

* Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός θα πρέπει να ανατρέχει στις πληροφορίες του επιμέρους προϊόντος της ντολουτεγκραβίρης.

Στις περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται διακοπή ή αναπροσαρμογή της δόσης μίας εκ των δραστικών ουσιών, διατίθενται ξεχωριστά σκευάσματα ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης ή λαμβουδίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός θα πρέπει να ανατρέχει στις πληροφορίες καθενός από αυτά τα επιμέρους φαρμακευτικά προϊόντα.

Διατίθεται ξεχωριστή δόση ντολουτεγκραβίρης (επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή διασπειρόμενα δισκία) όπου ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, St. John's wort, ετραβιρίνη (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (βλέπε Πίνακα 2 και παράγραφο 4.5)).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το Triumeq διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 25 kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία δεν είναι συγκρίσιμη. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να γίνεται άμεση αντικατάσταση του ενός σκευάσματος με το άλλο (βλ. παράγραφο 5.2).

Παραλειπόμενες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση του Triumeq, θα πρέπει να την λάβει το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη δόση δεν είναι προγραμματισμένη να ληφθεί εντός 4 ωρών. Εάν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 4 ωρών, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε αλλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι για τους ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται διαφορετική δόση από εκείνη που χρησιμοποιείται για νεαρότερους ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της λαμβουδίνης σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg. Ως εκ τούτου, το Triumeq δεν συνιστάται για χρήση σε εφήβους ή παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg με καθαρή κρεατινίνη μικρότερη από 50 ml/min (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η χρήση του Triumeq σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται εκτός εάν κριθεί απαραίτητο. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κλίμακα 5-6) απαιτείται στενή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των επιπέδων της αβακαβίρης στο πλάσμα, αν είναι εφικτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Triumeq σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω από 14 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το Triumeq μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Το Triumeq πρέπει να διασπείρεται σε πόσιμο νερό. Το(α) δισκίο(α) θα πρέπει να διασπείρεται(ονται) πλήρως σε 20 ml πόσιμου νερού, πριν από την κατάποση. Μη μασάτε, κόβετε ή θρυμματίζετε τα δισκία. Η δόση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να χορηγείται εντός 30 λεπτών από την προετοιμασία. Εάν έχουν περάσει πάνω από 30 λεπτά, η δόση θα πρέπει να ξεπλένεται και να προετοιμάζεται νέα δόση (βλέπε παράγραφο 6.6 και Αναλυτικές οδηγίες χρήσης).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα με στενά θεραπευτικά παράθυρα που είναι υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT), συμπεριλαμβανομένης χωρίς περιορισμό της φαμπριδίνης (γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη, βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.8)

Τόσο η αβακαβίρη όσο και η ντολουτεγκραβίρη σχετίζονται με κίνδυνο εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HSR) (βλέπε παράγραφο 4.8), και μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά όπως ο πυρετός και/ή το εξάνθημα μαζί με άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν πολυοργανική συμμετοχή. Από κλινικής άποψης δεν μπορεί να προσδιοριστεί εάν μία αντίδραση υπερευαισθησίας με το Triumeq προκαλείται από την αβακαβίρη ή την ντολουτεγκραβίρη. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά με αβακαβίρη και ορισμένες από αυτές ήταν απειλητικές για τη ζωή και, σε σπάνιες περιπτώσεις, θανατηφόρες όταν δεν αντιμετωπίστηκαν κατάλληλα. Ο κίνδυνος εκδήλωσης αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη είναι υψηλός για ασθενείς που βρίσκονται θετικοί στην εξέταση για την παρουσία του αλληλίου HLA-B*5701. Εντούτοις, στους ασθενείς που δεν φέρουν αυτό το αλληλίο, η συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη που αναφέρθηκε ήταν χαμηλή.

Συνεπώς, θα πρέπει πάντοτε να ακολουθούνται οι παρακάτω οδηγίες:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει πάντοτε να τεκμηριώνεται η κατάσταση ως προς το HLA-B*5701.

- Δεν θα πρέπει ποτέ να ξεκινούν θεραπεία με το Triumeq ασθενείς που είναι θετικοί στο HLA-B*5701, ούτε ασθενείς που είναι αρνητικοί στο HLA-B*5701 και είχαν εκδηλώσει πιθανολογούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη κατά τη λήψη σχήματος που περιείχε αβακαβίρη στο παρελθόν.

- **Η χορήγηση του Triumeq πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση** εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας, ακόμη και στην περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει το αλληλίο HLA-B*5701. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με το Triumeq μετά από εμφάνιση υπερευαισθησίας, μπορεί να οδηγήσει στην άμεση εμφάνιση αντίδρασης που είναι απειλητική για τη ζωή. Θα πρέπει να παρακολουθείται η κλινική κατάσταση συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης.

- Μετά από διακοπή της θεραπείας με το Triumeq λόγω πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας, **δεν πρέπει ποτέ ξανά να γίνει επανέναρξη του Triumeq ή οποιουδήποτε άλλου φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει αβακαβίρη ή ντολουτεγκραβίρη.**

- Η επανέναρξη προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη μετά από την εκδήλωση πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη μπορεί να οδηγήσει σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε διάστημα λίγων ωρών. Αυτή η επανεμφάνιση συνήθως είναι πιο σοβαρή σε σχέση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο.

- Προκειμένου να αποφευχθεί η επανέναρξη της αβακαβίρης και της ντολουτεγκραβίρης, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς που εμφάνισαν πιθανολογούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας να απορρίπτουν τα απομένοντα δισκία του Triumeq.

Κλινική περιγραφή των αντιδράσεων υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ποσοστό <1% των ασθενών που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη σε κλινικές μελέτες και χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, ιδιοσυστασιακά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς μέσω των κλινικών μελετών και της μετεγκριτικής παρακολούθησης. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονταν εντός των πρώτων έξι εβδομάδων (διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση 11 ημέρες) από την έναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη, **αν και αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.**

Σχεδόν όλες οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη περιλαμβάνουν πυρετό και/ή εξάνθημα. Άλλα σημεία και συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί στα πλαίσια αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 (Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών) και περιλαμβάνουν συμπτώματα από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, τα συμπτώματα αυτά **ενδέχεται να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας ως νόσου του αναπνευστικού (πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα), ή γαστρεντερίτιδας.** Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την αντίδραση υπερευαισθησίας επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και **μπορεί να αποβούν απειλητικά για τη ζωή.** Συνήθως τα συμπτώματα αυτά αποδράμουν με τη διακοπή της αβακαβίρης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς που έχουν σταματήσει την αβακαβίρη για λόγους που δεν σχετίζονται με συμπτώματα αντίδρασης υπερευαισθησίας, έχουν επίσης εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις εντός λίγων ωρών από την επανέναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη (βλέπε Παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η επανέναρξη της αβακαβίρης σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ιατρική βοήθεια.

Σωματικό βάρος και παράμετροι του μεταβολισμού

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια και το βάρος, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Triumeq δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Το Triumeq δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα βλαβών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Επί ενδείξεων επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θεραπείας.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που αντιμετωπίζονται με συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στις σχετικές πληροφορίες συνταγογράφησης για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Triumeq περιέχει λαμβουδίνη, η οποία δρα κατά της ηπατίτιδας Β. Η αβακαβίρη και η ντολουτεγκραβίρη δεν διαθέτουν τέτοια δράση. Η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη γενικά δεν θεωρείται επαρκής για την ηπατίτιδα Β, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής της ηπατίτιδας Β είναι υψηλός. Εάν το Triumeq χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β, γενικά απαιτείται η χορήγηση ενός επιπλέον αντι-ικού. Θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Εάν το Triumeq διακοπεί σε ασθενείς με συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας και των δεικτών αντιγραφής του HBV, καθώς η διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να οδηγήσει σε οξύ παροξυσμό της ηπατίτιδας.

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (συχνά αναφέρεται ως CPC). Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινάει θεραπεία όταν είναι απαραίτητο. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Άνοδος στις ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη. Συνιστάται παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C. (Βλέπε «Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C» πιο πριν σε αυτή την παράγραφο, καθώς και παράγραφο 4.8).

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από ενδομήτρια έκθεση

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχουν υπάρξει αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα: οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια μερικές νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπέρταση, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε στη φάση της ενδομήτριας ζωής σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα και το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις υπάρχουσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Καρδιαγγειακά επεισόδια

Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης με την αβακαβίρη δείχνουν ασυνεπή αποτελέσματα, αρκετές μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (κυρίως εμφράγματος του μυοκαρδίου) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αβακαβίρη. Επομένως όταν συνταγογραφείται το Trimeq θα πρέπει να γίνονται οι απαραίτητες ενέργειες ώστε να ελαχιστοποιηθούν όλοι οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές σε σχέση με το σχήμα που περιέχει αβακαβίρη κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οστεονέκρωση

Μολονότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, τα διφωσφονικά, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος), περιπτώσεις οστεονέκρωσης έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε CART. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Trimeq ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και ενδέχεται να εξακολουθήσουν να αναπτύσσονται ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον HIV. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών των νόσων που σχετίζονται με τον HIV.

Αντοχή

Η χρήση του Trimeq δεν συνιστάται σε ασθενείς με αντοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης, επειδή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να γίνει σύσταση για τη δόση της ντολουτεγκραβίρης σε εφήβους, παιδιά και βρέφη με αντοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να προσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, St. John's wort, ετραβιρίνη (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), εφαβιρένζη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Triumeq δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιόξινα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα. Η χορήγηση του Triumeq συνιστάται να γίνεται 2 ώρες πριν ή 6 ώρες μετά από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όταν λαμβάνεται με τροφή, το Triumeq και τα συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα. Εάν το Triumeq χορηγείται υπό συνθήκες νηστείας, συνιστάται η λήψη συμπληρωμάτων ή πολυβιταμινών που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν από το Triumeq (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ντολουτεγκραβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχορήγησης της ντολουτεγκραβίρης με μετφορμίνη, προκειμένου να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος (βλέπε παράγραφο 4.5). Η μετφορμίνη αποβάλλεται μέσω των νεφρών και, συνεπώς, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη συγχορήγηση με ντολουτεγκραβίρη. Ο συνδυασμός αυτός ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] σταδίου 3a 45–59 ml/min) και συνιστάται προσεκτική προσέγγιση. Θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μετφορμίνης.

Ο συνδυασμός της λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Triumeq δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη, λαμβουδίνη ή εμτρισιταβίνη, εκτός εάν ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εκδοχα

Το Triumeq περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Triumeq περιέχει ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη και λαμβουδίνη και συνεπώς κάθε αλληλεπίδραση που έχει προσδιορισθεί για τα επιμέρους συστατικά ισχύει και για το Triumeq. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης

Η ντολουτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από τη διφωσφορική ουριδίνη γλυκουρονοσυλ μεταφοράση (UGT) 1A1. Η ντολουτεγκραβίρη είναι, επίσης, υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Η συγχορήγηση του Triumeq με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τα UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 και/ή P-gp ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι επαγωγείς

αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων τους ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα και να ελαττώσουν τη θεραπευτική της δράση (βλέπε Πίνακα 3).

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένα αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε Πίνακα 3).

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται από ένζυμα UGT (UGT2B7) και την αλκοολική αφυδρογονάση. Η συγχορήγηση επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη) ή αναστολέων (π.χ. βαλπροϊκό οξύ) των UGT ενζύμων ή ουσιών που μεταβολίζονται μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης, μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στην αβακαβίρη.

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται διαμέσου των νεφρών. Η ενεργή νεφρική απέκκριση της λαμβουδίνης στα ούρα γίνεται μέσω του OCT2 και των μεταφορέων εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE1 και MATE2-K). Η τριμεθοπρίμη (ένας αναστολέας αυτών των μεταφορέων φαρμάκων) έχει δείξει ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, η προκύπτουσα αύξηση δεν ήταν κλινικά σημαντική (βλέπε Πίνακα 3). Η ντολουτεγκραβίρη είναι αναστολέας του OCT2 και του MATE1. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης ήταν παρόμοιες με ή χωρίς συγχορήγηση ντολουτεγκραβίρης με βάση μία διασταυρούμενη ανάλυση μελετών, υποδηλώνοντας ότι η ντολουτεγκραβίρη δεν επιδρά στην έκθεση στη λαμβουδίνη *in vivo*. Η λαμβουδίνη είναι επίσης υπόστρωμα του ηπατικού μεταφορέα πρόσληψης OCT1. Καθώς η ηπατική απέκκριση παίζει μικρό ρόλο στην κάθαρση της λαμβουδίνης, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που οφείλονται στην αναστολή του OCT1 είναι απίθανο να έχουν κλινική σημασία.

Αν και η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη είναι υποστρώματα των BCRP και P-gp *in vitro*, δεδομένης της υψηλής απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.2), οι αναστολείς αυτών των μεταφορέων εκροής είναι απίθανο να οδηγήσουν σε κλινικά σημαντική επίδραση των συγκεντρώσεων της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης.

Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vivo, η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε κάποια επίδραση στη μιδαζολάμη, ένα φάρμακο-δείκτη του CYP3A4. Βάσει *in vivo* και/ή *in vitro* στοιχείων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα οποιουδήποτε μείζονος ενζύμου ή μεταφορέα, όπως τα CYP3A4, CYP2C9 και P-gp (για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.2).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους νεφρικούς μεταφορείς OCT2 και MATE1. *In vivo*, παρατηρήθηκε μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά 10-14% (το κλάσμα απέκκρισης εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω των OCT2 και MATE1) στους ασθενείς. *In vivo*, η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OCT2 και/ή το MATE1 (π.χ. φαμπριδίνη [γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη], μεθορμίνη) (βλέπε Πίνακα 3).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων νεφρικής επαναπρόσληψης OAT1 και OAT3. Με βάση την απουσία επίδρασης στην *in vivo* φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης, υποστρώματος του OAT, η *in vivo* αναστολή του OAT1 δεν είναι πιθανή. Η αναστολή του OAT3 δεν έχει μελετηθεί *in vivo*. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OAT3.

In vitro, η αβακαβίρη έδειξε ότι έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει το κυτόχρωμα CYP1A1 και περιορισμένη δυνατότητα να αναστέλλει το μεταβολισμό που καταλύεται από το CYP3A4. Η αβακαβίρη ήταν αναστολέας του MATE1. Οι κλινικές συνέπειες δεν είναι γνωστές.

In vitro, η λαμβουδίνη ήταν αναστολέας των OCT1 και OCT2. Οι κλινικές συνέπειες δεν είναι γνωστές.

Οι τεκμηριωμένες και οι θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη-αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 3 (η αύξηση υποδηλώνεται με το σύμβολο «↑», η μείωση με το «↓», η απουσία μεταβολής με το «↔», η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου αναφέρεται ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση ως «C_{max}» και η συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού διαστήματος ως «C_τ»). Ο πίνακας δεν θα πρέπει να θεωρείται πλήρης αλλά είναι αντιπροσωπευτικός των κατηγοριών που μελετήθηκαν.

Πίνακας 3: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Γεωμετρική μέση μεταβολή αλληλεπίδρασης (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα		
<i>Μη Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
Ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης / Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Ετραβιρίνη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η ετραβιρίνη χορηγούμενη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης προκάλεσε μείωση των συγκεντρώσεων της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται στους ασθενείς που λαμβάνουν ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης. Παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg: Συστάσεις για τη δοσολογία παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2)
Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη + ετραβιρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Λοπιναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ Ετραβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Δαρουναβίρη + ριτοναβίρη + ετραβιρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

	<p>C_t ↓ 36%</p> <p>Δαρουναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ Ετραβιρίνη ↔</p>	
Εφαβιρένζη/Ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_t ↓ 75%</p> <p>Εφαβιρένζη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)</p>	<p>Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη.</p> <p>Παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg: Συστάσεις για τη δοσολογία παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2)</p>
Νεβιραπίνη/Ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την εφαβιρένζη, λόγω επαγωγής)</p>	<p>Η συγχορήγηση με νεβιραπίνη μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα λόγω ενζυμικής επαγωγής και δεν έχει μελετηθεί. Η επίδραση της νεβιραπίνης στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη είναι πιθανώς παρόμοια ή μικρότερη από αυτή της εφαβιρένζης. Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με νεβιραπίνη.</p> <p>Παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg: Συστάσεις για τη δοσολογία παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2)</p>
Ριλπιβιρίνη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% C_t ↑ 22% Ριλπιβιρίνη ↔</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.</p>
<i>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i>		
Τενοφοβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% C_t ↓ 8% Τενοφοβίρη ↔</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης όταν το Triumeq συνδυάζεται με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.</p>
Εμτρισιταβίνη, διδανοσίνη, σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη.	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί</p>	<p>Δεν συνιστάται η χρήση του Triumeq σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη, καθώς τόσο η λαμβουδίνη (στο Triumeq) όσο και η εμτρισιταβίνη είναι ανάλογα της</p>

		κυτιδίνης και υπάρχει κίνδυνος ενδοκυτταρικών αλληλεπιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Αναστολείς πρωτεάσης</i>		
Αταζαναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Αταζαναβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (αναστολή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αταζαναβίρη + ριτοναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Τιπραναβίρη + ριτοναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% Τιπραναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με τιπραναβίρη/ριτοναβίρη. Παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg: Συστάσεις για τη δοσολογία παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2)
Φοσαμπρεναβίρη + ριτοναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% Φοσαμπρεναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης μειώνει τις συγκεντρώσεις της ντολουτεγκραβίρης, αλλά με βάση περιορισμένα δεδομένα, δεν οδήγησε σε μείωση της αποτελεσματικότητας σε μελέτες Φάσης III. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Λοπιναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη/Αβακαβίρη	Αβακαβίρη AUC ↓ 32%	

Δαρουναβίρη + ριτοναβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38% Δαρουναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Άλλοι αντι-ιικοί παράγοντες		
Ντακλατασβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Ντακλατασβίρη ↔	Η ντακλατασβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η ντολουτεγκραβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντακλατασβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντιμικροβιακά προϊόντα		
Τριμεθοπρίμη /σουλφαμεθοξαζόλη (Κοτριμοξαζόλη)/ Αβακαβίρη Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (Κοτριμοξαζόλη)/Λαμβουδίνη (160 mg/800 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες/300 mg μονή δόση)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί Λαμβουδίνη: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Τριμεθοπρίμη: AUC ↔ Σουλφαμεθοξαζόλη: AUC ↔ (αναστολή οργανικού κατιονικού μεταφορέα)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Triumeq, εκτός εάν ο ασθενής έχει νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπικίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται όταν συγχρησιμοποιείται με ριφαμπικίνη. Παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg: Συστάσεις για τη δοσολογία παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2)
Ριφαμπουτίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντισπασμωδικά		

Καρβαμαζεπίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με καρβαμαζεπίνη. Παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg: Συστάσεις για τη δοσολογία παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2)
Φαινοβαρβιτάλη/ Ντολουτεγκραβίρη Φαινοτοΐνη/ Ντολουτεγκραβίρη Οξκαρβαζεπίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων. Παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg: Συστάσεις για τη δοσολογία παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2)
Αντιισταμινικά (ανταγωνιστές H2 υποδοχέων ισταμίνης)		
Ρανιτιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Σιμετιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Κυτταροτοξικά		
Κλαδριβίνη/ Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>In vitro</i> η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης οδηγώντας σε πιθανό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν την	Η ταυτόχρονη χρήση του Triumeq με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

	πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης	
Οπιοειδή		
Μεθαδόνη/ Αβακαβίρη (40 έως 90 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες/600 mg μονή δόση, στη συνέχεια 600 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες)	Αβακαβίρη: AUC ↔ C _{max} ↓35% Μεθαδόνη: CL/F ↑22%	Στους περισσότερους ασθενείς είναι πιθανόν να μη χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης. Περιστασιακά μπορεί να χρειαστεί εκ νέου τιτλοποίηση της μεθαδόνης.
Ρετινοειδή		
Ρετινοειδείς ενώσεις (π.χ. ισοτρετιοΐνη)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί Πιθανή αλληλεπίδραση δεδομένης της κοινής οδού αποβολής μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης (για το συστατικό της αβακαβίρης).	Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να γίνουν συστάσεις για αναπροσαρμογή της δόσης.
Διάφορα		
<i>Οινόπνευμα</i>		
Αιθανόλη/ Ντολουτεγκραβίρη Αιθανόλη/ Λαμβουδίνη Αιθανόλη/ Αβακαβίρη (0,7 g/kg μονή δόση /600 mg μονή δόση)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί (Αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης) Αβακαβίρη: AUC ↑ 41% Αιθανόλη: AUC ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Σορβιτόλη</i>		
Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Λαμβουδίνη	Μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg Λαμβουδίνη: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η χρόνια συγχορήγηση του Triumeq με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν η χρόνια συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.
<i>Αναστολείς διαύλων καλίου</i>		
Φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη)/ντολουτεγκραβίρη	Φαμπριδίνη ↑	Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης δυναμικά μπορεί να προκαλέσει σπασμούς λόγω αυξημένης συγκέντρωσης της φαμπριδίνης στο πλάσμα μέσω αναστολής του μεταφορέα OCT2, η συγχορήγηση δεν έχει

		μελετηθεί. Η συγχορήγηση φαμπριδίνης με Triumeq αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i>		
Μαγνήσιο/ Αντιόξινα που περιέχουν αλουμίνιο/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	Τα αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο / αλουμίνιο θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά σε σχέση με τη χορήγηση του Triumeq (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν τη λήψη του Triumeq).
Συμπληρώματα ασβεστίου/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	- Όταν λαμβάνεται με τροφή, το Triumeq και τα συμπληρώματα ή οι πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα. - Εάν το Triumeq λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας, αυτά τα συμπληρώματα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν από τη λήψη του Triumeq.
Συμπληρώματα σιδήρου/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	Οι δηλωθείσες μειώσεις στην έκθεση σε ντολουτεγκραβίρη παρατηρήθηκαν με τη λήψη της ντολουτεγκραβίρης και αυτών των συμπληρωμάτων σε κατάσταση νηστείας. Σε κατάσταση σίτισης, οι μεταβολές στην έκθεση μετά τη λήψη μαζί με συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου τροποποιήθηκαν από την επίδραση της τροφής, με αποτέλεσμα μια έκθεση παρόμοια με αυτήν που ελήφθη με την χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κατάσταση νηστείας.
Πολυβιταμίνες (που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο)/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιδιαβητικά</i>		
Μετφορμίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Μετφορμίνη ↑ Ντολουτεγκραβίρη ↔ Όταν συγχωρηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg QD: Μετφορμίνη AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Όταν συγχωρηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg BID:	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχορήγησης της ντολουτεγκραβίρης με μετφορμίνη, προκειμένου να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά τη συγχορήγηση με

	Μετορμίνη AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	ντολουτεγκραβίρη, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης της μετορμίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Φυτικά προϊόντα</i>		
Υπερικόν το διάτρητο (St. John's wort)/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με υπερικόν το διάτρητο. Παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg έως λιγότερο από 25 kg: Συστάσεις για τη δοσολογία παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2)
<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και Norgestromin (NGMN)/ Ντολουτεγκραβίρη	Επίδραση ντολουτεγκραβίρης: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Επίδραση ντολουτεγκραβίρης: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε φαρμακοδυναμική επίδραση στην ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την προγεστερόνη. Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με το Triumeq.
<i>Αντιυπερτασικά</i>		
Riociguat/Αβακαβίρη	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , η αβακαβίρη αναστέλλει το CYP1A1. Η ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ δόσης riociguat (0,5 mg) σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν Triumeq οδήγησε σε περίπου 3 φορές υψηλότερη AUC _(0-∞) του riociguat σε σύγκριση με την ιστορική τιμή AUC _(0-∞) του riociguat που αναφέρθηκε σε υγιή άτομα.	Η δόση του riociguat μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί, συμβουλευτείτε τις συνταγογραφικές πληροφορίες του riociguat για συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο βλαβών του νευρικού σωλήνα με την ντολουτεγκραβίρη (ένα συστατικό του Triumeq, βλέπε παρακάτω), συμπεριλαμβανομένου του ενδεχόμενου χρήσης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης.

Εάν μια γυναίκα προγραμματίζει να κυοφορήσει, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης της θεραπείας με Triumeq θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή.

Κύηση

Η ανθρώπινη εμπειρία από μια μελέτη παρακολούθησης των αποτελεσμάτων γεννήσεων στη Μποτσουάνα δείχνει μια μικρή αύξηση των βλαβών του νευρικού σωλήνα. Επτά περιπτώσεις σε 3.591 τοκετούς (0,19%, 95% CI 0,09%, 0,40%) σε μητέρες που έλαβαν σχήματα με ντολουτεγκραβίρη κατά τη στιγμή της σύλληψης σε σύγκριση με 21 περιπτώσεις σε 19.361 τοκετούς (0,11%: 95% CI 0,07%, 0,17%) σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε σχήματα που δεν είχαν ντολουτεγκραβίρη κατά τη στιγμή της σύλληψης.

Η συχνότητα εμφάνισης βλαβών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων (0,05-0,1%). Οι περισσότερες ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα προκύπτουν εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου μετά τη σύλληψη (περίπου 6 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνου ρύση). Εάν επιβεβαιωθεί εγκυμοσύνη κατά το πρώτο τρίμηνο ενώ η ασθενής λαμβάνει Triumeq, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης του Triumeq έναντι της μετάβασης σε άλλο αντιρετροϊκό σχήμα θα πρέπει να συζητηθούν με την ασθενή λαμβάνοντας υπόψη τη χρονική φάση της κύησης και την κρίσιμη χρονική περίοδο της ανάπτυξης βλαβών του νευρικού σωλήνα.

Τα δεδομένα που αναλύθηκαν από το Μητρώο Καταγραφής Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή αγωγή δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών γενετήσιων βλαβών σε περισσότερες από 600 γυναίκες που εκτέθηκαν σε ντολουτεγκραβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά επί του παρόντος δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση του κινδύνου βλαβών του νευρικού σωλήνα.

Σε μελέτες τοξικότητας στη φάση αναπαραγωγής σε ζώα με την ντολουτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των βλαβών του νευρικού σωλήνα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περισσότερες από 1.000 εκβάσεις έκθεσης στην ντολουτεγκραβίρη, εγκύων κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Το Triumeq μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης όταν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα στους ανθρώπους. Σε έγκυες γυναίκες που ζουν με τον HIV, η διάμεση συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στον ομφάλιο λώρο του εμβρύου ήταν περίπου 1,3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη μητρική περιφερική συγκέντρωση στο πλάσμα.

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στα νεογνά.

Σχετικά με τη λαμβουδίνη, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 5.200 εκβάσεις κατά το πρώτο τρίμηνο) δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα. Ένας μέτριος αριθμός δεδομένων

(περισσότερες από 1.200 εκβάσεις κατά το πρώτο τρίμηνο) δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα για την αβακαβίρη.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη μπορεί να αναστείλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA και η αβακαβίρη έχει δείξει ότι είναι καρκινογόνος σε μοντέλα ζώων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχει αποδειχθεί *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν βλάβη των μιτοχονδρίων σε ποικίλους βαθμούς. Υπάρχουν αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες (έχει δειχθεί διάμεση αναλογία ντολουτεγκραβίρης μητρικού γάλακτος προς μητρικό πλάσμα 0,033). Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στα νεογνά/βρέφη.

Η αβακαβίρη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Η αβακαβίρη απεκκρίνεται επίσης στο ανθρώπινο γάλα.

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό σε θηλάζοντα νεογνά μητέρων που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% για τις συγκεντρώσεις στον ορό των μητέρων) και προοδευτικά μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα νεογνά φτάνουν την ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης όταν χορηγούνται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών.

Συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Truvada δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ντολουτεγκραβίρη και την αβακαβίρη/λαμβουδίνη ήταν ναυτία (12%), αϋπνία (7%), ζάλη (6%) και κεφαλαλγία (6%).

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται συχνά (ναυτία, έμετος, διάρροια, πυρετός, ληθαργία, εξάνθημα) σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που εμφανίζουν οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά ως προς την παρουσία αυτής της υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολύ σπάνια περιστατικά πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορούσε να αποκλειστεί η υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να διακόπτονται μόνιμα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη και αβακαβίρη/λαμβουδίνη και παρατηρήθηκε σε επιμέρους ασθενείς, ήταν αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία περιελάμβανε εξάνθημα και σοβαρές ηπατικές επιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4 και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» στην παρούσα παράγραφο).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με τα επιμέρους συστατικά του Triumeq από την εμπειρία των κλινικών μελετών και την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 4 ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 4: Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τον συνδυασμό ντολουτεγκραβίρη + αβακαβίρη/ λαμβουδίνη σε μία ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από κλινικές μελέτες Φάσης Ib έως Φάσης IIIb, καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών στη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη και λαμβουδίνη από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία όταν χρησιμοποιούνταν μαζί με άλλα αντιρετροϊκά

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	Ουδετεροπενία ¹ , αναιμία ¹ , θρομβοπενία ¹
Πολύ σπάνιες:	αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς ¹
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Συχνές:	υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4)
Όχι συχνές:	σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Συχνές:	ανορεξία ¹
Όχι συχνές:	υπερτριγλυκεριδαιμία, υπεργλυκαιμία
Πολύ σπάνιες:	γαλακτική οξέωση ¹
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	
Πολύ συχνές:	αϋπνία
Συχνές:	μη φυσιολογικά όνειρα, κατάθλιψη, άγχος ¹ , εφιάλτες, διαταραχή ύπνου
Όχι συχνές:	αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας (ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής

	νόσου), κρίση πανικού
Σπάνιες:	επιτυχής αυτοκτονία (ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου)
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία
Συχνές:	ζάλη, υπνηλία, λήθαργος ¹
Πολύ σπάνιες:	περιφερική νευροπάθεια ¹ , παραισθησία ¹
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	
Συχνές:	βήχας ¹ , ρινικά συμπτώματα ¹
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία, διάρροια
Συχνές:	έμετος, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάταση της κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσπεψία
Σπάνιες:	παγκρεατίτιδα ¹
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)
Όχι συχνές:	ηπατίτιδα
Σπάνιες:	οξεία ηπατική ανεπάρκεια ¹ , αυξημένη χολερυθρίνη ²
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές:	εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία ¹
Πολύ σπάνιες:	πολύμορφο ερύθημα ¹ , σύνδρομο Stevens-Johnson ¹ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση ¹
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές:	Αρθραλγία ¹ , μυϊκές διαταραχές ¹ (συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας ¹)
Σπάνιες:	ραβδομύωση ¹
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	κόπωση
Συχνές:	εξασθένηση, πυρετός ¹ , αίσθημα κακουχίας ¹
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	
Συχνές:	αυξήσεις CPK, αύξηση σωματικού βάρους
Σπάνιες:	αυξήσεις αμυλάσης ¹
¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια διαπιστώθηκε στις κλινικές μελέτες ή από εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία της ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης όταν χρησιμοποιούνται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά ή από εμπειρία μετά την εμπορική	

κυκλοφορία του Triumeq.
²Σε συνδυασμό με αυξημένες τρανσαμινάσες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Τόσο η αβακαβίρη όσο και η ντολουτεγκραβίρη σχετίζονται με κίνδυνο εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HSR), οι οποίες έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά με την αβακαβίρη. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας που παρατηρούνται με κάθε ένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (περιγράφονται παρακάτω) μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά όπως ο πυρετός και/ή το εξάνθημα μαζί με άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν πολυοργανική συμμετοχή. Τυπικά, ο χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 10-14 ημέρες για τις αντιδράσεις που σχετίζονται τόσο με την αβακαβίρη όσο και με την ντολουτεγκραβίρη, αν και αντιδράσεις στην αβακαβίρη μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με το Triumeq πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση εάν δεν μπορεί να αποκλειστεί η αντίδραση υπερευαισθησίας σε κλινικό επίπεδο και δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί ποτέ θεραπεία με το Triumeq ή με άλλα προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη ή ντολουτεγκραβίρη. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών σε περίπτωση πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας στο Triumeq.

Υπερευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη

Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται εξάνθημα, ιδιοσυστασιακά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων.

Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη

Τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της αντίδρασης υπερευαισθησίας παρατίθενται παρακάτω. Αυτά έχουν διαπιστωθεί είτε από κλινικές μελέτες είτε από την επιτήρηση μετά την εμπορική κυκλοφορία. Αυτά που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 10% των ασθενών με αντίδραση υπερευαισθησίας παρατίθενται με έντονη γραφή.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας θα εμφανίσουν πυρετό και/ή εξάνθημα (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό) ως μέρος του συνδρόμου. Ωστόσο, έχουν εμφανιστεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας χωρίς εξάνθημα ή πυρετό. Άλλα βασικά συμπτώματα περιλαμβάνουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό, συμπτώματα από το αναπνευστικό ή γενικά συμπτώματα όπως λήθαργος και αίσθημα κακουχίας.

Δέρμα	Εξάνθημα (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό)
Γαστρεντερικό σύστημα	Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος , εξέλκωση του στόματος
Αναπνευστικό σύστημα	Δύσπνοια, βήχας , πονόλαιμος, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, αναπνευστική ανεπάρκεια
Διάφορα	Πυρετός, λήθαργος, αίσθημα κακουχίας , οίδημα, λεμφαδενοπάθεια, υπόταση, επιπεφυκίτιδα, αναφυλαξία
Νευρολογικά/Ψυχιατρικά	Κεφαλαλγία , παραισθησία
Αιματολογικά	Λεμφοπενία
Ήπαρ/πάγκρεας	Αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας , ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια

Μυοσκελετικό σύστημα

Μυαλγία, σπανίως μυόλυση, αρθραλγία, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση

Ουρολογικά

Αυξημένη κρεατινίνη, νεφρική ανεπάρκεια

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την αντίδραση υπερευαισθησίας επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να γίνουν απειλητικά για τη ζωή και, σε σπάνιες περιπτώσεις, θανατηφόρα.

Η επανέναρξη της αβακαβίρης μετά από αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη οδηγεί σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε διάστημα λίγων ωρών. Αυτή η επανεμφάνιση της αντίδρασης υπερευαισθησίας συνήθως είναι πιο σοβαρή σε σχέση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο. Παρόμοιες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί σπανίως μετά την επανέναρξη της αβακαβίρης σε ασθενείς που είχαν μόνο ένα από τα βασικά συμπτώματα της υπερευαισθησίας (βλέπε παραπάνω) πριν από τη διακοπή της αβακαβίρης. Επίσης, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς προηγούμενα συμπτώματα αντίδρασης υπερευαισθησίας (δηλ. ασθενείς οι οποίοι θεωρείτο ότι ανέχονται την αβακαβίρη) στους οποίους ξεκινά εκ νέου η θεραπεία.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτού είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού εμφανίστηκαν εντός της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας με την ντολουτεγκραβίρη και παρέμειναν σταθερές για διάστημα 96 εβδομάδων. Στη μελέτη SINGLE, παρατηρήθηκε μία μέση μεταβολή 12,6 $\mu\text{mol/l}$ από την τιμή αναφοράς μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι δεν αντικατοπτρίζουν μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) σχετιζόμενες κυρίως με άσκηση έχουν επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη.

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Στις μελέτες Φάσης III με ντολουτεγκραβίρη επετράπη η ένταξη ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C υπό την προϋπόθεση ότι οι τιμές αναφοράς των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων δεν υπερέβαιναν το πενταπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN). Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας των ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C ήταν παρόμοιο με εκείνο που

παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν υψηλότερα στην υποομάδα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C για όλες τις θεραπευτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με τις επιδράσεις του Triumeq στον παιδιατρικό πληθυσμό. Τα επιμέρους συστατικά έχουν διερευνηθεί σε βρέφη, παιδιά και εφήβους.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την ντολουτεγκραβίρη χρησιμοποιούμενη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία βρεφών, παιδιών και εφήβων, δεν υπήρχαν επιπλέον ζητήματα ασφάλειας πέραν αυτών που παρατηρήθηκαν στο πληθυσμό των ενηλίκων.

Τα επιμέρους σκευάσματα της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης διερευνήθηκαν ξεχωριστά, καθώς και ως διπλή βασική νουκλεοσιδική θεραπεία, σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με λοίμωξη από HIV που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με ART ή είχαν λάβει προηγουμένως ART (τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών είναι περιορισμένα). Δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνες που διαπιστώθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν διαπιστωθεί συγκεκριμένα συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη ή λαμβουδίνη, εκτός από αυτά που παρατίθενται ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή στις συστάσεις του Εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από Triumeq. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρότι δεν έχει μελετηθεί. Δεν είναι γνωστό αν η αβακαβίρη μπορεί να απεκκριθεί με περιτοναιοδιύλιση ή αιμοδιύλιση. Καθώς η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν θεωρείται πιθανό να απομακρυνθεί σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, αντι-ικά για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR13

Μηχανισμός δράσης

Η ντολουτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του HIV.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη είναι ισχυροί εκλεκτικοί αναστολείς του HIV-1 και του HIV-2. Τόσο η αβακαβίρη όσο και η λαμβουδίνη μεταβολίζονται διαδοχικά από ενδοκυτταρικές κινάσες στις αντίστοιχες 5'-τριφωσφορικές (TP) μορφές, οι οποίες είναι τα ενεργά τμήματα με παρατεταμένους χρόνους ενδοκυτταρικής ημίσειας ζωής που υποστηρίζουν τη χορήγηση μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η λαμβουδίνη-TP (ένα ανάλογο της κυτιδίνης) και η καρμποβίρη-TP (η δραστική τριφωσφορική μορφή της αβακαβίρης, ένα ανάλογο της γουανοσίνης) είναι υποστρώματα για και ανταγωνιστικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV. Ωστόσο, η κύρια αντι-ικκή δράση λαμβάνει χώρα μέσω της ενσωμάτωσης της μονοφωσφορικής μορφής στην ική αλυσίδα του DNA, καταλήγοντας σε τερματισμό της αλυσίδας. Οι τριφωσφορικές μορφές της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης καταδεικνύουν σημαντικά μικρότερη συγγένεια για τις πολυμεράσες του DNA των κυττάρων του ξενιστή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ικκή δραστηριότητα in vitro

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την αντιγραφή των εργαστηριακών στελεχών και των κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV σε μία σειρά τύπων κυττάρων, περιλαμβανομένων μετασηματισμένων T-κυτταρικών σειρών, κυτταρικών σειρών προερχόμενων από μονοκύτταρα/μακροφάγα και πρωτογενών καλλιιεργειών ενεργοποιημένων μονοπύρηνων περιφερικού αίματος (PMBC) και μονοκυττάρων/μακροφάγων. Η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας που ήταν απαραίτητη για να έχει επίδραση στην αντιγραφή του ιού κατά 50% (IC₅₀ - το ήμισυ της μέγιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) ποίκιλε ανάλογα με τον ιό και το είδος του κυττάρου του ξενιστή.

Η IC₅₀ για την ντολουτεγκραβίρη σε εργαστηριακά στελέχη με τη χρήση PBMC ήταν 0,5 nM, και κατά τη χρήση κυττάρων MT-4 κυμαινόταν στο εύρος 0,7-2 nM. Παρόμοιες IC₅₀ παρατηρήθηκαν για κλινικά στελέχη χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των υποτύπων. Σε μία σειρά 24 στελεχών HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G και της ομάδας O, η μέση τιμή της IC₅₀ ήταν 0,2 nM (εύρος 0,02-2,14). Η μέση IC₅₀ για 3 στελέχη HIV-2 ήταν 0,18 nM (εύρος 0,09-0,61).

Η μέση τιμή της IC₅₀ για την αβακαβίρη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1H1IB και HIV-1HXB2 κυμάνθηκε από 1,4 έως 5,8 μM. Οι διάμεσες ή μέσες τιμές IC₅₀ για τη λαμβουδίνη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,007 έως 2,3 μM. Η μέση IC₅₀ έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 (LAV2 και EHO) κυμάνθηκε από 1,57 έως 7,5 μM για την αβακαβίρη και από 0,16 έως 0,51 μM για τη λαμβουδίνη.

Οι τιμές IC₅₀ της αβακαβίρης έναντι των υποτύπων της Ομάδας M (A-G) του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,002 έως 1,179 μM, έναντι της Ομάδας O από 0,022 έως 1,21 μM και έναντι των στελεχών του HIV-2, από 0,024 έως 0,49 μM. Για τη λαμβουδίνη, οι τιμές IC₅₀ έναντι των υποτύπων (A-G) του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,001 έως 0,170 μM, έναντι της Ομάδας O από 0,030 έως 0,160 μM και έναντι των στελεχών του HIV-2 από 0,002 έως 0,120 μM σε μονοπύρηννα κύτταρα περιφερικού αίματος.

Στελέχη HIV-1 (CRF01_AE, n=12, CRF02_AG, n=12, και Υποτύπος C ή CRF_AC, n=13) από 37 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στην Αφρική και την Ασία, ήταν ευαίσθητα στην αβακαβίρη (IC₅₀ μεταβολή <2,5 φορές) και στη λαμβουδίνη (IC₅₀ μεταβολή <3,0 φορές), εκτός από

δύο CRF02_AG στελέχη με μεταβολή 2,9 και 3,4 φορές για την αβακαβίρη. Στελέχη της Ομάδας Ο από ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία, τα οποία αξιολογήθηκαν ως προς τη δραστηριότητα της λαμβουδίνης ήταν εξαιρετικά ευαίσθητα.

Ο συνδυασμός αβακαβίρης και λαμβουδίνης έχει επιδείξει αντίστοιχη αντι-ική δράση σε κυτταρικές καλλιέργειες έναντι μη-B υπότυπων και στελεχών του HIV-2 με αντι-ική δράση αντίστοιχη αυτής έναντι των στελεχών του υπότυπου B.

Αντι-ική δράση σε συνδυασμό με άλλους αντι-ικούς παράγοντες

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με την ντολουτεγκραβίρη και άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες που ελέγχθηκαν: σταβουδίνη, αβακαβίρη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, λοπιναβίρη, αμπρεναβίρη, ενφουβιρτίδη, μαραβιρόκη, αδεφοβίρη και ραλτεγκραβίρη. Επιπλέον, η ριμπαβιρίνη δεν έχει εμφανή επίδραση στη δράση της ντολουτεγκραβίρης.

Ο συνδυασμός της αβακαβίρης με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) διδανοσίνη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη, ζασιταβίνη ή ζιδοβουδίνη, το μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) νεβιραπίνη, ή τον αναστολέα πρωτεάσης (PI) αμπρεναβίρη δεν επέδειξε ανταγωνιστική δράση στην αντι-ική δράση της αβακαβίρης σε κυτταρική καλλιέργεια.

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με τη λαμβουδίνη και άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες που ελέγχθηκαν: αβακαβίρη, διδανοσίνη, νεβιραπίνη, ζασιταβίνη και ζιδοβουδίνη.

Επίδραση του ανθρώπινου ορού

Σε 100% ανθρώπινο ορό, η μέση δραστηριότητα της ντολουτεγκραβίρης μεταβλήθηκε κατά 75 φορές, οδηγώντας σε προσαρμοσμένη ως προς την πρωτεΐνη IC₉₀ 0,064 ug/ml. Μελέτες σύνδεσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* δείχνουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόλις σε χαμηλό έως μέτριο βαθμό (~49%) στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων και επιδεικνύει χαμηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (μικρότερη από 36%).

Αντοχή

Αντοχή in vitro: (ντολουτεγκραβίρη)

Για τη μελέτη της εξέλιξης της αντοχής *in vitro* χρησιμοποιείται η διαδοχική διέλευση. Όταν έγινε χρήση του εργαστηριακού στελέχους HIVIII σε διέλευση διάρκειας 112 ημερών, οι επιλεγμένες μεταλλάξεις εμφανίστηκαν αργά, με υποκαταστάσεις στις θέσεις S153Y και F. Οι μεταλλάξεις αυτές δεν επιλέχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη στις κλινικές μελέτες. Κατά τη χρήση του στελέχους NL432, οι μεταλλάξεις που επιλέχθηκαν ήταν οι E92Q (fold change 3) και G193E (fold change 3). Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν επιλεγθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις για την ντολουτεγκραβίρη).

Σε περαιτέρω πειράματα επιλογής με χρήση κλινικών στελεχών του υποτύπου B, παρατηρήθηκε η μετάλλαξη R263K και στα πέντε στελέχη (από τις 20 εβδομάδες και έπειτα). Για τα στελέχη των υποτύπων C (n=2) και A/G (n=2) επιλέχθηκαν σε ένα στέλεχος η υποκατάσταση ιντεγκράσης R263K και σε δύο στελέχη η G118R. Στο κλινικό πρόγραμμα για ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως ART αλλά όχι INI, η R263K αναφέρθηκε σε δύο μεμονωμένους ασθενείς με υπότυπο B και υπότυπο C, ωστόσο χωρίς επιδράσεις στην ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη *in vitro*. Η G118R μειώνει την ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη σε σημειακές μεταλλάξεις (fold change 10), αλλά δεν ανιχνεύτηκε σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη στο πρόγραμμα Φάσης III.

Οι πρωτογενείς μεταλλάξεις για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q και T66I) δεν επηρεάζουν την *in vitro* ευαισθησία της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένες μεταλλάξεις. Όταν οι μεταλλάξεις που αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον αναστολέα της ιντεγκράσης (για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη) προστίθενται στις πρωτογενείς μεταλλάξεις (εκτός της μετάλλαξης Q148) σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις, η ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη παραμένει στα επίπεδα του ιού φυσικού τύπου ή σχεδόν σε αυτά. Στην περίπτωση ιών με τη μετάλλαξη Q148, παρατηρείται αύξηση της ντολουτεγκραβίρης καθώς αυξάνεται ο αριθμός των δευτερογενών μεταλλάξεων. Η επίδραση των μεταλλάξεων Q148 (H/R/K) ήταν επίσης σε συμφωνία με *in vitro* πειράματα διέλευσης με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις. Σε πειράματα διαδοχικής διέλευσης σε στελέχη NL432, με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις στα N155H ή E92Q, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω επιλογή αντοχής (fold change αμετάβλητο, περίπου 1). Αντίθετα, κατά την έναρξη διελεύσεων με ιούς με τη μετάλλαξη Q148H (fold change 1), συσσωρεύτηκαν μια ποικιλία από σχετιζόμενες με τη ραλτεγκραβίρη δευτερογενείς μεταλλάξεις με επακόλουθη αύξηση του fold change σε τιμές >10.

Δεν έχει καθοριστεί ένα κλινικά σημαντικό όριο φαινοτυπικής αντοχής (fold change έναντι ιού φυσικού τύπου). Η γονοτυπική αντοχή ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά το αποτέλεσμα.

Επτακόσια πέντε στελέχη ανθεκτικά στη ραλτεγκραβίρη από ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ραλτεγκραβίρη στο παρελθόν αναλύθηκαν ως προς την ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη παρουσιάζει μεταβολή ευαισθησίας <10 φορές έναντι του 94% των 705 κλινικά στελεχών.

Αντοχή in vivo: (ντολουτεγκραβίρη)

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης IIb και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής σε παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ιντεγκράσης ή των NRTI (n=876, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων).

Σε ασθενείς με αποτυχία σε προηγούμενες θεραπείες αλλά πρωτοθεραπευόμενους με παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ιντεγκράσης (μελέτη SAILING), παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αναστολείς ιντεγκράσης σε 4/354 ασθενείς (παρακολούθηση διάρκειας 48 εβδομάδων) που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη, η οποία χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα (BR) επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους τέσσερις ασθενείς, δύο εμφάνισαν μία μοναδική υποκατάσταση ιντεγκράσης R263K με μέγιστη μεταβολή 1,93 φορές, ένας ασθενής παρουσίασε πολυμορφική υποκατάσταση ιντεγκράσης V151V/I με μέγιστη μεταβολή 0,92 φορές και ένας ασθενής είχε προϋπάρχουσες μεταλλάξεις ιντεγκράσης και θεωρείται είτε ότι είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντεγκράση είτε ότι είχε προσβληθεί από ανθεκτικό στην ιντεγκράση ιό μέσω μετάδοσης. Η μετάλλαξη R263K είχε επίσης επιλεγθεί *in vitro* (βλέπε παραπάνω).

Αντοχή in vitro και in vivo: (αβακαβίρη και λαμβουδίνη)

Στελέχη του HIV-1 ανθεκτικά στην αβακαβίρη έχουν επιλεγθεί *in vitro* και *in vivo* και σχετίζονται με ειδικές γονοτυπικές μεταβολές στην περιοχή του κωδικονίου RT (κωδικόνια M184V, K65R, L74V και Y115). Κατά τη διάρκεια *in vitro* επιλογής της αβακαβίρης, η επιλογή της μετάλλαξης M184V εμφανίστηκε πρώτη και οδήγησε σε αύξηση της IC₅₀ κατά δύο φορές, η οποία είναι μικρότερη του κλινικού ορίου αντοχής της αβακαβίρης που είναι η μεταβολή της τάξης των 4,5 φορές. Η συνεχής κυτταρική διέλευση σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα την επιλογή διπλής RT μετάλλαξης 65R/184V και 74V/184V ή τριπλής RT μετάλλαξης 74V/115Y/184V. Δύο μεταλλάξεις μετέβαλαν 7 έως 8 φορές την ευαισθησία στην αβακαβίρη και χρειάστηκαν συνδυασμοί τριών μεταλλάξεων για να μεταβληθεί η ευαισθησία κατά περισσότερο από 8 φορές.

Η αντοχή του HIV-1 στη λαμβουδίνη περιλαμβάνει την ανάπτυξη των αμινοξέων M184I ή M184V κοντά στην ενεργή περιοχή της RT του ιού. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV-1, οι οποίοι έχουν αντιμετωπισθεί με αντιρετροϊκό σχήμα που περιέχει λαμβουδίνη. Ιοί με την μετάλλαξη M184V παρουσιάζουν πολύ μεγάλη ελάττωση της ευαισθησίας στη λαμβουδίνη και επιδεικνύουν μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού *in vitro*. Η μετάλλαξη M184V σχετίζεται με αύξηση της αντοχής στην αβακαβίρη περίπου κατά 2 φορές αλλά δεν παρουσιάζει κλινική αντοχή στην αβακαβίρη.

Τα στελέχη με αντοχή στην αβακαβίρη μπορεί επίσης να παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στη λαμβουδίνη. Ο συνδυασμός αβακαβίρης/ λαμβουδίνης έχει επιδείξει μειωμένη ευαισθησία σε ιούς με υποκαταστάσεις K65R με ή χωρίς την υποκατάσταση M184V/I, καθώς και σε ιούς με τις υποκαταστάσεις L74V και M184V/I.

Η διασταυρούμενη αντοχή ανάμεσα στην ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη ή τη λαμβουδίνη και αντιρετροϊκά από άλλες κατηγορίες π.χ. PI ή NNRTI δεν είναι πιθανή.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στο διάστημα QTc, με δόσεις ντολουτεγκραβίρης που υπερβαίνουν την κλινική δόση κατά περίπου 3 φορές. Δεν έχουν διεξαχθεί παρόμοιες μελέτες με αβακαβίρη ή λαμβουδίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Trümeq σε άτομα με λοίμωξη από HIV που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων από μια σειρά μελετών. Στις αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, διεθνείς, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες, SINGLE (ING114467) και SPRING-2 (ING113086), η διεθνής, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη FLAMINGO (ING114915) και η τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας ARIA (ING117172).

Η μελέτη STRIVING (201147) ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας με αλλαγή της θεραπείας, η οποία διεξήχθη σε ιολογικώς κατεσταλμένα άτομα που δεν είχαν τεκμηριωμένο ιστορικό αντοχής σε οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων.

Στη μελέτη SINGLE, 833 ασθενείς έλαβαν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως και σταθερή δόση αβακαβίρης-λαμβουδίνης (DTG + ABC/3TC) ή σταθερή δόση εφαιβιρένζης-τενοφοβίρης-εμτρισιταβίνης (EFV/TDF/FTC). Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 35 έτη, το 16% ήταν γυναίκες, το 32% των ασθενών δεν ήταν λευκοί, το 7% είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C και το 4% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Τα χαρακτηριστικά αυτά ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Στον Πίνακα 5 παρατίθενται οι εκβάσεις της Εβδομάδας 48 (συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές συμμεταβλητές αναφοράς).

Πίνακας 5: Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη SINGLE στις 48 εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot)

	48 εβδομάδες	
	DTG 50 mg + ABC/3TC άπαξ ημερησίως N=414	EFV/TDF/FTC άπαξ ημερησίως N=419
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	88%	81%

Διαφορά θεραπείας*	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	6%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	7%	13%
Αίτια		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	2%	10%
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης για άλλους λόγους§	5%	3%
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	0	<1%
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL με βάση συμμεταβλητές αναφοράς		
Αρχικό επίπεδο ιικού φορτίου στο πλάσμα (αντίγραφα/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 έως <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Φύλο		
Άνδρες	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Γυναίκες	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Φυλή		
Λευκοί	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Αφρο-αμερικανή / Αφρικανική Καταγωγή/ Άλλο	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Ηλικία (έτη)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη.

† Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥ 50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48.

‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης.

§ Περιλαμβάνει αίτια όπως απόσυρση της συγκατάθεσης, απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση, μετακίνηση, παρέκκλιση από το πρωτόκολλο.

Σημειώσεις: ABC/3TC = αβακαβίρη 600 mg, λαμβουδίνη 300 mg στη μορφή του συνδυασμού σταθερών δόσεων (FDC) Kivexa/Erzicom

EFV/TDF/FTC = εφαιβιρένζη 600 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg, εμτρισιταβίνη 200 mg στη μορφή του συνδυασμού σταθερών δόσεων Atripla.

Στην κύρια ανάλυση των 48 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών με ιολογική καταστολή στο σκέλος του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης + ABC/3TC ήταν ανώτερο από αυτό του σκέλους EFV/TDF/FTC, $p=0,003$. Η ίδια θεραπευτική διαφορά παρατηρήθηκε στους ασθενείς ύστερα από διαστρωμάτωση με βάση το επίπεδο του HIV RNA στη έναρξη ($< \eta > 100.000$ αντίγραφα/mL). Ο διάμεσος χρόνος έως την ική καταστολή ήταν μικρότερος με το συνδυασμό ABC/3TC + DTG (28 έναντι 84 ημερών, $p<0,0001$). Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στον αριθμό των CD4+ T κυττάρων από τη έναρξη ήταν 267 κύτταρα έναντι 208 κυττάρων/ mm^3 , αντίστοιχα ($p<0,001$). Τόσο η ανάλυση του χρόνου έως την ική καταστολή όσο και η ανάλυση της μεταβολής από την έναρξη της μελέτης ήταν προκαθορισμένες και προσαρμοσμένες ως προς την πολλαπλότητα. Στις 96 εβδομάδες, η ανταπόκριση ήταν 80% έναντι 72%, αντίστοιχα. Η διαφορά στο καταληκτικό σημείο παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($p=0,006$). Οι στατιστικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στο σκέλος DTG+ABC/3TC ευνοήθηκαν από το υψηλότερο ποσοστό αποσύρσεων εξαιτίας ΑΕ στο σκέλος EFV/TDF/FTC, ανεξάρτητα από τη διαστρωμάτωση με βάση το ικό φορτίο. Οι συνολικές διαφορές ως προς τη θεραπεία την Εβδομάδα 96 αφορούν ασθενείς με υψηλά και χαμηλά ικά φορτία στην έναρξη της μελέτης. Στις 144 εβδομάδες στη φάση ανοικτής επισήμανσης της μελέτης SINGLE, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε, ο βραχίονας DTG +ABC/3TC (71%) ήταν ανώτερος από τον βραχίονα EFV/TDF/FTC (63%), η διαφορά της θεραπείας ήταν 8,3% (2,0, 14,6).

Στη μελέτη SPRING-2, 822 ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως είτε με ραλτεγκραβίρη 400 mg δις ημερησίως (τυφλοποιημένες), αμφοτέρες μαζί με σταθερή δόση ABC/3TC (περίπου 40%) ή TDF/FTC (περίπου 60%), ανοικτής επισήμανσης. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά στην έναρξη και οι εκβάσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν κατώτερη της ραλτεγκραβίρης, περιλαμβανομένης και της υποομάδας των ασθενών που λάμβαναν βασικό θεραπευτικό σχήμα με αβακαβίρη/ λαμβουδίνη.

Πίνακας 6: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη SPRING-2 (αλγόριθμος snapshot)

	DTG 50 mg άπαξ ημερησίως + 2 NRTI N=411	RAL 400mg δισ ημερησίως + 2 NRTI N=411
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	37	35
Γυναίκες	15%	14%
Μη λευκοί	16%	14%
Ηπατίτιδα Β και/ή C	13%	11%
Κατηγορία C κατά CDC	2%	2%
Βασική θεραπεία με ABC/3TC	41%	40%
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	88%	85%
Διαφορά της θεραπείας*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	8%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	7%	7%
Αίτια		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	2%	1%
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης για άλλους λόγους§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	86%	87%
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 96		
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	81%	76%
Διαφορά της θεραπείας*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	74%	76%
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. † Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48. ‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης. § Περιλαμβάνει αίτια όπως παρέκκλιση από το πρωτόκολλο, απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση και απόσυρση της συγκατάθεσης. Σημειώσεις: DTG = ντολουτεγκραβίρη, RAL = ραλτεγκραβίρη.</p>		

Στη μελέτη FLAMINGO, 485 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως ή δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (DRV/r) 800 mg/100 mg άπαξ ημερησίως, αμφοτέρες μαζί με ABC/3TC (περίπου 33%) ή TDF/FTC (περίπου 67%). Όλες οι θεραπείες χορηγήθηκαν με ανοικτή επισήμανση. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι εκβάσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη FLAMINGO (αλγόριθμος snapshot)

	DTG 50 mg άπαξ ημερησίως + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg + 100mg άπαξ ημερησίως +2 NRTI N=242
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	34	34
Γυναίκες	13%	17%
Μη λευκοί	28%	27%
Ηπατίτιδα Β και/ή C	11%	8%
Κατηγορία C κατά CDC	4%	2%
Βασική θεραπεία με ABC/3TC	33%	33%
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	90%	83%
Διαφορά θεραπείας*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	6%	7%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	4%	10%
Αίτια		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	1%	4%
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης για άλλους λόγους§	2%	5%
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	90%	85%
Διάμεσος χρόνος έως την ική καταστολή**	28 ημέρες	85 ημέρες
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη, p=0,025. † Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48. ‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης. § Περιλαμβάνει αίτια όπως απόσυρση της συγκατάθεσης, απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση και παρέκκλιση από το πρωτόκολλο. ** p<0,001. Σημειώσεις: DRV+RTV =δαρουναβίρη + ριτοναβίρη, DTG = ντολουτεγκραβίρη.</p>		

Στις 96 εβδομάδες, η ιολογική καταστολή στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης (80%) ήταν ανώτερη από αυτή της ομάδας DRV/r (68%), (προσαρμοσμένη διαφορά στη θεραπεία [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%, 95% CI: [4,7, 20,2]). Τα ποσοστά ανταπόκρισης στις 96 εβδομάδες ήταν 82% για το DTG+ABC/3TC και 75% για το DRV/r+ABC/3TC.

Στη μελέτη ARIA (ING11712), μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη μη κατωτερότητας, 499 ενήλικες γυναίκες με λοίμωξη από HIV-1, οι οποίες δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε λήψη

επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων του συνδυασμού σταθερών δόσεων (FDC) DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg ή αταζαναβίρης 300 mg συν ριτοναβίρη 100 mg συν δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ εμτρισιταβίνη 245 mg/200 mg (FDC ATV+RTV+TDF/FTC). Όλες οι θεραπείες χορηγήθηκαν άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 8: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη ARIA την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος snapshot)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	37	37
Γυναίκες	100 %	100 %
Μη λευκοί	54 %	57 %
Ηπατίτιδα Β και/ή C	6 %	9%
Κατηγορία C κατά CDC	4 %	4 %
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	82 %	71 %
Διαφορά θεραπείας	10,5 (3,1% έως 17,8%) [p=0,005].	
Ιολογική αποτυχία	6 %	14 %
<u>Αίτια</u>		
Τα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου δεν ήταν κάτω από το όριο των 50 c/mL	2 %	6 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	2 %	<1 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλο λόγο, ενώ ο ασθενής δεν ήταν κάτω από το όριο	3 %	7 %
Χωρίς ιολογικά δεδομένα	12 %	15 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω ΑΕ ή θανάτου	4 %	7 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλους λόγους	6 %	6 %
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	2 %	2 %
ΑΕ = ανεπιθύμητο συμβάν. HIV-1 - ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 DTG/ABC/3TC FDC – σταθερός συνδυασμός αβακαβίρης/ντολουτεγκραβίρης/λαμιβουδίνης ATV+RTV+TDF/FTC FDC - σταθερός συνδυασμός αταζαναβίρης συν ριτοναβίρη συν δισοπροξιλική τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη		

Η μελέτη STRIVING (201147) ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας διάρκειας 48 εβδομάδων, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν αποτυχία της προηγούμενης θεραπείας ή τεκμηριωμένη αντοχή σε οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων. Ιολογικώς κατεσταλμένα (HIV-1 RNA <50 c/mL) άτομα τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε συνέχιση του τρέχοντος σχήματος ART (2 NRTI συν ένας PI, NNRTI ή INI) ή μετάβαση σε θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του FDC ABC/DTG/3TC άπαξ ημερησίως (πρώιμη αλλαγή θεραπείας). Η συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ήταν ένα από τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού.

Οι ασθενείς ήταν κυρίως λευκοί (66%) ή μαύροι (28%) άνδρες (87%). Οι κύριες οδοί μετάδοσης ήταν η ομοφυλοφιλική (73%) ή η ετεροφυλοφιλική (29%) επαφή. Το ποσοστό των οροθετικών για HCV

ασθενών ήταν 7%. Το διάμεσο χρονικό διάστημα από την έναρξη της πρώτης ART ήταν 4,5 έτη περίπου.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη STRIVING (αλγόριθμος snapshot)

Αποτελέσματα της μελέτης (HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 c/mL) την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 48– Ανάλυση Snapshot (πληθυσμός ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Τρέχουσα ART N=278 n (%)	Πρώιμη αλλαγή θεραπείας ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Όψιμη αλλαγή θεραπείας ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Χρονικό σημείο αποτελέσματος	Ημέρα 1 έως E24	Ημέρα 1 έως E24	Ημέρα 1 έως E48	E24 έως E48
Ιολογική επιτυχία	85 %	88 %	83 %	92 %
Ιολογική αποτυχία	1 %	1 %	<1 %	1 %
Αίτια				
Τα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου δεν ήταν κάτω από το όριο	1 %	1 %	<1 %	1 %
Χωρίς ιολογικά δεδομένα	14 %	10 %	17 %	7 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω ΑΕ ή θανάτου	4 %	0 %	4 %	2 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλους λόγους	9 %	10 %	12 %	3 %
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = συνδυασμός σταθερών δόσεων αβακαβίρης/ντολουτεγκραβίρης/λαμβουδίνης, ΑΕ = ανεπιθύμητο συμβάν, ART = αντιρετροϊκή θεραπεία, HIV-1 = ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1, ITT-E = πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία που εκτέθηκε στη θεραπεία, E = εβδομάδα.				

Η ιολογική καταστολή (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) στην ομάδα λήψης του FDC ABC/DTG/3TC (85%) ήταν στατιστικά μη κατώτερη σε σύγκριση με τις ομάδες τρέχουσας ART (88%) στις 24 εβδομάδες. Η προσαρμοσμένη ποσοστιαία διαφορά και το 95% CI [ABC/DTG/3TC έναντι τρέχουσας ART] ήταν 3,4%, 95% CI: [-9,1, 2,4]. Μετά από 24 εβδομάδες, όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς μετέβησαν στον FDC ABC/DTG/3TC (όψιμη αλλαγή θεραπείας). Παρόμοια επίπεδα ιολογικής καταστολής διατηρήθηκαν στις ομάδες πρώιμης και όψιμης θεραπείας στις 48 εβδομάδες.

De novo ανάπτυξη ανοχής σε ασθενείς με αποτυχία της θεραπείας στις μελέτες SINGLE, SPRING-2 και FLAMINGO

Δεν ανιχνεύθηκε *de novo* ανάπτυξη ανοχής σε παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ντεγκράσης ή των NRTI σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + αβακαβίρη/ λαμβουδίνη στις τρεις μελέτες που αναφέρθηκαν.

Όσον αφορά τα φάρμακα σύγκρισης, τυπική ανοχή ανιχνεύθηκε με το συνδυασμό TDF/FTC/EFV (SINGLE, έξι ασθενείς με ανοχή σχετιζόμενη με NNRTI και ένας ασθενής με μείζονα ανοχή σε NRTI) και με το συνδυασμό 2 NRTI + ραλτεγκραβίρη (SPRING-2, τέσσερις ασθενείς με μείζονα

αντοχή σε NRTI και ένας ασθενής με αντοχή στη ραλτεγκραβίρη), ενώ δεν ανιχνεύθηκε *de novo* αντοχή σε ασθενείς που έλαβαν 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία συνεχιζόμενη πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη Φάσης I/II διάρκειας 48 εβδομάδων (IMPAACT P1093/ING112578), αξιολογήθηκαν οι παράμετροι φαρμακοκινητικής, η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης σε συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας ≥ 4 εβδομάδων έως < 18 ετών με λοίμωξη από HIV-1, η πλειονότητα των οποίων είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν.

Η ντολουτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα αξιολογήθηκε σε συμμετέχοντες που δεν είχαν λάβει ή είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, δεν είχαν λάβει προηγουμένως INSTI, είχαν λοίμωξη από HIV-1 και ήταν ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων έως 18 ετών, σε μία συνεχιζόμενη, ανοικτή, πολυκεντρική κλινική μελέτη προσδιορισμού της δόσης, την IMPAACT P1093. Η διαστρωμάτωση των συμμετεχόντων έγινε με βάση την ηλικιακή κοόρτη: οι συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών εντάχθηκαν στην Κοόρτη I και οι συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών εντάχθηκαν στην Κοόρτη IIΑ. Και στις δύο κοόρτες, το 67% (16/24) των συμμετεχόντων που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση (καθορίστηκε με βάση το σωματικό βάρος και την ηλικία) πέτυχαν HIV-1 RNA κάτω από 50 αντίγραφα ανά mL την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot).

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη χορηγούμενες μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με έναν τρίτο αντιρετροϊκό φάρμακο, αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική δοκιμή (ARROW) σε συμμετέχοντες με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση δόσεων άπαξ ημερησίως ($n = 331$) και ζύγισαν τουλάχιστον 25 kg έλαβαν αβακαβίρη 600 mg και λαμβουδίνη 300 mg, είτε ως ξεχωριστούς παράγοντες, είτε ως FDC. Την Εβδομάδα 96, το 69% των συμμετεχόντων που έλαβαν αβακαβίρη και λαμβουδίνη άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με έναν τρίτο αντιρετροϊκό φάρμακο, είχαν HIV-1 RNA κάτω από 80 αντίγραφα ανά mL.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Trimeq έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο της ντολουτεγκραβίρης και το δισκίο σταθερού συνδυασμού αβακαβίρης/ λαμβουδίνης (ABC/3TC FDC) όταν χορηγούνται ξεχωριστά. Αυτό αποδείχθηκε σε μία μονής δόσης, διπλά διασταυρούμενης μελέτης βιοϊσοδυναμίας με χορήγηση του Trimeq (σε κατάσταση νηστείας) έναντι της χορήγησης 1 δισκίου ντολουτεγκραβίρης 50 mg, συν 1 δισκίου αβακαβίρης 600 mg/ λαμβουδίνης 300 mg (σε κατάσταση νηστείας) σε υγιή άτομα ($n=66$).

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης όταν χορηγούνται σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων είναι συγκρίσιμη με εκείνη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης όταν χορηγείται σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων είναι περίπου 1,7 φορές μεγαλύτερη από εκείνη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Ως εκ τούτου, τα διασπειρόμενα δισκία Trimeq δεν είναι άμεσα εναλλάξιμα με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trimeq (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντολουτεγκραβίρης, της λαμβουδίνης και της αβακαβίρης περιγράφονται παρακάτω.

Απορρόφηση

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη απορροφώνται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει προσδιοριστεί. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης αβακαβίρης και λαμβουδίνης σε ενήλικες είναι περίπου 83% και 80-85%, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό (t_{max}) για την ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη είναι περίπου 2 έως 3 ώρες (μετά τη χορήγηση της δόσης για τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου), 1,5 ώρα και 1,0 ώρα, αντίστοιχα.

Η έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια ανάμεσα σε υγιή άτομα και άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1. Μετά από χορήγηση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικα άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σε σταθερή κατάσταση (γεωμετρικός μέσος [%CV]) με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού ήταν $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$ και $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Έπειτα από μια δόση 600 mg αβακαβίρης, η μέση (CV) C_{max} είναι 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) και η μέση (CV) AUC_{∞} είναι 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Έπειτα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων λαμβουδίνης 300 mg από στόματος άπαξ ημερησίως για επτά ημέρες, η μέση (CV) C_{max} σε σταθερή κατάσταση είναι 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) και η μέση (CV) AUC_{24} είναι 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

Η επίδραση ενός γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά στο διασπειρόμενο δισκίο Triumeq αξιολογήθηκε σε μία μονής δόσης, 2 κοορτών διασταυρούμενη μελέτη. Η C_{max} στο πλάσμα μειώθηκε για την ντολουτεγκραβίρη (29%), την αβακαβίρη (55%) και τη λαμβουδίνη (36%) μετά από χορήγηση διασπειρόμενων δισκίων Triumeq μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Οι AUC και για τα 3 συστατικά δεν επηρεάστηκαν από την τροφή. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα διασπειρόμενα δισκία Triumeq μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της ντολουτεγκραβίρης (μετά την από στόματος χορήγηση εναιωρήματος, V_d/F) υπολογίζεται σε 12,5 L. Μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση αβακαβίρης και λαμβουδίνης έδειξαν ότι ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 0,8 και 1,3 l/kg αντίστοιχα.

Η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. Η δέσμευση της ντολουτεγκραβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης. Τα ολικά ποσοστά σχετιζόμενων με το φάρμακο συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο αίμα και το πλάσμα κυμαίνονταν κατά μέσο όρο από 0,441 έως 0,535, υποδεικνύοντας ελάχιστη συσχέτιση της ραδιενέργειας με τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα αυξάνεται σε χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Μελέτες σύνδεσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* δείχνουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόλις σε χαμηλό έως μέτριο βαθμό (~49%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων και επιδεικνύει περιορισμένη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* (< 36%).

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη ανιχνεύονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).

Σε 13 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς υπό θεραπεία με σταθερό δοσολογικό σχήμα με ντολουτεγκραβίρη συν αβακαβίρη/λαμβουδίνη, η συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο ENY ήταν κατά μέσο όρο 18 ng/mL (συγκρίσιμη με τη συγκέντρωση του μη συνδεδεμένου φαρμάκου στο

πλάσμα και υψηλότερη από την IC₅₀). Μελέτες με αβακαβίρη έχουν δείξει ότι ο λόγος των AUC ENY προς πλάσμα είναι μεταξύ 30 και 44%. Οι παρατηρούμενες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων είναι 9 φορές μεγαλύτερες από την IC₅₀ της αβακαβίρης των 0,08 μg/ml ή των 0,26 μM όταν η αβακαβίρη χορηγείται στη δόση των 600 mg δις ημερησίως. Ο μέσος λόγος των συγκεντρώσεων ENY/πλάσμα της λαμιβουδίνης 2-4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση ήταν περίπου 12%. Η αληθινή έκταση της διείσδυσης της λαμιβουδίνης στο ΚΝΣ και η συσχέτισή της με την κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

Η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύεται στο γυναικείο και στο αντρικό γεννητικό σύστημα. Οι AUC σε τραχηλοκολπικό υγρό, σε ιστό του τραχήλου της μήτρας και σε κολλικό ιστό ήταν το 6-10% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντίστοιχα στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση. Οι AUC στο σπέρμα και στον ιστό του ορθού ήταν το 7% και 17% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντίστοιχα στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση.

Βιομετασχηματισμός

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A (το 9,7% της συνολικής δόσης που χορηγήθηκε σε μία μελέτης ισοζυγίου μάζας στον άνθρωπο). Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης δραστικής ουσίας είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το πενήντα τρία τοις εκατό της συνολικής δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στη μη απορροφημένη δραστική ουσία ή στην χολική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης της γλυκουρονιδίωσης, το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση για το σχηματισμό της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και αντιπροσωπεύεται από γλυκουρονιδικό αιθέρα της ντολουτεγκραβίρης (18,9% της συνολικής δόσης), μεταβολίτη N-απαλκυλίωσης (3,6% της συνολικής δόσης) και ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από οξείδωση στο βενζυλικό άνθρακα (3,0% της συνολικής δόσης).

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ περίπου 2% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται από τους νεφρούς ως αναλλοίωτο φάρμακο. Οι κύριες μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο είναι με αλκοολική αφυδρογονάση και με γλυκουρονιδίωση ώστε να παραχθεί το 5'-καρβοξυλικό οξύ και το 5'-γλυκουρονίδιο, τα οποία αποτελούν περίπου το 66% της χορηγούμενης δόσης. Οι μεταβολίτες αυτοί απεκκρίνονται με τα ούρα.

Ο μεταβολισμός της λαμιβουδίνης γίνεται μέσω μιας δευτερεύουσας οδού αποβολής. Η λαμιβουδίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη μέσω νεφρικής απέκκρισης. Η πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη λαμιβουδίνη είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10%).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν επέδειξε άμεση ή επέδειξε ασθενή αναστολή (IC₅₀>50 μM) των ενζύμων του κυτοχρώματος P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ή του UGT2B7, ή των μεταφορέων P-gp, BCRP, BSEP, οργανικό ανιόν που μεταφέρει το πολυπεπτίδιο 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) ή MRP4. *In vitro*, η ντολουτεγκραβίρη δεν λειτουργήσε ως επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Βάσει αυτών των δεδομένων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα οποιουδήποτε μείζονος ενζύμου ή μεταφορέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα των OATP 1B1, OATP 1B3 ή OCT 1 του ανθρώπου.

In vitro, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε ούτε λειτούργησε ως επαγωγέας των ενζύμων CYP (άλλων εκτός των CYP1A1 και CYP3A4 [περιορισμένη δυνατότητα], βλέπε παράγραφο 4.5) και έδειξε ασθενή ή καθόλου αναστολή του OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP και P-gp ή MATE2-K. Επομένως, η αβακαβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος των φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων.

Η αβακαβίρη δεν μεταβολίστηκε σημαντικά από τα ένζυμα CYP. *In vitro*, η αβακαβίρη δεν ήταν υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ή MRP4, επομένως τα φάρμακα που ρυθμίζουν αυτούς τους μεταφορείς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της αβακαβίρης στο πλάσμα.

In vitro, η λαμβουδίνη δεν ανέστειλε ούτε λειτούργησε ως επαγωγέας των ενζύμων CYP (όπως CYP3A4, CYP2C9 ή CYP2D6) και επέδειξε ασθενή ή καθόλου αναστολή των OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ή MATE2-K. Επομένως, η λαμβουδίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος των φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή μεταφορέων.

Η λαμβουδίνη δεν μεταβολίστηκε σημαντικά από τα ένζυμα CYP.

Αποβολή

Η ντολουτεγκραβίρη έχει τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 14 ώρες. Η φαινομενική από στόματος κάθαρση (CL/F) είναι περίπου 1 L/ώρα σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αβακαβίρης είναι περίπου 1,5 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής του ενδοκυτταρικού ενεργού συστατικού τριφωσφορική (TP) καρμποβίρη σε σταθερή κατάσταση είναι 20,6 ώρες. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων αβακαβίρης 300 mg από στόματος δις ημερησίως, δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση της αβακαβίρης. Η αποβολή της αβακαβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού με επακόλουθη απέκκριση των μεταβολιτών κυρίως στα ούρα. Οι μεταβολίτες και η αναλλοίωτη αβακαβίρη αποτελούν περίπου το 83% της χορηγηθείσας δόσης της αβακαβίρης στα ούρα. Η υπόλοιπη αποβάλλεται στα κόπρανα.

Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της λαμβουδίνης είναι 18 έως 19 ώρες. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν λαμβουδίνη 300 mg άπαξ ημερησίως, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής λαμβουδίνης-TP ήταν 16 έως 19 ώρες. Η μέση τιμή της συστηματικής κάθαρσης της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,32 L/h/kg, κυρίως μέσω νεφρικής κάθαρσης (> 70%) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη κυμαινόμενης δόσης, οι ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που έλαβαν μονοθεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (ING11521) επέδειξαν ταχεία και δοσοεξαρτώμενη αντι-ικτή δράση με μέση μείωση του HIV-1 RNA της τάξεως του 2,5 log₁₀ την ημέρα 11 για τη δόση των 50 mg. Αυτή η αντι-ικτή ανταπόκριση διατηρήθηκε για 3 έως 4 ημέρες μετά την τελευταία δόση στην ομάδα των 50 mg.

Ενδοκυτταρική φαρμακοκινητική

Η γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής καρμποβίρης-TP σε

σταθερή κατάσταση ήταν 20,6 ώρες, σε σύγκριση με τη γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της αβακαβίρης στο πλάσμα των 2,6 ωρών. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής λαμβουδίνης-TP παρατάθηκε στις 16-19 ώρες, γεγονός που υποστηρίζει την άπαξ ημερησίως χορήγηση των ABC και 3TC.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν συλλεχθεί για την ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη ξεχωριστά.

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Χορηγήθηκε εφάπαξ δόση ντολουτεγκραβίρης των 50 mg σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β κατά Child-Pugh) και σε 8 αντιστοιχώς υγιή ενήλικα άτομα. Παρά το ότι η συνολική συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα ήταν παρόμοια, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,5 έως 2 φορές της έκθεσης σε μη συνδεδεμένη ντολουτεγκραβίρη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Δεν θεωρείται απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει μελετηθεί.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 5-6 κατά Child-Pugh) που έλαβαν εφάπαξ δόση 600 mg. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε μια μέση αύξηση της AUC της αβακαβίρης κατά 1,89 φορές [1,32, 2,70] και της ημίσειας ζωής αποβολής της αβακαβίρης κατά 1,58 φορές [1,22, 2,04]. Δεν είναι δυνατή η παροχή σύστασης για μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία λόγω σημαντικής μεταβλητότητας της έκθεσης στην αβακαβίρη.

Τα δεδομένα που ελήφθησαν από ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία.

Με βάση δεδομένα αρχείου για την αβακαβίρη, το Triumeq δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν συλλεχθεί για την ντολουτεγκραβίρη, τη λαμβουδίνη και την αβακαβίρη ξεχωριστά.

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ήσσονα οδό αποβολής για την ντολουτεγκραβίρη. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φαρμακοκινητικής της ντολουτεγκραβίρης σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/min) και των αντίστοιχων υγιών ατόμων. Η ντολουτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση, αν και δεν αναμένονται διαφορές στην έκθεση.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ, με περίπου 2% της δόσης της αβακαβίρης να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Μελέτες με λαμβουδίνη δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μειωμένης κάθαρσης.

Με βάση τα δεδομένα για τη λαμβουδίνη, τα διασπειρόμενα δισκία Triumeq δεν συνιστώνται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της ντολουτεγκραβίρης με χρήση δεδομένων από ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο και των διασπειρόμενων δισκίων ντολουτεγκραβίρης σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας ≥ 4 εβδομάδων έως < 18 ετών με λοίμωξη από τον HIV-1 αξιολογήθηκε σε δύο συνεχιζόμενες μελέτες (IMPAACT P1093/ING112578 και ODYSSEY/201296). Η μέση AUC_{0-24h} και C_{24h} της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 και σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg ήταν συγκρίσιμες με αυτές στους ενήλικες μετά από λήψη 50 mg μία φορά την ημέρα ή 50 mg δύο φορές την ημέρα. Η μέση C_{max} είναι υψηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς, αλλά η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική καθώς τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια ανάμεσα στους παιδιατρικούς και τους ενήλικες συμμετέχοντες.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα της φαρμακοτεχνικής μορφής του από στόματος χορηγούμενου διαλύματος και του δισκίου. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι συγκρίσιμες με αυτές που αναφέρονται για τους ενήλικες. Σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν 14 kg έως λιγότερο από 25 kg, στις συνιστώμενες δόσεις, οι προβλεπόμενες εκθέσεις (AUC_{0-24h}) για την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη με τα διασπειρόμενα δισκία Triumeq βρίσκονται εντός του προβλεπόμενου εύρους έκθεσης των επιμέρους συστατικών με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού και την προσομοίωση.

Πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι συνήθεις πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Σε μία μετα-ανάλυση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δείγματα φαρμακογενωμικής που συλλέχθηκαν σε κλινικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, τα άτομα με γονότυπους UGT1A1 (n=7) που εμφανίζουν μειωμένο μεταβολισμό της ντολουτεγκραβίρης εμφάνισαν κατά 32% χαμηλότερη κάθαρση της ντολουτεγκραβίρης και κατά 46% υψηλότερη AUC σε σύγκριση με άτομα με γονότυπους που σχετίζονται με φυσιολογικό μεταβολισμό μέσω του UGT1A1 (n=41).

Φύλο

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής του πληθυσμού με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής από μελέτες Φάσης IIb και III σε ενήλικες δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης με βάση την επίδραση του φύλου στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Φυλή

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής από μελέτες Φάσης IIb και III σε ενήλικες δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη. Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης μετά την από στόματος εφάπαξ χορήγηση δόσης σε Ιάπωνες φαίνεται παρόμοια με τις παρατηρούμενες παραμέτρους σε άτομα του Δυτικού Κόσμου (ΗΠΑ). Δεν υπάρχουν ενδείξεις

ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης με βάση την επίδραση της φυλής στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξε ότι η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για άτομα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β (βλέπε παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης σε ζώα, εκτός από το αρνητικό αποτέλεσμα μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε αρουραίους με την οποία ελέγχθηκε η επίδραση του συνδυασμού αβακαβίρης και λαμβουδίνης.

Μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος δράση

Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε τρωκτικά.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη δεν προκάλεσαν μεταλλάξεις σε βακτηριακές δοκιμές, αλλά, όπως άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα, αναστέλλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA σε *in vitro* δοκιμασίες σε θηλαστικά, όπως η δοκιμασία λεμφώματος σε ποντικούς. Τα αποτελέσματα μιας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε αρουραίους με συνδυασμό αβακαβίρης και λαμβουδίνης ήταν αρνητικά.

Η λαμβουδίνη δεν έχει επιδείξει κάποια γονοτοξική δράση σε *in vivo* μελέτες. Η αβακαβίρη έχει μικρή πιθανότητα να προκαλέσει χρωμοσωμική βλάβη τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε μεγάλες συγκεντρώσεις.

Δεν έχει ελεγχθεί το καρκινογόνο δυναμικό του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους. Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς, η λαμβουδίνη δεν επέδειξε καμία καρκινογόνο δράση. Μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση αβακαβίρης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων και μη κακοήθων όγκων. Κακοήθεις όγκοι εμφανίστηκαν στον αδένα της ακροποσθίας στα αρρένα και στον κλειτοριδικό αδένα στα θήλεα και στα δύο είδη, καθώς και στο θυρεοειδή αδένα των αρρένων και το ήπαρ, την ουροδόχο κύστη, τους λεμφαδένες και το υποδόριο των θηλέων αρουραίων.

Η πλειονότητα αυτών των όγκων εμφανίστηκαν στην υψηλότερη δόση της αβακαβίρης των 330 mg/kg/ημέρα στα ποντίκια και των 600 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Εξαίρεση αποτέλεσε ο όγκος του αδένα της ακροποσθίας, ο οποίος εμφανίστηκε στη δόση των 110 mg/kg σε ποντίκια. Η συστηματική έκθεση στο επίπεδο της μηδενικής δράσης στα ποντίκια και τους αρουραίους ήταν ισοδύναμη με 3 και 7 φορές τη συστηματική έκθεση στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρότι η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο πιθανός κίνδυνος καρκινογένεσης στους ανθρώπους αντισταθμίζεται από τα κλινικά οφέλη.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης καθημερινής θεραπείας με υψηλές δόσεις ντολουτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων σε αρουραίους

(μέχρι 26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (μέχρι 38 εβδομάδες). Η κύρια επίδραση της ντολουτεγκραβίρης ήταν γαστρεντερική δυσανεξία ή ερεθισμός σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις που οδηγούν σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 38 και 1,5 φορές υψηλότερες από την κλινική έκθεση της χορήγησης 50 mg στον άνθρωπο με βάση την AUC, αντίστοιχα. Λόγω του ότι η γαστρεντερική (GI) δυσανεξία θεωρείται ότι οφείλεται σε τοπική χορήγηση της δραστικής ουσίας, οι μετρήσεις σε mg/kg ή mg/m² αποτελούν κατάλληλους προσδιοριστικούς παράγοντες της κάλυψης της ασφάλειας για αυτή την τοξικότητα. Η γαστρεντερική δυσανεξία σε πιθήκους παρουσιάστηκε σε δόση 30 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/kg δόσης στον άνθρωπο (με βάση τα 50 kg στον άνθρωπο), και 11 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/m² δόσης στον άνθρωπο για μία συνολική ημερήσια κλινική δόση 50 mg.

Σε τοξικολογικές μελέτες, η αβακαβίρη έδειξε ότι αυξάνει το βάρος του ήπατος σε αρουραίους και πιθήκους. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν στοιχεία από κλινικές μελέτες που να δείχνουν ότι η αβακαβίρη είναι ηπατοτοξική. Επιπροσθέτως, δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο αυτόματη επαγωγή του μεταβολισμού της αβακαβίρης ή επαγωγή του μεταβολισμού άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Έπειτα από χορήγηση αβακαβίρης για δύο χρόνια παρατηρήθηκε ήπια εκφύλιση του μυοκαρδίου σε καρδιές ποντικών και αρουραίων. Η συστηματική έκθεση ήταν ισοδύναμη με 7 και 21 φορές την αναμενόμενη συστηματική έκθεση στους ανθρώπους. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν έχει προσδιορισθεί.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα έδειξαν ότι η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη διαπερνούν τον πλακούντα.

Η από του στόματος χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 17 της κύησης δεν προκάλεσε τοξικότητα για τη μητέρα, αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (50 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αβακαβίρη και λαμιβουδίνη, με βάση την AUC).

Η από του στόματος χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντα κουνέλια σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 18 της κύησης δεν προκάλεσε αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (0,74 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αβακαβίρη και λαμιβουδίνη, με βάση την AUC). Σε κουνέλια, τοξικότητα για τη μητέρα (μειωμένη κατανάλωση τροφής, ελάχιστα/καθόλου κόπρανα/ούρα, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 1.000 mg/kg (0,74 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αβακαβίρη και λαμιβουδίνη, με βάση την AUC).

Η λαμιβουδίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε μελέτες σε ζώα, αλλά υπήρξαν ενδείξεις αύξησης των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά μικρές συστηματικές εκθέσεις, συγκρίσιμες με αυτές που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους. Δεν παρατηρήθηκε παρόμοια επίδραση σε αρουραίους ακόμη και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση.

Η αβακαβίρη ήταν τοξική για το αναπτυσσόμενο έμβryo και το κύημα στους αρουραίους, αλλά όχι στα κουνέλια. Στα ευρήματα αυτά περιλαμβάνονται μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου, εμβρυϊκό οίδημα, αύξηση των σκελετικών αποκλίσεων/δυσπλασιών, πρώιμοι ενδομήτριοι θάνατοι και τοκετοί νεκρών εμβρύων. Δε μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης από την αβακαβίρη λόγω αυτής της εμβρυϊκής τοξικότητας.

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους έδειξαν ότι η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη δεν επηρεάζουν τη γονιμότητα του αρσενικού ή του θηλυκού αρουραίου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Ακεσουλφάμη καλιούχος

Κροσποβιδόνη

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη

Πυριτιοποιημένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική, οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Νάτριο στεατυλοφομαρικό

Βελτιωτικό γεύσης κρέμα φράουλα

Σουκραλόζη

Επικάλυψη δισκίου

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Πολυβινυλαλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

Τάλκης

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό. Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς, λευκές φιάλες HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με επένδυση πολυαιθυλενίου που παρέχει προστασία από τη θερμότητα.

Κάθε φιάλη περιέχει 90 διασπειρόμενα δισκία και αφυγραντικό.

Μαζί με τη συσκευασία παρέχεται ένα πλαστικό δοσιμετρικό κύπελλο με σημεία διαβάθμισης ανά 5 ml, μεταξύ 15 ml και 40 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διασπειρόμενο δισκίο πρέπει να διασπείρεται σε πόσιμο νερό. Το(α) δισκίο(α) θα πρέπει να διασπείρεται(ονται) πλήρως σε 20 ml πόσιμου νερού, πριν από την κατάποση και πρέπει να χορηγείται(ούνται) εντός 30 λεπτών από την προετοιμασία (βλέπε παράγραφο 4.2 και Αναλυτικές οδηγίες χρήσης).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/940/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 1 Σεπτεμβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Ισπανία

ή

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
UL.Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Πολωνία

Διασπειρόμενα δισκία:

GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I, Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται

στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ (ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμιβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει
50 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχος),
600 mg αβακαβίρης (ως θειϊκή),
300 mg λαμιβουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφαιρέστε την εσωκλειόμενη Προειδοποιητική Κάρτα, περιέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

Σε περίπτωση εκδήλωσης οποιωνδήποτε συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας, επικοινωνήστε ΑΜΕΣΩΣ με τον γιατρό σας.

Πιέστε εδώ (με προσαρμοσμένη την Προειδοποιητική Κάρτα)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/940/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ – ΜΕ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμιβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει
50 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχος),
600 mg αβακαβίρης (ως θειϊκή),
300 mg λαμιβουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσσκευασία: 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ! Σε περίπτωση εκδήλωσης οποιωνδήποτε συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας, επικοινωνήστε ΑΜΕΣΩΣ με τον γιατρό σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/940/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΜΕΡΟΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμιβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει:
50 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχος),
600 mg αβακαβίρης (ως θειϊκή),
300 mg λαμιβουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφαιρέστε την εσωκλειόμενη Προειδοποιητική Κάρτα, περιέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

Σε περίπτωση εκδήλωσης οποιωνδήποτε συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας, επικοινωνήστε ΑΜΕΣΩΣ με τον γιατρό σας.

Πιέστε εδώ (με προσαρμοσμένη την Προειδοποιητική Κάρτα)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/940/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg δισκία
ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμιβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει
50 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχος),
600 mg αβακαβίρης (ως θειϊκή),
300 mg λαμιβουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 5 mg/60 mg/30 mg διασπειρόμενα δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg διασπειρόμενα δισκία
ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμιβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 5 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχο), 60 mg αβακαβίρης (ως θειική), 30 mg λαμιβουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπειρόμενο δισκίο
90 διασπειρόμενα δισκία

Αυτή η συσκευασία περιέχει δοσιμετρικό κύπελλο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφαιρέστε την εσωκλειόμενη Προειδοποιητική Κάρτα, περιέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

Σε περίπτωση εκδήλωσης οποιωνδήποτε συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας, επικοινωνήστε ΑΜΕΣΩΣ με τον γιατρό σας.

Πιέστε εδώ (με προσαρμοσμένη την Προειδοποιητική Κάρτα)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό. Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/940/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 5 mg/60 mg/30 mg διασπειρόμενα δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg διασπειρόμενα δισκία
ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμιβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 5 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχο), 60 mg αβακαβίρης (ως θειική), 30 mg λαμιβουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπειρόμενο δισκίο
90 διασπειρόμενα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.
Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.
Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/940/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΔΙΑΣΠΕΙΡΟΜΕΝΑ ΔΙΣΚΙΑ TRIUMEQ

ΟΨΗ 1

**ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ - ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ
Triumeq (ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμβουδίνη) δισκία και
διασπειρόμενα δισκία
Να έχετε συνεχώς μαζί σας αυτήν την κάρτα**

Επειδή το Triumeq περιέχει αβακαβίρη, ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν το Triumeq μπορεί να αναπτύξουν αντίδραση υπερευαισθησίας (σοβαρή αλλεργική αντίδραση). Η αντίδραση αυτή **μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή** εάν συνεχιστεί η θεραπεία με το Triumeq. **ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ για να σας συμβουλευτεί αν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Triumeq εάν:**

- 1) παρουσιάσετε **δερματικό εξάνθημα** Ή
- 2) παρουσιάσετε **ένα ή περισσότερα συμπτώματα από τουλάχιστον ΔΥΟ από τις ακόλουθες ομάδες συμπτωμάτων:**
 - πυρετός
 - δύσπνοια, πονόλαιμος ή βήχας
 - ναυτία ή έμετος ή διάρροια ή κοιλιακό άλγος
 - σοβαρή κόπωση ή γενικευμένο άλγος ή γενικώς αίσθημα αδιαθεσίας

Εάν έχετε διακόψει το Triumeq εξαιτίας αυτής της αντίδρασης, **ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΠΟΤΕ ΞΑΝΑ** το Triumeq, ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη διότι **μέσα σε λίγες ώρες** μπορεί να προκύψει απειλητική για τη ζωή μείωση της αρτηριακής σας πίεσης ή θάνατος.

(βλέπε πίσω όψη κάρτας)

ΟΨΗ 2

Θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι εμφανίζετε αντίδραση υπερευαισθησίας στο Triumeq. Γράψτε τα στοιχεία του γιατρού σας εδώ:

Γιατρός:..... Τηλ:.....

Εάν ο γιατρός σας δεν είναι διαθέσιμος, πρέπει να αναζητήσετε επείγοντως εναλλακτική ιατρική συμβουλή (π.χ. στη μονάδα επείγοντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου).

Για γενικές πληροφορίες σχετικά με το Triumeq, επικοινωνήστε με την: GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε. τηλ: +30 210 68 82 100

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμβουδίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Triumeq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Triumeq
3. Πώς να πάρετε το Triumeq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Triumeq
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Triumeq και ποια είναι η χρήση του

Το Triumeq είναι ένα φάρμακο το οποίο περιέχει τρεις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV: Αβακαβίρη, λαμβουδίνη, και ντολουτεγκραβίρη. Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη ανήκουν σε μία κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *νουκλεοσιδικά ανάλογα, αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTI)* και η ντολουτεγκραβίρη ανήκει σε μία κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς ιντεγκράσης (INI)*.

Το Triumeq χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)** σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg.

Προτού σας συνταγογραφήσει το Triumeq, ο γιατρός θα κανονίσει να κάνετε μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχετε ένα συγκεκριμένο γονίδιο που ονομάζεται HLA-B*5701. Το Triumeq δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν το γονίδιο HLA-B*5701. Οι ασθενείς που έχουν αυτό το γονίδιο διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής (αλλεργικής) αντίδρασης υπερευαισθησίας εάν χρησιμοποιήσουν το Triumeq (βλέπε «αντιδράσεις υπερευαισθησίας» στην παράγραφο 4).

Το Triumeq δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από HIV. Μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας και τη διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Αυξάνει επίσης τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά γιατί βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Triumeq. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Triumeq

Μην πάρετε το Triumeq

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) στην ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη (ή σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη), ή τη λαμβουδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4.
- Σε περίπτωση που παίρνετε ένα φάρμακο που ονομάζεται **φαμπριδίνη** (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη; χρησιμοποιείται στη σκλήρυνση κατά πλάκας).
→ Εάν πιστεύετε ότι κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ - Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το Triumeq περιέχει **αβακαβίρη και ντολουτεγκραβίρη**. Και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση. Δεν πρέπει ποτέ να ξαναπάρετε αβακαβίρη ή προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη εάν έχετε αντίδραση υπερευαισθησίας: αυτή μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή.

Πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες για τις «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας» στο πλαίσιο στην Παράγραφο 4.

Στη συσκευασία του Triumeq συμπεριλαμβάνεται μια **Προειδοποιητική Κάρτα**, που υπενθυμίζει σε εσάς και στο ιατρικό προσωπικό για την υπερευαισθησία. **Αφαιρέστε αυτή την κάρτα και έχετε την συνεχώς μαζί σας.**

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Triumeq

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Triumeq ή άλλες συνδυασμένες θεραπείες κατά του HIV διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από άλλους. Χρειάζεται να προσέχετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- εάν έχετε μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν είχατε ποτέ **ηπατοπάθεια**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C (εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, μη σταματήσετε το Triumeq χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, γιατί η ηπατίτιδα μπορεί να αναζωπυρωθεί)
- εάν έχετε νεφρικό πρόβλημα
→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς προτού να χρησιμοποιήσετε το Triumeq.** Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε το φάρμακό σας. Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη

Ακόμη και οι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν το γονίδιο HLA-B*5701 μπορεί να αναπτύξουν μια **αντίδραση υπερευαισθησίας** (σοβαρή αλλεργική αντίδραση).

→ **Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.**

Κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η αβακαβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν έχετε καρδιαγγειακά προβλήματα, εάν καπνίζετε ή εάν έχετε άλλες ασθένειες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων,

όπως υψηλή αρτηριακή πίεση ή διαβήτη. Μην διακόψετε τη λήψη του Triumeq εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

Επαγρυπνείτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται:

- συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής
- πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Πρέπει να γνωρίζετε ποιά είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία πρέπει να επαγρυπνείτε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Triumeq.

→ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης αγωγής κατά του HIV» στην Παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών.**

Παιδιά

Το φάρμακο αυτό δεν προορίζεται για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg επειδή η δόση καθενός από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου δεν μπορεί να προσαρμοστεί στο σωματικό βάρος τους.

Άλλα φάρμακα και Triumeq

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Triumeq με το παρακάτω φάρμακο:

- φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη), χρησιμοποιείται στη **σκλήρυνση κατά πλάκας**.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Triumeq ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Triumeq μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- μετφορμίνη, για την αντιμετώπιση του **διαβήτη**
- φάρμακα που ονομάζονται **αντιόξινα**, για την αντιμετώπιση **δυσπεψίας** και **καύσου**. **Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Triumeq, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του. (Βλέπε επίσης Παράγραφο 3).
- συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο. **Εάν παίρνετε το Triumeq με τροφή**, μπορείτε να πάρετε συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο ταυτόχρονα με το Triumeq. **Εάν δεν παίρνετε το Triumeq με τροφή, μην πάρετε συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Triumeq, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του (Βλέπε επίσης Παράγραφο 3).
- εμτρισιταβίνη, ετραβιρίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**
- φάρμακα (συνήθως υγρά), που περιέχουν σορβιτόλη και άλλες σακχαροαλκοόλες (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλτιτόλη), αν λαμβάνονται τακτικά.
- άλλα φάρμακα που περιέχουν λαμβουδίνη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης με HIV** ή της **λοίμωξης από ηπατίτιδα Β**
- κλαδριβίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων**
- ριφαμπικίνη, για την αντιμετώπιση της φυματίωσης (TB) και άλλων **βακτηριακών λοιμώξεων**
- τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση **βακτηριακών λοιμώξεων**
- φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**
- οξκαρβαζεπίνη και καρβαμαζεπίνη, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας** και της **διπολικής διαταραχής**

- **Υπερικόν το διάτρητο St. John's wort (*Hypericum perforatum*)**, ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **κατάθλιψης**,
- **μεθαδόνη**, η οποία χρησιμοποιείται ως **υποκατάστατο της ηρωίνης**. Η αβακαβίρη αυξάνει το ρυθμό με τον οποίο απομακρύνεται από τον οργανισμό η μεθαδόνη. Εάν παίρνετε μεθαδόνη, θα ελεγχθείτε για τυχόν συμπτώματα στέρησης. Ενδέχεται να χρειαστεί να αλλάξει η δόση της μεθαδόνης σας.
- **tiociguat**, για τη θεραπεία της **υψηλής αρτηριακής πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία** (τις πνευμονικές αρτηρίες) που μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του tiociguat, καθώς η αβακαβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του tiociguat στο αίμα.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε κάποιο από αυτά. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση σας ή ότι χρειάζεστε πρόσθετους ελέγχους.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

→ **Συζητήστε με τον γιατρό σας** σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη από τη λήψη του Triumeq.

Η λήψη Triumeq κατά τη σύλληψη ή κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων της κύησης, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ενός τύπου συγγενούς ανωμαλίας, που ονομάζεται ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, όπως η δισχιδής ράχη (δυσμορφία της σπονδυλικής στήλης).

Εάν ενδέχεται να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Triumeq,

→ **Συζητήστε με τον γιατρό σας** και συζητήστε εάν υπάρχει ανάγκη για αντισύλληψη, όπως προφυλακτικό ή χάπια.

Εάν μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας, ο οποίος θα επανεξετάσει τη θεραπεία σας. Μην διακόπτετε τη λήψη του Triumeq χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας, καθώς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε εσάς ή στο κύημα.

Θηλασμός

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Μία μικρή ποσότητα των συστατικών του Triumeq μπορεί επίσης να περάσει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν**.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Triumeq μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

→ **Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχει επηρεαστεί η εγρήγορσή σας.

Το Triumeq περιέχει νάτριο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερα από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Triumeq

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- **Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα**

Να καταπίνετε το δισκίο μαζί με κάποιο υγρό. Το Triumeq μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Χρήση σε παιδιά κι εφήβους

Τα παιδιά και οι έφηβοι με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg μπορούν να πάρουν τη δόση των ενηλίκων που είναι ένα δισκίο, μία φορά την ημέρα.

Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 25 kg, δεν μπορείτε να πάρετε τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Triumeq, επειδή η δόση καθενός από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου δεν μπορεί να προσαρμοστεί στο σωματικό βάρος σας. Ο γιατρός θα πρέπει να σας συνταγογραφήσει τα διασπειρόμενα δισκία Triumeq ή το κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Το Triumeq διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και διασπειρόμενα δισκία. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία δεν είναι ίδια. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να αλλάζετε μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και διασπειρόμενων δισκίων χωρίς να έχετε πρώτα μιλήσει με τον γιατρό σας.

Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Triumeq, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του. Άλλα φάρμακα που μειώνουν τα οξέα, όπως η ρανιτιδίνη και η ομεπραζόλη μπορούν να ληφθούν κατά την ίδια χρονική στιγμή με το Triumeq.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη αντιόξινων φαρμάκων μαζί με το Triumeq.

Εάν παίρνετε το Triumeq με τροφή, μπορείτε να πάρετε συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο ταυτόχρονα με το Triumeq. **Εάν δεν παίρνετε το Triumeq με τροφή**, μην πάρετε συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Triumeq, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων ή πολυβιταμινών που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μαζί με το Triumeq.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Triumeq από την κανονική

Αν πάρετε πολλά δισκία Triumeq, **επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Triumeq.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Triumeq

Εάν παραλείψετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Αλλά εάν πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας εντός 4 ωρών, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν.

→ **Μην πάρετε διπλή δόση** για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε σταματήσει να παίρνετε το Triumeq

Εάν σταματήσατε να παίρνετε Triumeq για κάποιο λόγο — ειδικά διότι νομίζετε ότι παρουσιάζετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή διότι έχετε κάποια άλλη ασθένεια:

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε πάλι να το παίρνετε. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα συμπτώματά σας σχετίζονταν με κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο γιατρός νομίζει ότι μπορεί να σχετίζονται με αντίδραση υπερευαισθησίας, **θα σας πει να μην πάρετε ποτέ ξανά Triumeq ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη ή ντολουτεγκραβίρη.** Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτή τη συμβουλή.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να ξεκινήσετε να παίρνετε πάλι Trimeq, μπορεί να σας ζητηθεί να λάβετε τις πρώτες σας δόσεις σε ένα μέρος στο οποίο θα έχετε εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα εάν τη χρειαστείτε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενώ παίρνετε θεραπεία κατά του HIV, μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί εάν ένα σύμπτωμα αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια του Trimeq ή άλλων φαρμάκων που παίρνετε ή είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου του HIV. **Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνετε τον γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας σας.**

Η αβακαβίρη μπορεί να προκαλέσει αντίδραση υπερευαισθησίας (σοβαρή αλλεργική αντίδραση), ειδικά σε άτομα που φέρουν ένα συγκεκριμένο τύπο γονιδίου που ονομάζεται HLA-B*5701. **Ακόμη και οι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν το γονίδιο HLA-B*5701 μπορεί να αναπτύξουν αντίδραση υπερευαισθησίας**, η οποία περιγράφεται στο παρόν φυλλάδιο στο πλαίσιο που ονομάζεται «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας». **Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε και να κατανοήσετε τις πληροφορίες σχετικά με αυτή τη σοβαρή αντίδραση.**

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω για το Trimeq, μπορούν να αναπτυχθούν και άλλες καταστάσεις κατά τη συνδυασμένη θεραπεία κατά του HIV.

Είναι σημαντικό να διαβάσετε τις πληροφορίες σε αυτή την παράγραφο με τίτλο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας κατά του HIV».

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το Trimeq περιέχει αβακαβίρη και ντολουτεγκραβίρη. Και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας.

Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά σε άτομα που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία περιέχουν αβακαβίρη.

Ποιος παρουσιάζει αυτές τις αντιδράσεις;

Οποιοσδήποτε παίρνει Triumeq θα μπορούσε να αναπτύξει μία αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη, η οποία θα μπορούσε να γίνει απειλητική για τη ζωή εάν συνεχίσει να λαμβάνει το Triumeq.

Είναι πιθανότερο να αναπτύξετε αυτή την αντίδραση εάν έχετε ένα γονίδιο που ονομάζεται HLA-B*5701 (αλλά μπορεί να παρουσιάσετε μία αντίδραση ακόμη και εάν δεν διαθέτετε αυτό το γονίδιο). Πρέπει να έχετε εξεταστεί για αυτό το γονίδιο προτού σας συνταγογραφηθεί το Triumeq. Εάν γνωρίζετε ότι έχετε αυτό το γονίδιο, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ποια είναι τα συμπτώματα;

Τα συχνότερα συμπτώματα είναι:

πυρετός (υψηλή θερμοκρασία) και **δερματικό εξάνθημα**.

Άλλα συχνά συμπτώματα είναι:

ναυτία (τάση προς έμετο), έμετος, διάρροια, πόνος στην κοιλιά (στομάχι), σοβαρή κόπωση.

Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

πόνους στις αρθρώσεις ή τους μύες, οίδημα του αυχένα, λαχάνιασμα, πονόλαιμο, βήχα περιστασιακούς πονοκεφάλους, φλεγμονή του οφθαλμού (*επιπεφυκίτιδα*), στοματικά έλκη, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών.

Πότε παρουσιάζονται αυτές οι αντιδράσεις;

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να ξεκινήσουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Triumeq, αλλά είναι πιο πιθανές κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες της θεραπείας.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας:

1 Εάν παρουσιάσετε **δερματικό εξάνθημα** Ή

2 Εάν παρουσιάσετε **συμπτώματα από τουλάχιστον 2 από τις εξής ομάδες:**

- πυρετός
- δύσπνοια, πονόλαιμος ή βήχας
- ναυτία ή έμετος, διάρροια ή πόνος στην κοιλιά
- σοβαρή κόπωση ή πόνους ή γενικώς αίσθημα αδιαθεσίας.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει τη διακοπή της λήψης του Triumeq.

Εάν έχετε σταματήσει να παίρνετε το Triumeq

Εάν έχετε σταματήσει να παίρνετε το Triumeq λόγω μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας, **δεν πρέπει ΠΟΤΕ ΞΑΝΑ να πάρετε Triumeq ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη.** Εάν το κάνετε, μέσα σε λίγες ώρες, μπορεί να μειωθεί επικίνδυνα η αρτηριακή σας πίεση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Επίσης, δεν πρέπει να πάρετε ποτέ ξανά φάρμακα που περιέχουν ντολουτεγκραβίρη.

Εάν σταματήσατε να παίρνετε Triumeq για κάποιο λόγο — ειδικά διότι νομίζετε ότι παρουσιάζετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή διότι έχετε κάποια άλλη ασθένεια:

Ενημερώστε τον γιατρό σας προτού ξεκινήσετε πάλι. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα συμπτώματά σας σχετίζονταν με κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο γιατρός νομίζει ότι μπορεί να σχετίζονταν, **θα σας πει να μην πάρετε ποτέ ξανά Triumeq ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη.** Μπορεί, επίσης, να σας πει να μην πάρετε ποτέ ξανά οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει ντολουτεγκραβίρη. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτή τη συμβουλή.

Περιστασιακά, έχουν αναπτυχθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε άτομα που ξεκινούν πάλι τη λήψη αβακαβίρης και είχαν μόνο ένα σύμπτωμα στην Προειδοποιητική Κάρτα προτού διακόψουν τη λήψη της.

Πολύ σπάνια, ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν φάρμακα που περιέχουν αβακαβίρη χωρίς να εμφανίσουν συμπτώματα υπερευαισθησίας, ανέπτυξαν αντίδραση υπερευαισθησίας όταν ξεκίνησαν να λαμβάνουν ξανά αυτά τα φάρμακα.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να ξεκινήσετε να παίρνετε πάλι Triumeq, μπορεί να σας ζητηθεί να λάβετε τις πρώτες σας δόσεις σε ένα μέρος στο οποίο θα έχετε εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα εάν τη χρειαστείτε.

Εάν έχετε υπερευαισθησία στο Triumeq, επιστρέψτε όλα τα μη χρησιμοποιημένα δισκία του Triumeq για ασφαλή απόρριψη. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

Στη συσκευασία του Triumeq συμπεριλαμβάνεται μια **Προειδοποιητική Κάρτα**, που υπενθυμίζει σε εσάς και στο ιατρικό προσωπικό για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. **Αφαιρέστε αυτή την κάρτα και έχετε την συνεχώς μαζί σας.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- κεφαλαλγία
- διάρροια
- τάση προς έμετο (*ναυτία*)
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα:**

- αντίδραση υπερευαισθησίας (*βλέπε «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας» πιο πάνω σε αυτή την παράγραφο*)
- απώλεια όρεξης
- εξάνθημα
- φαγούρα (*κνησμός*)

- έμετος
- στομαχικός (κοιλιακός) πόνος
- στομαχική (κοιλιακή) δυσφορία
- δυσπεψία
- αύξηση σωματικού βάρους
- αέρια (μετεωρισμός)
- ζάλη
- μη φυσιολογικά όνειρα
- εφιάλτες
- κατάθλιψη (αισθήματα βαθιάς θλίψης και απαξίωσης)
- άγχος
- κόπωση
- αίσθημα υπνηλίας
- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία)
- βήχας
- ερεθισμένη μύτη ή καταρροή
- απώλεια μαλλιών
- πόνος στους μυς και δυσφορία
- πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθημα αδυναμίας
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να φανούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100 άτομα**:

- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- αυτοκτονικές σκέψεις και συμπεριφορές (ιδιαίτερα σε ασθενείς που ήδη είχαν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας)
- κρίση πανικού

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να φανούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- μείωση του αριθμού των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία).
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- αύξηση του σακχάρου (γλυκόζη) στο αίμα
- αύξηση των τριγλυκεριδίων (ένας τύπος λιπιδίων) στο αίμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1.000 άτομα**:

- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- διάσπαση μυϊκού ιστού.
- ηπατική ανεπάρκεια (σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών ή ασυνήθιστα σκούρα ούρα)
- αυτοκτονία (ιδίως σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας).

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν αντιμετωπίζετε οποιαδήποτε προβλήματα ψυχικής υγείας (βλέπε επίσης άλλα προβλήματα ψυχικής υγείας παραπάνω).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να φανούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση της χολερυθρίνης (μία δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας)
- αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται *αμυλάση*

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10.000** άτομα:

- μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος στο δέρμα (σίμπημα από καρφίτσες και βελόνες)
- αίσθημα αδυναμίας στα άκρα
- δερματικό εξάνθημα, που μπορεί να σχηματίσει φλύκταινες και να μοιάζει με μικρούς στόχους (κεντρικές σκούρες κηλίδες περικλειόμενες από μία πιο χλωμή περιοχή με έναν σκούρο δακτύλιο γύρω από το περίγραμμα) (*πολύμορφο ερύθημα*)
- ένα γενικευμένο εξάνθημα με φλύκταινες και δέρμα που ξεφλουδίζει, ιδιαίτερα γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (*σύνδρομο Stevens-Johnson*) και μία πιο σοβαρή μορφή που προκαλεί το ξεφλούδισμα του δέρματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 30% της επιφάνειας του σώματος (*τοξική επιδερμική νεκρόλυση*)
- γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να φανούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (*αιμιάπλαση της ερυθράς σειράς*)

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια

→ **Μιλήστε με τον γιατρό σας.** Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης αγωγής κατά του HIV

Η συνδυασμένη θεραπεία όπως το Triumeq μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη άλλων καταστάσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HIV.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη από HIV ή AIDS έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Οι λοιμώξεις αυτές είναι «σιωπηρές» και δεν ανιχνεύονται από το ανοσοποιητικό σύστημα προτού ξεκινήσει η θεραπεία. Αφότου ξεκινήσει η θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό και μπορεί να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα φλεγμονής. Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν **πυρετό**, μαζί με ορισμένα από τα εξής:

- πονοκέφαλος
- πόνο στο στομάχι
- δυσκολία στην αναπνοή

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό, μπορεί επίσης να επιτεθεί σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν μήνες μετά την έναρξη της λήψης του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα παλμών (γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός) ή τρόμος
- υπερδραστηριότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)
- αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Σε αυτή την πάθηση, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης του οστού. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυασμένη αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινόπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Στα σημεία της οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνονται:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- ενοχλήσεις και πόνοι (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Επιδράσεις στο βάρος, στα λιπίδια του αίματος και στη γλυκόζη του αίματος:

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ μερικές φορές με τα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα εξετάσει αυτές τις αλλαγές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Triumeq

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης γι' αυτό το φάρμακο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Triumeq

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη. Κάθε δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης, 600 mg αβακαβίρης (ως θειϊκή) και 300 mg λαμβουδίνης.
- Τα υπόλοιπα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K29/32, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, στεατικό μαγνήσιο, πολυ(βινυλική) αλκοόλη - μερικώς υδρολυμένη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG, τάλκη, μαύρο οξείδιο του σιδήρου και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου.
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερα από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Εμφάνιση του Triumeq και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Triumeq είναι μωβ, αμφίκυρτα, ωοειδή δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «572 Tri» στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε φιάλες που περιέχουν 30 δισκία.

Η φιάλη περιέχει αφυγραντικό για τη μείωση της υγρασίας. Μετά το άνοιγμα της φιάλης, διατηρήστε το αφυγραντικό εντός της φιάλης, και μην το αφαιρέσετε.

Διατίθενται επίσης πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων). Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Ισπανία

ή

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, UL.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Πολωνία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVH HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας ΕΕΕΕ}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg διασπειρόμενα δισκία ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμβουδίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για ένα παιδί υπό τη φροντίδα σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με αυτά του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν το παιδί εμφανίσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Triumeq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Triumeq
3. Πώς να πάρετε το Triumeq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Triumeq
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Αναλυτικές οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Triumeq και ποια είναι η χρήση του

Το Triumeq είναι ένα φάρμακο το οποίο περιέχει τρεις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV: αβακαβίρη, λαμβουδίνη, και ντολουτεγκραβίρη. Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη ανήκουν σε μία κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV) που ονομάζονται *νουκλεοσιδικά ανάλογα, αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTI)* και η ντολουτεγκραβίρη ανήκει σε μία κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς ιντεγκράσης (INI)*.

Το Triumeq χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από τον HIV (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)** σε παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg και λιγότερο από 25 kg.

Προτού συνταγογραφηθεί το Triumeq για το παιδί που φροντίζετε, ο γιατρός θα κανονίσει να υποβληθεί σε μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχει ένα συγκεκριμένο γονίδιο που ονομάζεται HLA-B*5701. Το Triumeq δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι φέρουν το γονίδιο HLA-B*5701. Οι ασθενείς που έχουν αυτό το γονίδιο διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής (αλλεργικής) αντίδρασης υπερευαισθησίας εάν χρησιμοποιήσουν το Triumeq (βλέπε «αντιδράσεις υπερευαισθησίας» στην παράγραφο 4).

Το Triumeq δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV. Μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό και τη διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Αυξάνει επίσης τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα. Τα κύτταρα CD4 είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά γιατί βοηθούν τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Triumeq. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του παιδιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Triumeq

Μη χρησιμοποιήσετε το Triumeq

- Σε περίπτωση που το παιδί που φροντίζετε έχει **αλλεργία (υπερευαισθησία)** στην ντολουτεγκραβίρη, στην αβακαβίρη (ή σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη) ή στη λαμβουδίνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4.
- Σε περίπτωση που το παιδί που φροντίζετε παίρνει ένα φάρμακο που ονομάζεται **φαμπριδίνη** (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη, χρησιμοποιείται στη σκλήρυνση κατά πλάκας).
→ Εάν πιστεύετε ότι κάποιο από αυτά ισχύει για το παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ — Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το Triumeq περιέχει αβακαβίρη και ντολουτεγκραβίρη. Και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Το παιδί που φροντίζετε δεν πρέπει ποτέ να ξαναπάρει αβακαβίρη ή προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη εάν έχει αντίδραση υπερευαισθησίας: αυτή μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή.

Πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες για τις «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας» στο πλαίσιο στην Παράγραφο 4.

Στη συσκευασία του Triumeq συμπεριλαμβάνεται μια **Προειδοποιητική Κάρτα**, που υπενθυμίζει σε εσάς και στο ιατρικό προσωπικό για την υπερευαισθησία. **Αφαιρέστε αυτή την κάρτα και έχετε την συνεχώς μαζί σας.**

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Triumeq

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Triumeq ή άλλες συνδυασμένες θεραπείες κατά του HIV διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από άλλα. Χρειάζεται να προσέχετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- εάν το παιδί που φροντίζετε έχει μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν το παιδί που φροντίζετε είχε ποτέ **ηπατοπάθεια**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C (εάν το παιδί έχει λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, μη σταματήσετε το Triumeq χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, γιατί η ηπατίτιδα μπορεί να αναζωοπωρωθεί)
- εάν το παιδί που φροντίζετε έχει νεφρικό πρόβλημα
→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για το παιδί προτού να χρησιμοποιήσετε το Triumeq.** Μπορεί να χρειαστεί επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνει το φάρμακο. Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη

Ακόμη και οι ασθενείς που δεν έχουν το γονίδιο HLA-B*5701 μπορεί να αναπτύξουν **αντίδραση υπερευαισθησίας** (σοβαρή αλλεργική αντίδραση).

→ **Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.**

Κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η αβακαβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν έχετε καρδιαγγειακά προβλήματα, εάν καπνίζετε ή εάν έχετε άλλες ασθένειες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση ή διαβήτη. Μην διακόψετε τη λήψη του Triumeq εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

Επαγρυπνείτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται:

- συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής
- πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία πρέπει να επαγρυπνείτε για όσο διάστημα χορηγείτε το Triumeq.

→ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης αγωγής κατά του HIV» στην Παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών.**

Παιδιά

Το φάρμακο αυτό δεν προορίζεται για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 14 kg επειδή η δόση καθενός από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου δεν μπορεί να προσαρμοστεί στο σωματικό βάρος τους.

Τα παιδιά πρέπει να **τηρούν τα προγραμματισμένα ραντεβού με τον γιατρό** (βλέπε Παράγραφο 3, Πώς να πάρετε το Triumeq, για περισσότερες πληροφορίες).

Άλλα φάρμακα και Triumeq

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί που φροντίζετε παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Triumeq ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Triumeq μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα στην ακόλουθη λίστα:

- μεθορμίνη, για την αντιμετώπιση του **διαβήτη**
- φάρμακα που ονομάζονται **αντιόξινα**, για την αντιμετώπιση **δυσπεψίας** και **καύσου**. **Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη λήψη του Triumeq, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του. (Βλέπε επίσης Παράγραφο 3).
- συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο. **Εάν παίρνετε το Triumeq με τροφή**, μπορείτε να πάρετε συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο ταυτόχρονα με το Triumeq. **Εάν δεν παίρνετε το Triumeq με τροφή, μην πάρετε συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη λήψη του Triumeq, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του (Βλέπε επίσης Παράγραφο 3).
- εμτρισιταβίνη, ετραβιρίνη, εφραβιρένζη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**
- φάρμακα (συνήθως υγρά), που περιέχουν σορβιτόλη και άλλες σακχαροαλκοόλες (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλτιτόλη), αν λαμβάνονται τακτικά.
- άλλα φάρμακα που περιέχουν λαμβουδίνη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης με HIV** ή της **λοίμωξης από ηπατίτιδα Β**
- κλαδριβίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων**
- ριφαμικίνη, για την αντιμετώπιση της φυματίωσης (TB) και άλλων **βακτηριακών λοιμώξεων**

- τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση **βακτηριακών λοιμώξεων**
- φαινοτοϊνη και φαινοβαρβιτάλη, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**
- οξκαρβαζεπίνη και καρβαμαζεπίνη, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας** και της **διπολικής διαταραχής**
- **Υπερικόν το διάτρητο St. John's wort (*Hypericum perforatum*)**, ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **κατάθλιψης**,
- **μεθαδόνη**, η οποία χρησιμοποιείται ως **υποκατάστατο της ηρωίνης**. Η αβακαβίρη αυξάνει τον ρυθμό με τον οποίο απομακρύνεται από τον οργανισμό η μεθαδόνη. Εάν παίρνετε μεθαδόνη, θα ελεγχθείτε για τυχόν συμπτώματα στέρησης. Ενδέχεται να χρειαστεί να αλλάξει η δόση της μεθαδόνης σας.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν το παιδί που φροντίζετε παίρνει κάποιο από αυτά. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση του παιδιού ή ότι χρειάζεται πρόσθετους ελέγχους.

Κύηση

Ασθενείς που είναι έγκυες, νομίζουν ότι μπορεί να είναι έγκυες, ή εάν σχεδιάζουν να αποκτήσουν παιδί:

→ **Συζητήστε με τον γιατρό σας** σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη από τη λήψη του Triumeq.

Η λήψη Triumeq κατά τη σύλληψη ή κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων της κύησης, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ενός τύπου συγγενούς ανωμαλίας, που ονομάζεται ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, όπως η δισχιδής ράχη (δυσμορφία της σπονδυλικής στήλης).

Ασθενείς που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυος ενώ λαμβάνουν Triumeq:

→ **Μιλήστε με τον γιατρό σας** και συζητήστε εάν υπάρχει ανάγκη για αντισύλληψη, όπως προφυλακτικό ή χάπια.

Εάν μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας. Ο γιατρός θα επανεξετάσει τη θεραπεία σας. Μη διακόπτετε τη λήψη του Triumeq χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας, καθώς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε εσάς ή στο αγέννητο παιδί σας.

Θηλασμός

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο μωρό μέσω του μητρικού γάλακτος.

Μία μικρή ποσότητα των συστατικών του Triumeq μπορεί επίσης να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν**.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Triumeq μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

→ **Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχει επηρεαστεί η εγρήγορσή σας.

Το Triumeq περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερα από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά διασπειρόμενο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Triumeq

Πάντοτε να χορηγείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση του Triumeq για το παιδί που φροντίζετε, ανάλογα με το σωματικό βάρος του παιδιού.

Εάν το παιδί που φροντίζετε ζυγίζει λιγότερο από 14 kg, το Triumeq δεν είναι κατάλληλο για το παιδί, επειδή δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό. Ο γιατρός θα πρέπει να συνταγογραφήσει τα συστατικά ξεχωριστά για το παιδί.

Το Triumeq μπορεί να χορηγείται **με ή χωρίς τροφή**.

Τα διασπειρόμενα δισκία πρέπει να διασπείρονται σε πόσιμο νερό. Τα δισκία θα πρέπει να έχουν διασπαρεί πλήρως πριν από την κατάποση. Μη μασάτε, κόβετε ή θρυμματίζετε τα δισκία.

Η δόση του Triumeq για τα παιδιά χρειάζεται να προσαρμόζεται καθώς αυξάνεται το βάρος τους.

→ Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό τα παιδιά να **τηρούν τα προγραμματισμένα ραντεβού με τον γιατρό**.

Το Triumeq διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και διασπειρόμενα δισκία. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία δεν είναι ίδια. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να αλλάζετε μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και διασπειρόμενων δισκίων χωρίς να έχετε πρώτα μιλήσει με τον γιατρό σας.

Μη χορηγήσετε κάποιο αντιόξινο κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη χορήγηση του Triumeq, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη χορήγηση του. Άλλα φάρμακα που μειώνουν τα οξέα, όπως η ρανιτιδίνη και η ομεπραζόλη, μπορούν να ληφθούν την ίδια χρονική στιγμή με το Triumeq.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη αντιόξινων φαρμάκων μαζί με το Triumeq.

Εάν χορηγείτε το Triumeq με τροφή, μπορείτε να χορηγήσετε συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο ταυτόχρονα με το Triumeq. **Εάν δεν χορηγείτε το Triumeq με τροφή, μη χορηγήσετε συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη χορήγηση του Triumeq, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη χορήγηση του.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων ή πολυβιταμινών που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μαζί με το Triumeq.

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση Triumeq από την κανονική

Αν χορηγήσετε πολλά διασπειρόμενα δισκία Triumeq, **επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Triumeq.

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε το Triumeq

Εάν παραλείψετε μία δόση, χορηγήστε τη μόλις το θυμηθείτε. Αλλά εάν πρέπει να χορηγήσετε την επόμενη δόση εντός 4 ωρών, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και χορηγήστε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία του παιδιού όπως πριν.

→ **Μη χορηγήσετε διπλή δόση** για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε σταματήσει να χορηγείτε το Triumeq

Εάν σταματήσατε να χορηγείτε Triumeq στο παιδί για κάποιο λόγο — ειδικά στην περίπτωση που νομίζετε ότι παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες ή έχει κάποια άλλη ασθένεια:

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε να το χορηγείτε ξανά. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα συμπτώματα του παιδιού σχετίζονται με αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο γιατρός νομίζει ότι μπορεί να σχετίζονται με αντίδραση υπερευαισθησίας, **θα σας πει να μη χορηγήσετε ποτέ ξανά Triumeq ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη ή ντολουτεγκραβίρη.** Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτή τη συμβουλή.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να ξεκινήσετε να χορηγείτε πάλι Triumeq, μπορεί να σας ζητηθεί να χορηγήσετε τις πρώτες δόσεις σε ένα μέρος στο οποίο το παιδί θα έχει εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα εάν τη χρειαστεί.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενώ το παιδί παίρνει θεραπεία κατά του HIV, μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί εάν ένα σύμπτωμα αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια του Triumeq ή άλλων φαρμάκων που παίρνει ή είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου του HIV. **Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνετε τον γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας του παιδιού.**

Η αβακαβίρη μπορεί να προκαλέσει αντίδραση υπερευαισθησίας (σοβαρή αλλεργική αντίδραση), ειδικά σε άτομα που φέρουν ένα συγκεκριμένο τύπο γονιδίου που ονομάζεται HLA-B*5701. Ακόμη και οι ασθενείς που δεν έχουν το γονίδιο HLA-B*5701 μπορεί να αναπτύξουν μια **αντίδραση υπερευαισθησίας**, η οποία περιγράφεται στο παρόν φυλλάδιο στο πλαίσιο με τίτλο «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας». **Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε και να κατανοήσετε τις πληροφορίες σχετικά με αυτή τη σοβαρή αντίδραση.**

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω για το Triumeq, μπορούν να αναπτυχθούν και άλλες καταστάσεις κατά τη συνδυασμένη θεραπεία κατά του HIV.

Είναι σημαντικό να διαβάσετε τις πληροφορίες σε αυτή την παράγραφο με τίτλο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας κατά του HIV».

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το Triumeq περιέχει αβακαβίρη και ντολουτεγκραβίρη. Και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας.

Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά σε άτομα που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία περιέχουν αβακαβίρη.

Ποιος παρουσιάζει αυτές τις αντιδράσεις;

Οποιοσδήποτε παίρνει Triumeq θα μπορούσε να αναπτύξει μία αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη, η οποία θα μπορούσε να γίνει απειλητική για τη ζωή εάν συνεχίσει να λαμβάνει το Triumeq.

Το παιδί είναι πιθανότερο να αναπτύξει αυτή την αντίδραση εάν έχει ένα γονίδιο που ονομάζεται HLA-B*5701 (αλλά μπορεί να παρουσιάσει αντίδραση ακόμη και αν δεν έχει αυτό το γονίδιο). Το παιδί που φροντίζετε θα πρέπει να έχει υποβληθεί σε εξέταση για αυτό το γονίδιο προτού του συνταγογραφηθεί το Triumeq. Εάν γνωρίζετε ότι έχει αυτό το γονίδιο, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ποια είναι τα συμπτώματα;

Τα συχνότερα συμπτώματα είναι:

πυρετός (υψηλή θερμοκρασία) και **δερματικό εξάνθημα**.

Άλλα συχνά συμπτώματα είναι:

ναυτία (τάση προς έμετο), έμετος, διάρροια, πόνος στην κοιλιά (στομάχι), σοβαρή κόπωση.

Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

πόνους στις αρθρώσεις ή τους μύες, οίδημα του αυχένα, λαχάνιασμα, πονόλαιμο, βήχα
περιστασιακούς πονοκεφάλους, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα), στοματικά έλκη, χαμηλή
αρτηριακή πίεση, μυρμηγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών.

Πότε παρουσιάζονται αυτές οι αντιδράσεις;

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να ξεκινήσουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της
θεραπείας με Triumeq, αλλά είναι πιο πιθανές κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες της θεραπείας.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας:

1 Εάν το παιδί παρουσιάσει δερματικό εξάνθημα Ή

2 Εάν το παιδί παρουσιάσει συμπτώματα από τουλάχιστον 2 από τις εξής ομάδες:

- πυρετός
- δύσπνοια, πονόλαιμος ή βήχας
- ναυτία ή έμετος, διάρροια ή πόνος στην κοιλιά
- σοβαρή κόπωση ή πόνους ή γενικώς αίσθημα αδιαθεσίας.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να σταματήσετε να χορηγείτε το Triumeq.

Εάν έχετε σταματήσει να χορηγείτε το Triumeq

Εάν έχετε σταματήσει να χορηγείτε το Triumeq στο παιδί λόγω μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας,
**δεν πρέπει ΠΟΤΕ ΞΑΝΑ να πάρει Triumeq ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει
αβακαβίρη**. Εάν πάρει, μέσα σε λίγες ώρες, μπορεί να μειωθεί επικίνδυνα η αρτηριακή του πίεση,
γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Επίσης, δεν πρέπει να πάρει ποτέ ξανά φάρμακα που
περιέχουν ντολουτεγκραβίρη.

Εάν το παιδί σταμάτησε να παίρνει Triumeq για κάποιο λόγο — ειδικά στην περίπτωση που νομίζετε
ότι παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες ή έχει κάποια άλλη ασθένεια:

Ενημερώστε τον γιατρό σας προτού ξεκινήσετε πάλι. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα συμπτώματα
του παιδιού σχετίζονταν με αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο γιατρός νομίζει ότι μπορεί να
σχετίζονταν, **θα σας πει να μη χορηγήσετε ποτέ ξανά Triumeq ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που
περιέχει αβακαβίρη**. Μπορεί, επίσης, να σας πει να μη χορηγήσετε ποτέ ξανά οποιοδήποτε άλλο
φάρμακο που περιέχει ντολουτεγκραβίρη . Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτή τη συμβουλή.

Περιστασιακά, έχουν αναπτυχθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε άτομα που ξεκινούν πάλι τη λήψη
αβακαβίρης και είχαν μόνο ένα σύμπτωμα στην Προειδοποιητική Κάρτα προτού διακόψουν τη λήψη
της.

Πολύ σπάνια, ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν φάρμακα που περιέχουν αβακαβίρη χωρίς
να εμφανίσουν συμπτώματα υπερευαισθησίας, ανέπτυξαν αντίδραση υπερευαισθησίας όταν
ξεκίνησαν να λαμβάνουν ξανά αυτά τα φάρμακα.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να ξεκινήσετε να χορηγείτε πάλι Triumeq, μπορεί να σας ζητηθεί να χορηγήσετε τις πρώτες δόσεις σε ένα μέρος στο οποίο το παιδί θα έχει εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα εάν τη χρειαστείτε.

Εάν το παιδί έχει υπερευαισθησία στο Triumeq, επιστρέψτε όλα τα μη χρησιμοποιημένα δισκία του Triumeq για ασφαλή απόρριψη. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

Στη συσκευασία του Triumeq συμπεριλαμβάνεται μια **Προειδοποιητική Κάρτα**, που υπενθυμίζει σε εσάς και στο ιατρικό προσωπικό για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. **Αφαιρέστε αυτή την κάρτα και έχετε την συνεχώς μαζί σας.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- κεφαλαλγία
- διάρροια
- τάση προς έμετο (*ναυτία*)
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα:**

- αντίδραση υπερευαισθησίας (*βλέπε «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας» πιο πάνω σε αυτή την παράγραφο*)
- απώλεια όρεξης
- εξάνθημα
- φαγούρα (*κνησμός*)
- έμετος
- στομαχικός (*κοιλιακός*) πόνος
- στομαχική (*κοιλιακή*) δυσφορία
- αύξηση σωματικού βάρους
- δυσπεψία
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- ζάλη
- μη φυσιολογικά όνειρα
- εφιάλτες
- κατάθλιψη (*αισθήματα βαθιάς θλίψης και απαξίωσης*)
- άγχος
- κόπωση
- αίσθημα υπνηλίας
- πυρετός (*υψηλή θερμοκρασία*)
- βήχας
- ερεθισμένη μύτη ή καταρροή
- απώλεια μαλλιών
- πόνος στους μύς και δυσφορία
- πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθημα αδυναμίας
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να φανούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100 άτομα:**

- φλεγμονή του ήπατος (*ηπατίτιδα*)
- αυτοκτονικές σκέψεις και συμπεριφορές (ιδιαίτερα σε ασθενείς που ήδη είχαν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας)
- κρίση πανικού

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να φανούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- μείωση του αριθμού των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*).
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναιμία*) ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία*)
- αύξηση του σακχάρου (γλυκόζη) στο αίμα
- αύξηση των τριγλυκεριδίων (ένας τύπος λιπιδίων) στο αίμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1.000 άτομα:**

- φλεγμονή του παγκρέατος (*παγκρεατίτιδα*)
- διάσπαση μυϊκού ιστού.
- ηπατική ανεπάρκεια (σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών ή ασυνήθιστα σκούρα ούρα)
- αυτοκτονία (ιδίως σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας).

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν αντιμετωπίζετε οποιαδήποτε προβλήματα ψυχικής υγείας (βλέπε επίσης άλλα προβλήματα ψυχικής υγείας παραπάνω).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να φανούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση της χολερυθρίνης (μία δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας)
- αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται *αμυλάση*

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10.000 άτομα:**

- μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος στο δέρμα (τσίμπημα από καρφίτσες και βελόνες)
- αίσθημα αδυναμίας στα άκρα
- δερματικό εξάνθημα, που μπορεί να σχηματίσει φλύκταινες και να μοιάζει με μικρούς στόχους (κεντρικές σκούρες κηλίδες περικλειόμενες από μία πιο χλωμή περιοχή με έναν σκούρο δακτύλιο γύρω από το περίγραμμα) (*πολύμορφο ερύθημα*)
- ένα γενικευμένο εξάνθημα με φλύκταινες και δέρμα που ξεφλουδίζει, ιδιαίτερα γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (*σύνδρομο Stevens–Johnson*) και μία πιο σοβαρή μορφή που προκαλεί το ξεφλούδισμα του δέρματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 30% της επιφάνειας του σώματος (*τοξική επιδερμική νεκρόλυση*)
- γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να φανούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (*αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς*).

Εάν το παιδί που φροντίζετε παρουσιάσει οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια

→ **Μιλήστε με τον γιατρό σας.** Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης αγωγής κατά του HIV

Η συνδυασμένη θεραπεία όπως το Triumeq μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη άλλων καταστάσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HIV.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη από HIV ή AIDS έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Οι λοιμώξεις αυτές είναι «σιωπηρές» και δεν ανιχνεύονται από το ανοσοποιητικό σύστημα προτού ξεκινήσει η θεραπεία. Αφότου ξεκινήσει η θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό και μπορεί να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα φλεγμονής. Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν **πυρετό**, μαζί με ορισμένα από τα εξής:

- κεφαλαλγία
- πόνο στο στομάχι
- δυσκολία στην αναπνοή

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό, μπορεί επίσης να επιτεθεί σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν μήνες αφότου το παιδί αρχίσει να παίρνει το φάρμακο για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα παλμών (γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός) ή τρόμος
- υπερδραστηριότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)
- αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος

Εάν το παιδί παρουσιάσει οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μη χορηγήσετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Σε αυτή την πάθηση, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης του οστού. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυασμένη αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινόπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Στα σημεία της οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνονται:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- ενοχλήσεις και πόνοι (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Επιδράσεις στο βάρος, στα λιπίδια του αίματος και στη γλυκόζη του αίματος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ μερικές φορές με τα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα εξετάσει αυτές τις αλλαγές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Triumeq

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα της φιάλης μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό. Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης γι' αυτό το φάρμακο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Triumeq

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη. Κάθε δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 5 mg ντολουτεγκραβίρης, 60 mg αβακαβίρης (ως θειική) και 30 mg λαμβουδίνης.
- Τα υπόλοιπα συστατικά είναι ακεσουλάμη καλιούχος, κροσποβιδόνη, μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, πυριτιοποιημένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική, οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, βελτιωτικό γεύσης κρέμα φράουλα, σουκραλόζη, πολυβινυλαλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερα από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά διασπειρόμενο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Εμφάνιση του Triumeq και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα διασπειρόμενα δισκία Triumeq είναι κίτρινα, αμφίκυρτα, σε σχήμα καψακίου, με χαραγμένη την ένδειξη «SV WTU» στη μία πλευρά.

Τα διασπειρόμενα δισκία παρέχονται σε φιάλες που περιέχουν 90 δισκία.

Η φιάλη περιέχει αφυγραντικό για τη μείωση της υγρασίας. Μετά το άνοιγμα της φιάλης, διατηρήστε το αφυγραντικό εντός της φιάλης, και μην το αφαιρέσετε.

Με τη συσκευασία παρέχεται δοσιμετρικό κύπελλο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Ολλανδία.

Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Αναλυτικές οδηγίες

Διαβάστε τις Οδηγίες Χρήσης πριν χορηγήσετε μία δόση του φαρμάκου.

Ακολουθήστε τα βήματα, χρησιμοποιώντας καθαρό πόσιμο νερό για να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε μία δόση σε ένα παιδί.

Σημαντικές πληροφορίες

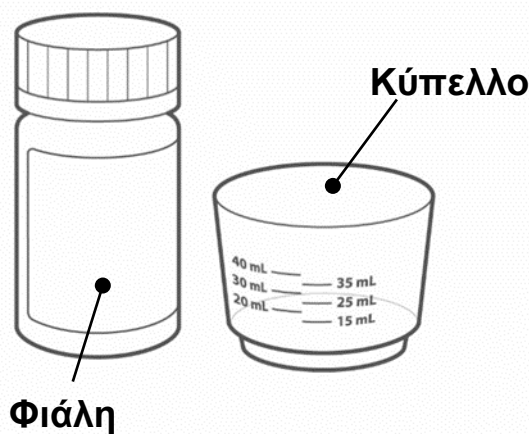
Πάντοτε να χορηγείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας. Απευθυνθείτε στον επαγγελματία υγείας εάν δεν είστε βέβαιοι.

Μη μασάτε, κόβετε ή θρυμματίζετε τα δισκία.

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε μία δόση του φαρμάκου, χορηγήστε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Αλλά εάν πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας εντός 4 ωρών, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν. Μη χορηγήσετε 2 δόσεις την ίδια στιγμή ή μεγαλύτερη ποσότητα από αυτή που σας έχει συνταγογραφήσει ο επαγγελματίας υγείας.

Εάν το παιδί σας δεν παίρνει ή δεν μπορεί να πάρει την πλήρη δόση επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου από την κανονική, αναζητήστε αμέσως επείγουσα ιατρική βοήθεια.



Η συσκευασία σας περιέχει:

- Μία φιάλη που περιέχει 90 δισκία.
- Δοσιμετρικό κύπελλο.

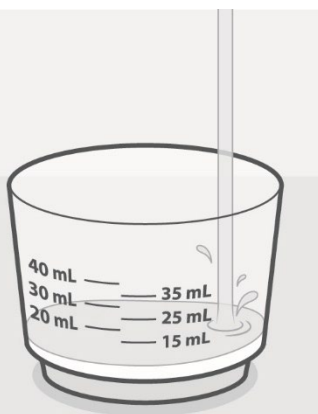
Θα χρειαστείτε επίσης:

- Καθαρό πόσιμο νερό.

Προετοιμασία

1. Προσθέστε νερό

Οδηγός για τον όγκο νερού	
Αριθμός δισκίων	Όγκος νερού
5	20 ml
6	20 ml

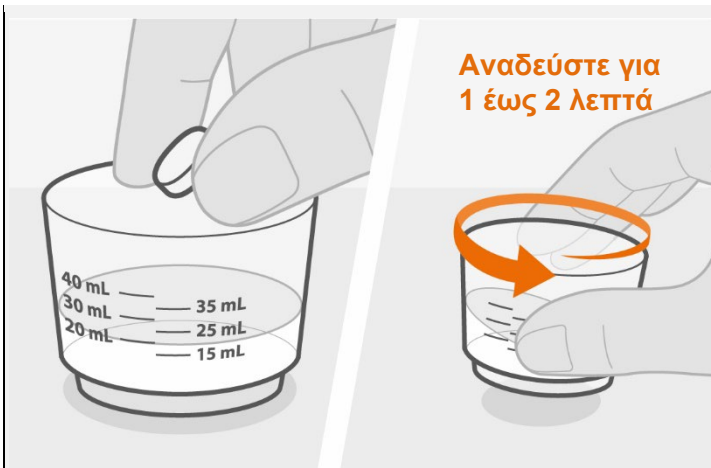


- Προσθέστε καθαρό πόσιμο νερό στο κύπελλο. Ο παραπάνω Οδηγός για τον όγκο του νερού δείχνει την ποσότητα του νερού που χρειάζεται για τη συνταγογραφημένη δόση.

Χρησιμοποιείτε μόνο πόσιμο νερό.

- **Μη** χρησιμοποιείτε άλλο ρόφημα ή φαγητό για να προετοιμάσετε τη δόση

2. Προετοιμάστε το φάρμακο



- Προσθέστε τον καθορισμένο αριθμό δισκίων στο νερό.
- Αναδεύστε απαλά το κύπελλο για 1 έως 2 λεπτά για να διασπαρούν τα δισκία. Το φάρμακο θα γίνει θολό. Προσέξτε ώστε να μη χυθεί οποιαδήποτε ποσότητα του φαρμάκου.
- Βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο είναι έτοιμο. Εάν υπάρχουν κομμάτια των δισκίων, αναδεύστε το κύπελλο μέχρι να διαλυθούν.

Εάν χύσετε οποιαδήποτε ποσότητα φαρμάκου, καθαρίστε την.

Απορρίψτε την υπόλοιπη ποσότητα του παρασκευασμένου φαρμάκου και προετοιμάστε μία νέα δόση.

Πρέπει να χορηγήσετε τη δόση του φαρμάκου εντός 30 λεπτών από την προετοιμασία της δόσης. Εάν έχουν περάσει πάνω από 30 λεπτά, ξεπλύνετε όλη τη δόση από το κύπελλο με νερό και προετοιμάστε μία νέα δόση φαρμάκου.

Χορήγηση του φαρμάκου

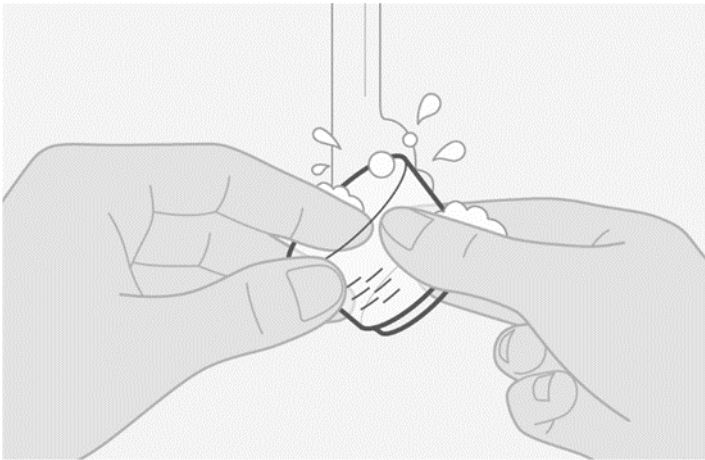
3. Χορηγήστε το φάρμακο



- Βεβαιωθείτε ότι το παιδί βρίσκεται σε όρθια θέση. Χορηγήστε ολόκληρη την ποσότητα του παρασκευασμένου φαρμάκου στο παιδί.
- Προσθέστε ακόμη 15 ml ή μικρότερη ποσότητα πόσιμου νερού στο κύπελλο, αναδεύστε και δώστε το στο παιδί να το πιει όλο.
- **Επαναλάβετε εάν απομένει κάποια ποσότητα φαρμάκου στο κύπελλο έτσι ώστε να βεβαιωθείτε ότι το παιδί έχει λάβει ολόκληρη τη δόση.**

Καθαρισμός

4. Καθαρίστε τα αντικείμενα χορήγησης των δόσεων



- Πλύνετε το κύπελλο με νερό.
- Το κύπελλο πρέπει να καθαριστεί πριν από την προετοιμασία της επόμενης δόσης.

Πληροφορίες για την αποθήκευση

Φυλάσσετε τα δισκία στη φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

Η φιάλη περιέχει ένα δοχείο αφυγραντικού μέσου που βοηθάει να διατηρούνται τα δισκία στεγνά. **Μην** τρώτε το αφυγραντικό μέσο. **Μην** αφαιρείτε το αφυγραντικό μέσο.

Φυλάσσετε όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.

Πληροφορίες για την απόρριψη

Όταν όλα τα δισκία στη φιάλη έχουν ληφθεί ή δεν χρειάζονται πλέον, απορρίψτε τη φιάλη και το κύπελλο. Απορρίψτε τα εφαρμόζοντας τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες απόρριψης οικιακών απορριμμάτων.

Η επόμενη συσκευασία θα περιέχει νέο κύπελλο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ντολουτεγκραβίρη, ντολουτεγκραβίρη / αβακαβίρη / λαμιβουδίνη, ντολουτεγκραβίρη / λαμιβουδίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για τα καρδιαγγειακά επεισόδια από τη βιβλιογραφία σχετικά με την αβακαβίρη, συμπεριλαμβανομένου ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις κατά τη χρήση προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη πρέπει να αναθεωρηθούν ώστε να αντικατοπτρίζουν επαρκώς το τρέχον επίπεδο πληροφοριών για τα καρδιαγγειακά επεισόδια και, σύμφωνα με τις τρέχουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, ότι στις πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνεται σύσταση που αποθαρρύνει τη χρήση προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη όπως στην περίπτωση του Triumeq (ντολουτεγκραβίρη / αβακαβίρη / λαμιβουδίνη) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Έχοντας εξετάσει τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφωνεί με τα γενικά συμπεράσματα και τους λόγους σύστασης της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ντολουτεγκραβίρη, ντολουτεγκραβίρη / αβακαβίρη / λαμιβουδίνη, ντολουτεγκραβίρη / λαμιβουδίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ντολουτεγκραβίρη / αβακαβίρη / λαμιβουδίνη, παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας του Triumeq.