

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Purppuranpunainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen soikea tabletti, joka on kooltaan noin 22 x 11 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "572 Tri".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Triumeq on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille ja vähintään 25 kg painaville nuorille ja lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B\*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4.). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B\*5701-alleelia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

*Aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg:n painoiset)*

Suosittelut Triumeq-annos aikuisille, nuorille ja lapsille on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja ei pidä antaa aikuisille, nuorille tai lapsille, jotka painavat alle 25 kg, koska se on kiinteä yhdistelmätabletti, jolloin annoksen pienentäminen ei ole mahdollista. Dispergoituvat Triumeq-tabletit on tarkoitettu lapsille, jotka painavat 14 – < 25 kg.

Erillisiä dolutegraviiri-, abakaviiri- tai lamivudiinivalmisteita on saatavilla, jos jonkin vaikuttavan aineen käytön keskeyttäminen tai annoksen muuttaminen on aiheellista. Näissä tapauksissa lääkärin pitää tutustua näiden lääkevalmisteiden tuotetietoihin.

Erillistä dolutegraviiriannosta (kalvopäällysteisiä tai dispergoituvia tabletteja) voidaan käyttää, jos annoksen muuttaminen on lääkeaineiden yhteisvaikutusten takia aiheellinen [esim. rifampisiini, karbamatsipiini, okskarbatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma, etraviriini (ilman

tehostettuja proteaasin estäjiä), efavirensi, nevirapiini tai tipranaviiri/ritonaviiri (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)].

#### *Dispergoituvat tabletit*

Dispergoituvia Triumeq-tabletteja on saatavilla potilaille, jotka painavat 14 – < 25 kg. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien sisältämän dolutegraviirin biologinen hyötyosuus ei ole toisiaan vastaava, minkä takia lääkemuoja ei saa korvata toisillaan suoraan (ks. kohta 5.2).

#### *Unohtunut annos*

Jos potilas unohtaa ottaa Triumeq-annoksen, se on otettava mahdollisimman pian, jos seuraavaan annokseen on aikaa yli 4 tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 4 tuntia, unohtunutta annosta ei pidä ottaa, vaan on vain jatkettava normaalia annostusohjelmaa.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin käytöstä vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vain vähän tietoa. Näyttöä ei ole siitä, että iäkkäiden potilaiden annostuksen pitäisi olla erilainen kuin nuorempien aikuispotilaiden (ks. kohta 5.2). Tässä ikäryhmässä suositellaan erityistä varovaisuutta johtuen ikääntymiseen liittyvistä muutoksista kuten alentuneesta munuaisten toiminnasta ja hematologisten parametrien muutoksista.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Lamivudiinialtistus kuitenkin suurenee merkittävästi potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min (ks. kohta 4.4).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa ja sen vuoksi Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5-6), on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

Triumeq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 14 kg painavilla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Niiden perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

Suun kautta.

Triumeq voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapeat terapeuttiset alueet ja jotka ovat orgaanisten kationien kuljettajia (OCT) 2:n substraatteja, mukaan lukien mutta ei rajoittuen fampridiiniin (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini, ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yliherkkyysoireet (ks. myös kohta 4.8)

Sekä abakaviiriin että dolutegraviiriin käyttöön liittyy yliherkkyysoireiden riski (ks. kohta 4.8). Näillä yliherkkyysoireillä on joitakin yhteisiä piirteitä, kuten kuume ja/tai ihottuma, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Ei ole mahdollista määrittää kliinisesti, johtuuko Triumeq-valmisteeseen liittyvä yliherkkyysoire abakaviirista vai dolutegraviirista. Abakaviiriin yhteydessä on todettu enemmän yliherkkyysoireitä, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti. Abakaviiriin aiheuttamien yliherkkyysoireiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B\*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviiriin aiheuttamia yliherkkyysoireitä on raportoitu pienellä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleeliä.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B\*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.
- Triumeq-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B\*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B\*5701-alleeliä ja joilla on ollut epäilty yliherkkyysoire aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana.
- **Triumeq-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B\*5701 alleeliä, jos epäillään yliherkkyysoireitä. Viivästyminen Triumeq-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa välittömään ja hengenvaaralliseen reaktioon. Potilaan kliinistä tilaa mukaan lukien maksan aminotransferaasi- ja bilirubiiniarvoja on seurattava.
- Jos Triumeq-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyysoireiden vuoksi, **hoitoa Triumeq-valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria tai dolutegraviiria ei saa koskaan aloittaa uudelleen.**
- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviiriin aiheuttaman yliherkkyysoireiden jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireet ovat uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyysoireiden saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Triumeq-tabletit, jotta vältetään abakaviiriin ja dolutegraviiriin käytön uudelleenaloittaminen.

##### Yliherkkyysoireiden kliininen kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa yliherkkyysoireitä on raportoitu < 1 %:lla dolutegraviirilla hoidetuista potilaista joihin liittyi tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita.

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyysoireitä on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (puhkeamisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviiriin hoidon aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana.**

Lähes kaikissa abakaviirin aiheuttamissa yliherkkyysoireissa ilmenee kuumetta ja/tai ihottumaa. Kohdassa 4.8 (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) on kuvattu yksityiskohtaisesti muita abakaviiriin liittyvien yliherkkyysoireiden yhteydessä todettuja oireita ja merkkejä, mukaan lukien hengitys- ja ruuansulatuskanavan oireita. On tärkeä huomata, että näiden oireiden perusteella **yliherkkyysoire voidaan diagnosoida väärin hengitystiesairaudeksi (pneumonia, bronkiitti, faryngiitti) tai gastroenteriitiksi**. Yliherkkyysoireeseen liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne **voivat olla henkeä uhkaavia**. Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoito lopetetaan.

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoiton muusta syystä kuin yliherkkyysoireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoiton uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Abakaviirihoiton uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien ja painon kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

### Maksasairaus

Triumeq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilaille, joilla on merkittäviä taustalla olevia maksasairauksia. Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoiton aikana ja heitä on seurattava normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla todetaan merkkejä maksasairaudesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

### Potilaat, joilla on krooninen hepatiitti B tai C

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksan liittyvien haittavaikutusten riski on lisääntynyt potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä hepatiitti B:n tai C:n hoitoon, tutustu myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Triumeq sisältää lamivudiinia, joka tehoaa hepatiitti B:hen. Abakaviirilla ja dolutegraviirilla ei ole tällaista vaikutusta. Hepatiitti B:n hoitoa pelkästään lamivudiinilla ei yleensä katsota riittäväksi, koska resistentin hepatiitti B:n kehittymisen riski on suuri. Siksi yleensä tarvitaan lisäksi toinen viruslääke, jos Triumeq-valmistetta annetaan potilaalle, jolla on myös hepatiitti B -infektio. Hoito-ohjeisiin pitää tutustua.

Jos Triumeq-hoito lopetetaan potilaalta, jolla on myös hepatiitti B -virusinfektio, suositellaan, että sekä maksan toimintaa että hepatiitti B-viruksen replikaatiota kuvaavia markkereita seurataan säännöllisesti, koska lamivudiinihoiton lopettaminen voi aiheuttaa hepatiitin äkillisen pahenemisen.

### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttama keuhkokuume (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuunireaktiivisuuden yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Elpyvän immunitetin oireyhtymään sopivaa biokemiallisten maksa-arvojen kohoamista on havaittu dolutegraviirihoidon alussa joillakin potilailla, joilla oli samanaikaisesti myös hepatiitti B- ja/tai -C-infektio. Maksa-arvojen seuranta suositellaan, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti B- ja/tai -C-infektio. (Ks. Potilaat, joilla on krooninen hepatiitti B tai C aiemmin tässä kohdassa, ks. myös kohta 4.8).

#### Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleosidi- ja nukleotidianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleosidi- ja nukleotidianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin antiretroviraalisen lääkityksen käytöstä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

#### Sydän- ja verisuonitapahtumat

Vaikka abakaviiria koskevien kliinisten tutkimusten ja havainnointitutkimusten tuloksissa on epäjohtonsuoruuksia, useat tutkimukset viittaavat suurentuneeseen sydän- ja verisuonitapahtumien (erityisesti sydäninfarktin) riskiin abakaviirihoitoa saaneilla potilailla. Siksi Triumeq-valmistetta potilaalle määrättäessä on ryhdyttävä toimiin kaikkien vaikutettavissa olevien riskitekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

Lisäksi abakaviiria sisältävien hoitojen sijaan on harkittava muita hoitovaihtoehtoja, kun hoidetaan potilaita, joilla sydän- ja verisuonitapahtumien riski on suuri.

#### Osteonekroosi

Osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (joita ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, bisfosfonaatit, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), mutta osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavilla potilailla ja/tai pitkään jatkuneen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

## Opportunistiset infektiot

Potilaalle on kerrottava, ettei Triumeq tai mikään muu retroviruslääke paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV-infektion liitännäistautien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa valvonnassa.

## Potilaat, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta

Jos Triumeq-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min, lamivudiinialtistus (AUC) saattaa olla 1,6–3,3-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 50$  ml/l. Turvallisuustietoja ei ole saatavilla satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista, joissa Triumeq-valmistetta verrattiin sen yksittäisiin komponentteihin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min ja jotka saivat annossäädelyä lamivudiinia. Alkuperäisissä lamivudiinin myyntilupatutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin yhdessä tsidovudiinin kanssa, suurempaan lamivudiinialtistukseen liittyi enemmän hematologista toksisuutta (neutropenia ja anemia), vaikkakin neutropenia tai anemia johti hoidon lopettamiseen alle 1 prosentilla tutkittavista. Lamivudiinin käytön yhteydessä saattaa esiintyä muitakin haittavaikutuksia, kuten ruoansulatuselimistöön ja maksaan liittyviä häiriöitä.

Jos Triumeq-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on pitkäkestoisesti 30–49 ml/min, häntä on tarkkailtava lamivudiiniin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti hematologisen toksisuuden, varalta. Jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva neutropenia tai anemia, lamivudiinin annosta tulee muuttaa lamivudiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti, mikä ei ole mahdollista Triumeq-valmisteella. Näin ollen Triumeq-valmisteen käyttö on lopetettava ja hoito-ohjelma on rakennettava yksittäisistä komponenteista.

## Lääkeaineresistenssi

Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on integraasinestäjäresistenssi. Tämä johtuu siitä, että suositeltu dolutegraviiriannos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille, joilla on integraasinestäjäresistenssi, eikä tietoa ole riittävästi dolutegraviiriannoksen suosittelunsa nuorille, lapsille ja imeväisille, joilla on integraasinestäjäresistenssi.

## Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Dolutegraviirin suositusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, mäkikuisman, etraviriinin (ilman tehostettuja (boosted) proteaasin estäjiä), efavirentsin, nevirapiinin, tai tipranaviirin/ritonaviirin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Triumeq-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti moniarvoisia kationeja sisältävien antasidien kanssa. Triumeq-valmiste suositellaan annettavaksi 2 tuntia ennen näiden lääkeaineiden ottamista tai 6 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Jos Triumeq otetaan ruuan yhteydessä, voidaan kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita ottaa samanaikaisesti. Jos Triumeq otetaan tyhjään vatsaan kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita suositellaan otettavaksi 6 tuntia ennen Triumeqin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Dolutegraviiri suurentaa metformiinipitoisuuksia. Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun dolutegraviirin anto yhdessä

metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan (ks. kohta 4.5). Metformiini eliminoituu munuaisten kautta, ja siksi on tärkeää tarkkailla munuaistoimintaa kun metformiinia annetaan dolutegraviirin kanssa. Tämä yhdistelmä voi lisätä maitohappoasidoosin riskiä potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (3a tason kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 45–59 ml/min), ja varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita. Metformiiniannoksen pienentämistä tulisi harkita.

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Triumeq-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun dolutegraviiria, abakaviiria, lamivudiinia tai emtrisitabiinia sisältävän lääkevalmisteen kanssa paitsi, jos dolutegraviiriannoksen muuttaminen on lääkeaineiden yhteisvaikutusten takia aiheellinen (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineet

Triumeq sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Triumeq sisältää dolutegraviiria, abakaviiria ja lamivudiinia ja sen vuoksi kuhunkin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Triumeq-valmisteella. Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin välillä ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

#### Muiden lääkeaineiden vaikutus dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin farmakokinetiikkaan

Dolutegraviiri eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla uridiinidifosfaattiglukuronosyyli transferaasi (UGT)1A1-entsyymien välityksellä. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, CYP3A4:n, P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti, joten Triumeq-valmisteen anto samanaikaisesti muiden UGT1A1:tä, UGT1A3:a, UGT1A9:ää, CYP3A4:ää ja/tai P-gp:tä estävien lääkeaineiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien toimintaa indusoivat lääkeaineet saattavat pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeuttista tehoa (ks. taulukko 1).

Tietyt mahalaukun happamuutta vähentävät lääkeaineet heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 1).

Abakaviiri metaboloituu UGT (UGT2B7) -entsyymien ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoivien (esim. rifampisiini, karbamatsipiini ja fenytoiini) tai estävien (esim. valproiinihappo) lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta.

Lamivudiini erittyy munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittävät OCT2 ja MATE1 ja MATE2-K (multidrug and toxin extrusion transporter) -kuljettajaproteiinit. Trimetopriimin (näiden kuljettajaproteiinien estäjä) on osoitettu suurentavan lamivudiinin pitoisuuksia plasmassa, mutta tämä suureneminen ei ollut kliinisesti merkittävää (ks. taulukko 1). Dolutegraviiri on OCT2:n ja MATE1:n estäjä, mutta lamivudiinin pitoisuudet olivat poikkeuksellisesti tutkimusanalyyseissä samanlaisia riippumatta siitä, käytettiinkö samanaikaisesti dolutegraviiria vai ei, mikä viittaa siihen, että dolutegraviiri ei vaikuta lamivudiinialtistukseen *in vivo*. Lamivudiini on myös maksan OCT1 -kuljettajaproteiinin substraatti. Koska maksan kautta tapahtuvalla eliminaatiolla on vain vähäinen merkitys lamivudiinin puhdistumassa, OCT1-kuljettajaproteiinin eston aiheuttamat yhteisvaikutukset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä.



Vaikka abakaviiri ja lamivudiini ovat BCRP:n ja P-gp:n substraatteja *in vitro*, ottaen huomioon abakaviirin ja lamivudiinin suuret absoluuttiset hyötyosuudet (ks. kohta 5.2), näiden kuljettajaproteiinien estäjät eivät todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi abakaviirin tai lamivudiinin pitoisuuksiin.

### Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

*In vivo* dolutegraviirilla ei ollut vaikutusta midatsolaamiin, joka on CYP3A4:n koetinsubstraatti. *In vitro* ja/tai *in vivo* tietojen perusteella dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat jonkin merkittävän entsyymien tai kuljettajaproteiinin kuten CYP 3A4, CYP 2C9 ja P-gp substraatteja (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

*In vitro* dolutegraviiri esti munuaisten OCT2- ja MATE1 -kuljettajaproteiinien toimintaa. Potilaiden kreatiniinipuhdistuman (erittynyt osuus on riippuvainen OCT2- ja MATE-1-proteiinivälitteisestä kuljetuksesta) havaittiin pienentyneen 10–14 % *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa suurentaa *in vivo* sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OCT2- ja/tai MATE-1-proteiineista (esim. fampridiini [tunnetaan myös nimellä dalfampridiini], metformiini) (ks. taulukko 1).

*In vitro* dolutegraviiri esti munuaisten orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT)1 ja OAT3 toimintaa. Koska OAT-substraatin, tenofoviirin, farmakokinetiikka ei muuttunut *in vivo*, OAT1:n inhiboituminen on epätodennäköistä *in vivo*. OAT3-kuljetinproteiinin estoa ei ole tutkittu *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa lisätä sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OAT3-kuljettajaproteiinista.

*In vitro* abakaviirin on osoitettu voivan estää sytokromi CYP1A1:n toimintaa ja että sen kyky estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa on rajallinen. Abakaviiri oli MATE1:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Lamivudiini oli OCT1:n ja OCT2:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Taulukossa 1 on lueteltu varmistetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset valikoitujen retroviruslääkkeiden ja muiden kuin antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

### Yhteisvaikutustaulukko

Dolutegraviirin, abakaviirin, lamivudiinin ja muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 1 (suureneminen on merkitty ” ↑ ”, pieneminen ” ↓ ”, ei muutosta ” ↔ ”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C<sub>max</sub>”, pitoisuus annosvälin lopussa ”C<sub>τ</sub>”). Taulukkoa ei pidä tulkita kaiken kattavaksi, mutta se kuvaa tutkittuja luokkia.

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<b>Antiretroviraaliset lääkkeet</b>		
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 %	Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä pienensi dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviirin

	<p><math>C_{\tau}</math> ↓ 88 %</p> <p>Etraviriini ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)</p>	<p>suositeltu annos potilaille, jotka käyttävät etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä, on 50 mg kahdesti vuorokaudessa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).</p>
Lopinaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % <math>C_{\max}</math> ↑ 7 % <math>C_{\tau}</math> ↑ 28 %</p> <p>Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔</p>	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Darunaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % <math>C_{\max}</math> ↓ 12 % <math>C_{\tau}</math> ↓ 36 %</p> <p>Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔</p>	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Efavirentsi/dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % <math>C_{\max}</math> ↓ 39 % <math>C_{\tau}</math> ↓ 75 %</p> <p>Efavirentsi ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)</p>	<p>Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti efavirentsin kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin efavirentsiä annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).</p>
Nevirapiini/dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu. Induktion vuoksi on odotettavissa vastaava altistuksen pieneneminen kuin efavirentsin yhteydessä.)</p>	<p>Samanaikainen anto nevirapiinin kanssa saattaa pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa entsyymi-induktion vuoksi eikä sitä ole tutkittu. Nevirapiinin vaikutus dolutegraviirialtistukseen on todennäköisesti vastaava tai pienempi kuin efavirentsillä. Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti nevirapiinin kanssa. Koska Triumeq on kiinteä</p>

		yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin nevirapiinia annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Tenofoviiri  Emtrisitabiini, didanosiiini, stavudiini, tsidovudiini.	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofoviiri ↔  Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun Triumeq-valmistetta käytetään yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa.  Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdistelmänä emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa, koska sekä lamivudiini (jota Triumeq sisältää) ja emtrisitabiini ovat sytidiinianalogeja (eli on olemassa solunsisäisten yhteisvaikutusten riski, (ks. kohta 4.4)).
<i>Proteaasin estäjät (PI, Protease Inhibitor)</i>		
Atatsanaviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atatsanaviiri ↔ (historialliset verrokkit) (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Atatsanaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Tipranaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %	Dolutegraviirin suositusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti tipranaviiri/ritonaviiri -yhdistelmän kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50

	Tipranaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin tipranaviiria/ritonaviiria annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Fosamprenaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  Fosamprenaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Fosamprenaviiri/ritonaviiri -yhdistelmä pienentää dolutegraviirin pitoisuuksia, mutta rajoitetun tiedon mukaan yhdistelmä ei vähentänyt dolutegraviirin tehoa vaiheen III tutkimuksissa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / abakaviiri	Abakaviiri AUC ↓ 32 %	
Darunaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>Muut viruslääkkeet</b>		
Daklatasviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daklatasviiri ↔	Daklatasviiri ei kliinisesti merkittävästi muuttanut dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviiri ei muuttanut daklatasviirin pitoisuutta plasmassa. Annosmuutos ei ole tarpeen.

<b>Infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet</b>		
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Triumeq-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / lamivudiini (160 mg / 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vrk ajan / 300 mg:n kerta-annos)	Lamivudiini: AUC ↑43 % C <sub>max</sub> ↑7 %  Trimetopriimi: AUC ↔  Sulfametoksatsoli: AUC ↔  (orgaanisten kationien kuljetuksen esto)	
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifampisiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin rifampisiinia annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Rifabutiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>Epilepsialääkkeet</b>		
Karbamatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa kun sitä annetaan yhdessä karbamatsepiinin kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin karbamatsepiinia annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Fenobarbitaali/dolutegraviiri Fenytoiini/dolutegraviiri Okskarbatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu; UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä,	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa kun sitä annetaan yhdessä metaboliaan vaikuttavien indusoriaineiden kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50

	<p>samankaltainen altistuminen pieneminen, kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)</p>	<p>mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin sitä annetaan samanaikaisesti metaboliaan vaikuttavien indusoriaineiden kanssa (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).</p>
<b>Antihistamiinit (histamiinin H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat)</b>		
Ranitidiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.</p>	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Simetidiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.</p>	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>Solunsalpaajat</b>		
Kladribiini/lamivudiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota <i>in vitro</i>, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Osa kliinisistä havainnoista viittaa myös mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.</p>	Triumeq-valmisteen ja kladribiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<b>Opioidit</b>		
Metadoni/abakaviiri (40–90 mg kerran vuorokaudessa 14 vrk ajan / 600 mg:n kerta-annos, sitten 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vrk ajan)	<p>Abakaviiri: AUC ↔ C<sub>max</sub> ↓35 %</p> <p>Metadoni: CL/F ↑22 %</p>	Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa, mutta joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
<b>Retinoidit</b>		

Retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Yhteisvaikutukset mahdollisia alkoholidehydrogenaasin välityksellä toimivan yhteisen eliminaatioreitin vuoksi (abakaviirikomponentti).	Ei riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseen.
<b>Muut</b>		
<i>Alkoholi</i>		
Etanoli/dolutedraviiri Etanoli/lamivudiini  Etanoli/abakaviiri (kerta-annos 0,7 g/kg / 600 mg:n kerta-annos)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu (alkoholidehydrogenaasin esto)  Abakaviiri: AUC ↑ 41 % Etanoli: AUC ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Sorbitoli</i>		
Sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiini-oraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Triumeq-valmisteeseen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.
<i>Kaliumkanavan salpaajat</i>		
Fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini)/Dolutedraviiri	Fampridiini ↑	Samanaikainen käyttö dolutedraviirin kanssa voi aiheuttaa kouristuskohtauksia johtuen OCT2-kuljettajien estosta aiheutuvasta plasman fampridiinipitoisuuden suurenemisesta; samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Fampridiinin samanaikainen käyttö Triumeqin kanssa on vasta-aiheista (kts. kohta 4.3).
<i>Antasidit ja ravintolisät</i>		
Magnesiumia/ alumiinia sisältävät antasidit / dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit on otettava selvästi eri aikaan kuin Triumeq (vähintään 2 tuntia Triumeq-valmisteeseen ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen).

Kalsiumvalmisteet/ dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	- Ruuan yhteydessä Triumeq voidaan ottaa samanaikaisesti kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien lisäravinteiden tai monivitamiinivalmisteiden kanssa. - Jos Triumeq otetaan tyhjään vatsaan kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita suositellaan otettavaksi 6 tuntia ennen Triumeqin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Rautavalmisteet/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Dolutegraviiri-altistuksessa havaittiin pienenemistä, kun dolutegraviiria otettiin samanaikaisesti näiden ravintolisien kanssa paastotilassa. Kun kalsium- tai rautalisät otettiin samanaikaisesti dolutegraviirin kanssa ravitussa tilassa, altistus muuttui ruuan vaikutuksesta ja oli samakaltainen kuin, jos dolutegraviiria annetaan paastotilassa.
Monivitamiinivalmisteet (kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät) / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroidit</i>		
Prednisoni	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Metformiini/dolutegraviiri	Metformiini ↑ Dolutegraviiri ↔ Kun samanaikaisesti annetaan dolutegraviiria 50 mg kerran vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Kun annetaan samanaikaisesti dolutegraviiria 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Sokeritasapainon hallinnan säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttamista on harkittava, kun dolutegraviirin samanaikainen anto metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiini annoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutegraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks kohta 4.4).
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu, UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa annettaessa yhdessä mäkikuisman kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen



	altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	niin kauan, kuin sitä annetaan samanaikaisesti mäkikuisman kanssa (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
<i>Oraaliset ehkäisyvalmisteet</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja norelgestromiini (NGMN) / dolutegraviiri	Dolutegraviirin vaikutus: EE $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 3 % C <sub>max</sub> $\downarrow$ 1 %  Dolutegraviirin vaikutus: NGMN $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow$ 2 % C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11 %	Dolutegraviirilla ei ollut farmakodynaamista vaikutusta luteinisoivaan hormoniin (LH), follikkeliä stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Oraalisten ehkäisyvalmisteiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä käytetään samanaikaisesti Triumeq-valmisteen kanssa.
<i>Verenpainelääkkeet</i>		
riosiguaatti/abakaviiri	riosiguaatti $\uparrow$  Abakaviiri on CYP1A1-estäjä in vitro. Yhden riosiguaattiannoksen (0,5 mg) samanaikainen annostelu Triumeqia saaville HIV-potilaille johti noin kolminkertaiseen riosiguaatin AUC <sub>(0-∞)</sub> -arvoon, kun sitä verrattiin historiallisiin, terveistä tutkittavista saatuihin AUC <sub>(0-∞)</sub> -arvoihin.	Riosiguaattiannosta voidaan joutua pienentämään. Katso annostelusuositukset riosiguaatin valmisteyhteenvedosta.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava dolutegraviiriin (yksi Triumeqin vaikuttavista aineista, ks. jäljempänä) mahdollisesti liittyvästä hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskistä, ja heidän kanssaan on keskusteltava tehokkaista ehkäisymenetelmistä.

Jos nainen suunnittelee raskautta, hänen kanssaan on keskusteltava Triumeq-hoidon jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.

##### Raskaus

Botswanassa toteutetussa ihmisen raskauksien lopputuloksia koskevassa seurantatutkimuksessa todettiin, että hermostoputken sulkeutumishäiriöiden määrä suurenee hieman. Naisilla, jotka käyttivät raskauden alkaessa dolutegraviiria sisältävää lääkitystä, todettiin 7 tapausta 3 591 synnytyksen aineistossa (0,19 %; 95 % lv 0,09 %; 0,40 %). Naisilla, jotka käyttivät raskauden alkaessa muuta kuin

dolutegraviiria sisältävää lääkitystä, todettiin 21 tapausta 19 361 synnytyksen aineistossa (0,11 %: 95 % lv 0,07 %; 0,17 %).

Yleisessä populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000 elävänä syntynyttä lasta kohti (0,05–0,1 prosenttia). Useimmat hermostoputken kehityshäiriöt tapahtuvat alkionkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (noin 6 viikon kuluessa viimeisistä kuukautisista). Jos Triumeq-hoitoa saavan potilaan raskaus varmistuu ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, potilaan kanssa keskustellaan Triumeq-hoidon jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä ja niitä verrataan retroviruslääkityksen vaihtoon liittyviin hyötyihin ja riskeihin. Keskustelussa on otettava huomioon raskausviikot ja hermostoputken sulkeutumishäiriöiden kehittymisen kannalta kriittinen ajanjakso.

Retroviruslääkkeiden raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) analysoidut tiedot yli 600 naisesta, jotka altistuivat dolutegraviirille raskausaikana, eivät viittaa merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden riskin suurenemiseen. Tiedot eivät kuitenkaan vielä riitä hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskin arviointiin.

Dolutegraviirin lisääntymistoksikologisissa eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen, ei myöskään hermostoputken kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Tiedot yli tuhannesta lapsesta, joiden äidit altistuivat dolutegraviirille raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, eivät viittaa siihen, että sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvan toksisuuden riski olisi suurentunut. Triumeq-valmistetta voidaan käyttää raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella, jos mahdollinen sikiöön kohdistuva riski on perusteltu odotetun hyödyn vuoksi.

Dolutegraviiri läpäisee istukan ihmisillä. HIV-infektion saaneilla raskaana olevilla naisilla sikiön napanuoran dolutegraviiripitoisuuden mediaani oli noin 1,3-kertainen verrattuna äidin perifeeriseen plasmapitoisuuteen.

Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin ei ole riittävästi tietoa.

Lamivudiinin osalta laajat tiedot (yli 5 200 raskautta, tiedot ensimmäiseltä raskauskolmannekselta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Abakaviirin osalta kohtalaisen laajat tiedot (yli 1 200 raskautta, tiedot ensimmäiseltä raskauskolmannekselta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen.

Abakaviiri ja lamivudiini saattavat estää solun DNA:n replikaatiota ja abakaviiri on todettu karsinogeeniseksi eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### *Mitokondrioiden toimintahäiriöt*

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu aiheuttavan *in vitro* ja *in vivo* eriateisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

#### Imetys

Dolutegraviiri erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon (dolutegraviirin rintamaidon ja äidin plasman suhteen mediaanin on osoitettu olevan 0,033). Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin ei ole riittävästi tietoa.

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen

rintamaitoon.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (< 4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

### Hedelmällisyys

Dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeet viittaavat siihen, että dolutegraviirilla, abakaviirilla tai lamivudiinilla ei ole vaikutusta miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Triumeq-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että dolutegraviirihoidon aikana on esiintynyt huimausta. Potilaan kliininen tila ja Triumeq-valmisteen haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyivät dolutegraviirin ja abakaviiri/lamivudiinin käyttöön, olivat pahoinvointi (12 %), unettomuus (7 %), huimaus (6 %) ja päänsärky (6 %).

Monet jäljempänä taulukossa luetelluista haittavaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilailla, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoittumaa (erythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Vaikein haittavaikutus, joka liittyi hoitoon dolutegraviirilla ja abakaviiri/lamivudiinilla ja joka todettiin yksittäisillä potilailla, oli yliherkkyyden reaktio, johon liittyi ihottumaa ja vaikeita vaikutuksia maksaan (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvausta tästä osiosta).

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka liittyvät Triumeq-valmisteen aineosiin ja jotka on todettu kliinisessä tutkimuksessa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ).

Taulukko 2: Taulukkomuotoinen luettelo dolutegraviirin ja abakaviirin/lamivudiinin yhdistelmään liittyvistä haittavaikutuksista: vaiheen IIb–IIIb kliinisistä tutkimuksista tai myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä kokemuksista yhdistettyjen tietojen analyysissä; ja haittavaikutuksista, jotka liittyvät

hoitoon dolutegraviirilla, abakaviirilla ja lamivudiinilla kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun niitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa

<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen:	Neutropenia <sup>1</sup> , anemia <sup>1</sup> , trombosytopenia <sup>1</sup>
Hyvin harvinainen:	puhdas punasoluaplasia <sup>1</sup>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleinen:	yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
Melko harvinainen:	elpyvän immunitetin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Yleinen:	ruokahaluttomuus <sup>1</sup>
Melko harvinainen:	hypertriglyseridemia, hyperglykemia
Hyvin harvinainen:	maitohappoasidoosi <sup>1</sup>
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Hyvin yleinen:	unettomuus
Yleinen:	poikkeavat unet, masennus, ahdistuneisuus <sup>1</sup> , painajaiset, unihäiriö
Melko harvinainen:	itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritys (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia), paniikkikohtaus
Harvinainen:	itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin todettu masennus tai psyykkinen sairaus)
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Yleinen:	heitehuimaus, uneliaisuus, letargia <sup>1</sup>
Hyvin harvinainen:	perifeerinen neuropatia <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup>
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen:	yskä <sup>1</sup> , nenäoireet <sup>1</sup>
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi, ripuli
Yleinen:	oksentelu, ilmavaivat, vatsakipu, ylävatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, ruokatorven refluksitauti, ylävatsavaivat (dyspepsia)
Harvinainen:	Haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleinen:	Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) kohoaminen
Melko harvinainen:	hepatiitti

Harvinainen:	Akuutti maksan vajaatoiminta <sup>1</sup> , kohonnut bilirubiini <sup>2</sup>
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen:	ihottuma, kutina, alopesia <sup>1</sup>
Hyvin harvinainen:	monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme) <sup>1</sup> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>1</sup>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen:	nivelsärky <sup>1</sup> , lihasvaivat <sup>1</sup> (mukaanlukien myalgia <sup>1</sup> )
Harvinainen:	rabdomyolyysi <sup>1</sup>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen:	väsytys
Yleinen:	heikkous, kuume <sup>1</sup> , yleinen huonovointisuus <sup>1</sup>
<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen:	Kreatiinikinaasiarvon (CK) kohoaminen, painonnousu
Harvinainen:	kohonneet amylaasiarvot <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Tämä haittavaikutus todettiin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen dolutegraviirilla, abakaviirilla tai lamivudiinilla, kun niitä käytettiin muiden retroviruslääkkeiden kanssa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen Triumeq-valmisteella. <sup>2</sup> Yhdessä kohonneiden transaminaasiarvojen kanssa.	

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Yliherkkyysoireet*

Sekä abakaviirin että dolutegraviiriin käyttöön liittyy yliherkkyysoireiden riski. Yliherkkyysoireita todettiin enemmän abakaviirin yhteydessä. Näillä lääkevalmisteilla todetuilla yliherkkyysoireilla (kuvattu jäljempänä) on joitakin yhteisiä piirteitä, kuten kuume ja/tai ihottuma, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Sekä abakaviiriin että dolutegraviiriin liittyvien reaktioiden tyypillinen puhkeamisaika oli 10–14 päivää, mutta reaktioita abakaviirille saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Triumeq-hoito täytyy keskeyttää heti, jos yliherkkyysoireita ei voida sulkea pois kliinisin perustein, eikä Triumeq-valmisteen tai minkään muun abakaviiria tai dolutegraviiria sisältävän lääkevalmisteen käyttöä saa koskaan aloittaa uudelleen. Katso lisätietoja kohdasta 4.4 potilaan hoidosta, jos epäillä yliherkkyysoireita Triumeq-valmisteelle.

#### Dolutegraviiriyliherkkyys

Oireita olivat ihottuma, yleisoireet ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöt, kuten vaikeat maksareaktiot.

#### Abakaviiriyliherkkyys

Tämän yliherkkyysoireiden merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet, joita on raportoitu vähintään 10 %:lla yliherkkyysoireiden saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysoireita, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt

myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

<i>Iho</i>	<b>Ihottuma</b> (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
<i>Ruuansulatuskanava</i>	<b>Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu</b> , suun haavaumat
<i>Hengitystiet</i>	<b>Hengenahdistus, yskä</b> , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta
<i>Sekalaiset</i>	<b>Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus</b> , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	<b>Päänsärky</b> , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	<b>Kohonneet maksa-arvot</b> , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	<b>Lihassärky</b> , harvinaisena myölyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiinikinaasiarvot (CK)
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyysoireyhtymään liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviirin aiheuttaman yliherkkyysoireyhtymän jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireyhtymä on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema. Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoiton uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoiton lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyysoireyhtymän oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiria).

#### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Osteonekroosi*

Osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat saaneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkään. Osteonekroosin esiintymistiheyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

## Muutokset laboratorioarvoissa

Seerumin kreatiniiniarvon nousua todettiin dolutegraviirihoidon ensimmäisellä viikolla, ja se pysyi vakaana koko 96 viikon jakson ajan. SINGLE-tutkimuksessa havaittiin keskimääräinen muutos, 12,6 µmol/l, lähtötasosta, kun hoitoa oli jatkettu 96 viikon ajan. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä, koska ne eivät kuvaa glomerulusten suodatusnopeuden muutosta.

Dolutegraviirihoidon aikana on raportoitu myös oireetonta kreatiinikinaasiarvojen (CK) kohoamista lähinnä fyysisen rasituksen yhteydessä.

## Samanaikainen hepatiitti B tai C

Vaiheen III tutkimuksiin sai ottaa mukaan samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavia potilaita, mikäli maksan toimintakokeiden lähtöarvot olivat enintään viisinkertaiset normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuina. Kaiken kaikkiaan turvallisuusprofiili oli samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla ei ollut B- tai C-hepatiittia, joskin ASAT- ja ALAT-arvojen poikkeavuuksia ilmeni enemmän B- ja/tai C-hepatiittia sairastavien alaryhmässä kaikissa hoitoryhmissä.

## Pediatriset potilaat

Triumeq-valmisteen vaikutuksista lapsipotilaisiin ei ole kliinisiä tutkimustietoja. Yksittäisiä komponentteja on tutkittu imeväisillä, lapsilla ja nuorilla.

Dolutegraviirista saatujen tietojen perusteella, kun sitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa imeväisten, lasten ja nuorten hoitoon, ei todettu muita turvallisuusriskejä kuin mitä aikuisilla oli havaittu.

Abakaviirin ja lamivudiinin erillisvalmisteita on tutkittu erikseen ja antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kaksiosaisena nukleosidiperustana pediatrien HIV-potilaiden hoidossa sekä potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkkeitä, että potilailla, jotka olivat saaneet retroviruslääkkeitä (abakaviirin ja lamivudiinin käytöstä alle kolmen kuukauden ikäisille pikkulapsille on saatavilla vähän tietoja). Ei todettu muun tyyppisiä haittavaikutuksia kuin aikuisilla on todettu.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Dolutegraviiriin, abakaviiriin tai lamivudiiniin akuuttiin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai löydöksiä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden ja löydösten lisäksi.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava mahdollisia Myrkytystietokeskuksen ohjeita. Triumeq-valmisteen yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoidoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voidaan käyttää yliannostuksen hoidossa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Ei tiedetä, voidaanko abakaviiri

poistaa peritoneaali- tai hemodialyysillä. Koska dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR13

#### Vaikutusmekanismi

Dolutegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleiinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Abakaviiri ja lamivudiini ovat voimakkaita selektiivisiä HIV-1:n ja HIV-2:n estäjiä. Sekä abakaviiri että lamivudiini metaboloituvat portaittain solunsisäisten kinaasien avulla vaikuttaviksi muodoikseen 5'-trifosfaateiksi (TP), joilla on pidemmät solunsisäiset puoliintumisajat, mahdollistaen annostelun kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Lamivudiini-TP (sytidiinin analogi) ja karboviiri-TP (abakaviirin aktiivinen trifosfaattimuoto, guanosiinin analogi) ovat HIV:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) substraatteja ja kilpailevia estäjiä. Niiden tärkeimmän antiviraalisen vaikutuksen saa kuitenkin aikaan monofosfaattimuodon asettuminen viruksen DNA-ketjuun, mistä on seurauksena ketjun muodostumisen pysähtyminen. Abakaviiri- ja lamivudiinitrifosfaattien affiniteetti isäntäsolun DNA-polymeraaseja kohtaan on huomattavasti vähäisempi.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Antiviraalinen teho in vitro*

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin on osoitettu estävän replikaatiota sekä HIV:n laboratorioskannoissa että kliinisissä isolaateissa useissa eri solutyypeissä, mukaan lukien transformoiduissa T-solulinjoissa, monosyyteistä tai makrofageista peräisin olevissa linjoissa ja aktivoitujen periferisen veren mononukleaarisolujen (peripheral blood mononuclear cells, PMBC) primaariviljelmissä sekä monosyyteissä/makrofageissa. Vaikuttavan aineen pitoisuus, joka tarvittiin vaikuttamaan virusreplikaation 50 %:lla (IC<sub>50</sub> – puolet maksimaalisen virusreplikaation estävästä pitoisuudesta) vaihteli virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

Dolutegraviirin IC<sub>50</sub> erilaisissa laboratorioskannoissa oli PBMC-soluja käytettäessä 0,5 nM ja MT-4-soluja käytettäessä se oli 0,7–2 nM. Vastaavia IC<sub>50</sub>-arvoja saatiin kliinisillä isolaateilla, eikä alatyypin välillä ollut huomattavia eroja. Paneelissa, joka koostui alatyypeihin A, B, C, D, E, F ja G ja ryhmään O kuuluneista 24 HIV-1-isolaatista, IC<sub>50</sub>-arvojen keskiarvo oli 0,2 nM (vaihteluväli 0,02–2,14). Kolmessa HIV-2-isolaatissa IC<sub>50</sub>-arvojen keskiarvo oli 0,18 nM (vaihteluväli 0,09–0,61).

Abakaviirin keskimääräinen IC<sub>50</sub> HIV-1-IIIB- ja HIV-1-HXB2-laboratorioskantoja vastaan oli välillä 1,4–5,8 µM. Lamivudiinin IC<sub>50</sub>-arvojen mediaani tai keskiarvo HIV-1-laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 0,007–2,3 µM. Abakaviirin IC<sub>50</sub>-arvojen keskiarvo HIV-2- (LAV2- ja EHO-) laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 1,57–7,5 µM ja lamivudiinin välillä 0,16–0,51 µM.

Abakaviirin IC<sub>50</sub>-arvot HIV-1-ryhmän M alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,002–1,179 µM, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,022–1,21 µM ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,024–0,49 µM. Lamivudiinin IC<sub>50</sub>-arvot HIV-1:n alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,001–0,170 µM, ryhmän



O alatyyppejä vastaan 0,030–0,160 µM ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,002–0,120 µM perifeerisissä veren mononukleaarisoluisissa.

HIV-1-isolaatit (CRF01\_AE, n = 2; CRF02\_AG, n = 12; ja alatyypin C tai CRF\_AC, n = 13), jotka oli saatu 37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta aiemmin hoitamattomalta potilaalta, olivat herkkiä abakaviirille (IC<sub>50</sub>:n kerrannaismuutokset < 2,5) ja lamivudiinille (IC<sub>50</sub>:n kerrannaismuutokset < 3,0), lukuun ottamatta kahta CRF02\_AG-isolaattia, joille abakaviirin IC<sub>50</sub>-arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O isolaatit potilailta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiviraalista hoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu soluviljelmässä olevan muita kuin alatyypin B isolaatteja ja HIV-2-isolaatteja vastaan antiviraalisesti yhtä tehokas kuin alatyypin B isolaatteja vastaan.

#### *Antiviraalinen teho yhdistettynä muihin viruslääkkeisiin*

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* dolutegraviirin ja muiden retroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: stavudiini, abakaviiri, efavirentsi, nevirapiini, lopinaviiri, amprenaviiri, enfuvirtidi, maraviroki, adefoviiri ja raltegraviiri) eikä ribaviiriinilla ollut havaittavaa vaikutusta dolutegraviirin tehoon.

Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI), didanosiin, emtrisitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviirin, tsalsitabiinin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NNRTI), nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI), amprenaviirin, kanssa.

Lamivudiinin ja muiden retroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosiiini, nevirapiini, tsalsitabiini ja tsidovudiini) ei havaittu antagonistisia vaikutuksia *in vitro*.

#### *Ihmisen seerumin vaikutus*

Sataprosenttisessa ihmisen seerumissa dolutegraviirin tehon kerrannaissiirtymä (fold shift) oli keskimäärin 75-kertainen, minkä seurauksena proteiinin suhteen korjattu IC<sub>90</sub> oli 0,064 mikrog/ml. Plasman proteiineihin sitoutumista selvittävät *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisina pitoisuuksina abakaviiri sitoutuu vain heikosti tai kohtalaisesti (noin 49-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %).

## Resistenssi

#### *Resistenssi in vitro: (dolutegraviiri)*

Resistenssin kehittymistä tutkittiin *in vitro* peräkkäisten siirrostusten (serial passage) avulla. Kun käytettiin HIVIII-laboratoriokantaa 112 vuorokautta kestäneen siirrostuksen aikana, valikoituneet mutaatiot ilmaantuivat hitaasti. Substituutiot todettiin kohdissa S153Y ja F. Nämä mutaatiot eivät valikoituneet potilailla, jotka olivat saaneet dolutegraviirihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. NL432-kantaa käytettäessä mutaatiot E92Q (kerrannaismuutos 3) ja G193E (kerrannaismuutos 3) valikoituivat. Nämä mutaatiot valikoituivat potilailla, joilla oli jo raltegraviiri-resistenssi ja jotka olivat sen jälkeen saaneet dolutegraviiria (luokiteltu sekundaarimutaatioksi dolutegraviirin suhteen).

Myöhemmissä selektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B kliinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyypin C (n = 2) ja A/G (n = 2) isolaateissa integraasin substituutio R263K valikoitui yhdessä isolaatissa ja G118R kahdessa isolaatissa. R263K raportoitiin kahdella potilaalla, joilla oli B- ja C-alatyypin, kliinisessä tutkimusohjelmassa aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneille potilaille, jotka eivät olleet

käyttäneet integraasin estäjiä, mutta sillä ei ollut vaikutusta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. G118R heikentää herkkyyttä dolutegraviirille kohdennetuissa mutanteissa (kerrannaisuutos 10), mutta sitä ei havaittu potilailla, jotka saivat dolutegraviiria vaiheen III tutkimusohjelmassa.

Raltegraviiriin/elvitegraviiriin liittyvät primaarimutaatiot (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ja T66I) eivät yksittäisinä mutaatioina vaikuta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. Kun mutaatiot, jotka on luokiteltu integraasin estäjiin (raltegraviiriin/elvitegraviiriin) liittyviksi sekundaarimutaatioiksi, lisätään primaarimutaatioihin (poislukien Q148) kokeissa, jotka tehdään kohdennetuilla mutanteilla, herkkyyks dolutegraviirille on edelleen muuttumaton tai lähellä villin tyypin tasoa. Q148-mutaatiota kantavien virusten ollessa kyseessä havaitaan, että dolutegraviiriin kerrannaisuutos suurenee sekundaarimutaatioiden määrän kasvaessa. Q148:aan perustuvien mutaatioiden (H/R/K) vaikutus vahvistettiin myös kohdennetuilla mutanteilla tehdyissä *in vitro* -siirrostuskokeissa. NL432-kannalla tehdyissä peräkkäisissä siirrostuksissa (serial passage), jotka aloitettiin kohdennetuilla mutanteilla kohdissa, N155H tai E92Q, ei havaittu enempää resistenssin valikoitumista (kerrannaisuutos muuttumaton, noin 1). Sen sijaan kun siirrostukset aloitettiin mutanteilla, joissa oli Q148H-mutaatio (kerrannaisuutos 1), havaittiin useita erilaisia raltegraviiriin liittyviä sekundaarimutaatioita, joiden seurauksena kerrannaisuutos suureni arvoihin, jotka olivat > 10.

Kliinisesti käyttökelpoista fenotyypistä raja-arvoa (kerrannaisuutos villin tyypin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyypinen resistenssi ennusti hoitotulosta paremmin.

Raltegraviirihoitoa saaneilta potilailta peräisin olevien 705:n raltegraviirille resistentin isolaatin herkkyyks dolutegraviirille analysoitiin. Näistä 705 kliinisestä isolaatista 94 %:ssa dolutegraviiriin kerrannaisuutos on < 10.

#### *Resistenssi in vivo: (dolutegraviiri)*

Aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat dolutegraviiria + kahta NRTI-valmistetta vaiheen IIB ja vaiheen III tutkimuksissa, ei havaittu resistenssin kehittymistä integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille (n = 876, seuranta-aika 48–96 viikkoa).

Potilailla, joiden aiemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi, mutta jotka eivät olleet saaneet integraasiryhmän lääkkeitä (SAILING-tutkimus), integraasin estäjiin liittyviä substituutioita havaittiin neljällä 354:stä dolutegraviiria saaneesta potilaasta (seuranta-aika 48 viikkoa). Dolutegraviiria annettiin yhdessä tutkijan valitseman perushoito-ohjelman (background regimen, BR) kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella oli ainutlaatuinen integraasiin liittyvä substituutio R263K, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 1,93, yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substituutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 0,92, ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aiemmin integraasin estäjiä tai tartuntana integraasille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

#### *Resistenssi in vitro ja in vivo: (abakaviiri ja lamivudiini)*

Abakaviirille resistenttejä HIV-1-isolaatteja on valikoitunut *in vitro* ja *in vivo* ja niihin liittyä tiettyjä genotyypimuutoksia RT-kodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115F).

*In vitro* -abakaviiriin aikana M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja se sai aikaan IC<sub>50</sub>-arvon suurenemisen noin kaksinkertaiseksi, alle abakaviiriin kliinisen raja-arvon, jossa kerrannaisuutos on 4,5. Jatketut siirrostukset nousevissa lääkepitoisuuksissa saivat aikaan kaksois-RT-mutanttien 65R/184V ja 74V/184V tai kolmois-RT-mutanttien 74V/115Y/184V valikoitumisen. Kaksi mutaatiota sai aikaan 7–8-kertaisen muutoksen abakaviiriherkkyydessä. Yli 8-kertaiseen herkkyyksmuutokseen tarvittiin kolmen mutaation yhdistelmä.

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I- tai M184V-aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa. Tätä varianttia syntyy sekä *in vitro* että HIV-1-infektioituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa. M184V-mutanteilla on huomattavasti alentunut herkkyyks lamivudiinille ja vähentynyt virusreplikaatiokyky *in vitro*. M184V:n yhteydessä

on todettu abakaviiri-resistenssin suurenemista suunnilleen kaksinkertaiseksi, mutta se ei saa aikaan kliinistä resistenssiä abakaviirille.

Abakaviirille resistenttien isolaattien herkkyys lamivudiinille saattaa myös olla vähentynyt. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu olevan vähemmän herkkä viruksille, joissa on substituutioita K65R M184V/I-substituution kanssa tai ilman sitä, ja viruksille, joissa on L74V ja M184V/I-substituutio.

Ristiresistenssi dolutegraviirin tai abakaviirin tai lamivudiinin ja muiden ryhmien retroviruslääkkeiden, esim. proteaasin estäjien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien, välillä on epätodennäköistä.

#### Vaikutukset sydänsähkökäyrään

Merkittäviä QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, kun dolutegraviirin annokset ylittivät kliinisen annoksen noin kolminkertaisesti. Samankaltaisia tutkimuksia ei ole tehty abakaviirilla eikä lamivudiinilla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Triumeq-valmisteen teho aiemmin hoitamattomilla HIV-potilailla perustuu usean tutkimuksen tulosten analyysihin. Näihin analyysihin kuului kahden satunnaistetun kansainvälisen vaikuttavalla vertailuvalmisteella tehdyn kaksoissokkotutkimuksen, SINGLE (ING114467) ja SPRING-2 (ING113086), avoimen, kansainvälisen, vertailuvalmisteella tehdyn tutkimuksen, FLAMINGO (ING114915) sekä satunnaistetun, avoimen, aktiivisesti kontrolloidun, non-inferioriteettiin tähtäävän monikeskustutkimuksen ARIA (ING117172) tulokset.

STRIIVING-tutkimus (201147) oli satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, joka tähtäsi non-inferioriteettiin lääkehoitoa vaihtavilla virologisesti vaimennetuilla potilailla, joilla ei oltu dokumentoitu aiempaa resistenssiä missään luokassa,

SINGLE-tutkimuksessa 833 potilasta sai dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina (50 mg kerran vuorokaudessa) yhdessä joko yhdistelmätablettina annetun abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmän kanssa (DTG + ABC/3TC) tai yhdistelmätablettina annetun efavirensi-tenofoviiri-emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (EFV/TDF/FTC). Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 35 vuotta, 16 % oli naisia, 32 % muita kuin valkoihoisia, 7 %:lla oli samanaikainen hepatiitti C ja 4 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset eri hoitoryhmissä. Viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien ominaisuuksien mukaan) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Satunnaistetun hoidon virologiset tulokset SINGLE-tutkimuksessa viikolla 48 (Snapshot-algoritmi)

	48 viikkoa	
	DTG 50 mg + ABC/3TC kerran vuorokaudessa N = 414	EFV/TDF/FTC kerran vuorokaudessa N = 419
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	88 %	81 %
Hoitojen välinen ero*	7,4 % (95 %:n lv: 2,5 %, 12,3 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	6 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	13 %
Syyt		

Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi†	2 %	10 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	5 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	0	< 1 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan		
<b>Plasman virusmäärä lähtötilanteessa (kopiota/ml)</b>	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100 000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>CD4-positiivisia soluja (solua/mm<sup>3</sup>) lähtötilanteessa</b>		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 – < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>Sukupuoli</b>		
Miehiä	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Naisia	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Etninen tausta</b>		
Valkoihoisia	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikkalainen/afrikkalainen perimä/muu	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Ikä (vuotta)</b>		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
<p>* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan.  † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla.  ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta.  § Sisältää syyt, kuten potilaan vetäytyminen tutkimuksesta, seurannasta pois pudonneet, muutto, poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta.  Huom: ABC/3TC = abakaviiri 600 mg, lamivudiini 300 mg Kivexa/Epzicom-nimisenä yhdistelmätablettina (fixed dose combination, FDC)  EFV/TDF/FTC = efavirensi 600 mg, tenofoviirisoproksiili 245 mg, emtricitabiini 200 mg Atripla-nimisenä yhdistelmätablettina.</p>		

Primaarisessa 48 viikon analyysissä dolutegraviiria ja ABC/3TC:tä saaneiden potilaiden hoitohaarassa virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli suurempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa,  $p = 0,003$  ja sama hoitojen välinen ero havaittiin potilaissa, jotka määriteltiin lähtötilanteen HIV-RNA-tason mukaan ( $<$  tai  $>$  100 000 kopiota/ml). Mediaaniaika virologisen vasteen saavuttamiselle oli lyhyempi ABC/3TC + DTG -yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (28 päivää verrattuna 84 päivään,  $p < 0,0001$ ). CD4-positiivisten T-solujen määrän muutoksen korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden oli 267 solua vs. 208 solua/mm<sup>3</sup>, vastaavasti ( $p < 0,001$ ). Sekä virussuppressioon saavuttamiseen kuluva aika että muutos lähtötilanteen analyysihin nähden olivat ennalta määriteltyjä ja kerrannaisuuden suhteen korjattuja. 96 viikon kohdalla vaste oli 80 % vs. 72 %. Ero päätemuuttujassa pysyi tilastollisesti merkitsevänä ( $p = 0,006$ ). Tilastollisesti korkeampi vaste

DTG+ABC/3TC-hoitohaarassa johtui haittavaikutuksista johtuneiden keskeyttämisten suuremmasta määrästä EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa virusmäärästä riippumatta. Hoitojen väliset kokonaiserot viikolla 96 koskivat potilaita lähtötilanteen suuresta tai pienestä virusmäärästä riippumatta. Virologinen vaste säilyi viikon 144 kohdalla SINGLE-tutkimuksen avoimessa vaiheessa, DTG+ABC/3TC-hoitohaara (71 %) oli parempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitohaara (63 %). Hoidollinen ero oli 8,3 % (2,0; 14,6).

SPRING-2-tutkimuksessa 822 potilasta sai sokkoutettuna joko dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina (50 mg kerran vuorokaudessa) tai raltegraviiria (RAL) (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Molempia annettiin joko ABC/3TC -yhdistelmätabletin (noin 40 %) tai TDF/FTC-yhdistelmätabletin (noin 60 %) kanssa, jotka annettiin avoimesti. Lähtötilanteen väestötiedot ja tulokset on esitetty tiivistetysti taulukossa 4. Dolutegraviirin teho ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin raltegraviirin myöskään abakaviiri/lamivudiinia perushoito-ohjelmana (BR) saaneiden hoitohaarassa.

Taulukko 4: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja virologiset tulokset SPRING-2-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	<b>DTG 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411</b>	<b>RAL 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411</b>
<b>Väestötiedot</b>		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	35
Naisia	15 %	14 %
Muita kuin valkoihoisia	16 %	14 %
Hepatiitti B ja/tai C	13 %	11 %
CDC-luokka C	2 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	41 %	40 %
<b>Viikon 48 tehoa koskevat tulokset</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	88 %	85 %
Hoitojen välinen ero*	2,5 % (95 %:n lv: -2,2 %, 7,1 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	8 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	7 %
<b>Syyt</b>		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	2 %	1 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	86 %	87 %
<b>Viikon 96 tehoa koskevat tulokset</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	81 %	76 %
Hoitojen välinen ero*	4,5 % (95 %:n lv: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	74 %	76 %
* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan.		
† Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla.		
‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta.		

§ Sisältää syyt, kuten poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta, seurannasta pois pudonneet ja potilaan vetäytyminen tutkimuksesta.

Huom: DTG = dolutegraviiri, RAL = raltegraviiri.

FLAMINGO-tutkimuksessa, 485 potilasta sai kerran päivässä joko 50 mg dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina tai 800 mg/100 mg darunaviiri/ritonaviiria (DRV/r) yhdistettynä ABC/3TC:hen (noin 33 %) tai TDF/FTC:hen (noin 67 %). Kaikki hoitohaarat olivat avoimia. Tärkeimmät väestötiedot ja tulokset on esitetty tiivistetysti taulukossa 5.

Taulukko 5: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja viikon 48 virologiset tulokset FLAMINGO-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	<b>DTG 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä  N = 242</b>	<b>DRV + RTV 800 mg + 100 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 242</b>
<b>Väestötiedot</b>		
Mediaani-ikä (vuotta)	34	34
Naisia	13 %	17 %
Muita kuin valkoihoisia	28 %	27 %
Hepatiitti B ja/tai C	11 %	8 %
CDC-luokka C	4 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	33 %	33 %
<b>Viikon 48 tehoa koskevat tulokset</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	90 %	83 %
Hoitojen välinen ero*	7,1 % (95 %-n lv: 0,9 %, 13,2 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	6 %	7 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	4 %	10 %
<u>Syyt</u>		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	1 %	4 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	2 %	5 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	90 %	85 %
Mediaaniaika virussuppression saavuttamiseen**	28 vuorokautta	85 vuorokautta
<p>* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan, p = 0,025.  † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla.  ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta.  § Sisältää syyt, kuten potilaan vetäytyminen tutkimuksesta, seurannasta pois putoaminen, poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta.  ** p &lt; 0,001.  Huom: DRV + RTV = darunaviiri + ritonaviiri, DTG = dolutegraviiri.</p>		

Virologinen vaste dolutegraviiri-ryhmässä (80 %) oli parempi kuin DRV/r-ryhmässä (68 %) viikon 96 kohdalla, (korjattu hoitojen välinen ero [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 %:n luottamusväli: [4,7; 20,2]). Vastetaso oli 82 % DTG+ABC/3TC-ryhmässä ja 75 % DRV/r+ABC/3TC-ryhmässä viikon 96 kohdalla.

ARIA -tutkimuksessa (ING117172. Randomisoitu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu, non-inferioriteettiin tähtäävä monikeskustutkimus), 499 HIV-1 tartunnan saanutta antiretrovirushoitoonaiivia aikuista naista satunnaistettiin 1:1 hoitona joko DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg kalvopäällysteisinä tabletteina tai atatsanaviiria 300 mg plus ritonaviiria 100 mg plus tenofoviiridisoproksiilia / emtrisitabiinia 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), kaikki annosteltuna kerran vuorokaudessa.

Taulukko 6: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja viikon 48 virologiset tulokset ARIA -tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Väestötiedot</b>		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	37
Naisia	100 %	100 %
Muita kuin valkoihoisia	54 %	57 %
Hepatiitti B ja/tai C	6 %	9%
CDC-luokka C	4 %	4 %
<b>Viikon 48 tehoa koskevat tulokset</b>		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	82 %	71 %
Hoitojen välinen ero	10.5 (3.1% to 17.8%) [p=0.005].	
Virologisen vasteen epäonnistuminen	6 %	14 %
<u>Syyt</u>		
Analyyssijakson tulos ei alita 50 c/mL raja-arvoa	2 %	6 %
Keskeytetty vaikutuksen puutteen takia	2 %	<1 %
Keskeytetty muista syistä, eikä alita raja-arvoa	3 %	7 %
Ei virologista dataa	12 %	15 %
Keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	4 %	7 %
Keskeytetty muista syistä	6 %	6 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	2 %	2 %
HIV-1 - ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1 DTG/ABC/3TC FDC - abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmä lääke ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atatsanaviiri + ritonaviiri + tenofoviiridisoproksiili/emtrisitabiini yhdistelmä lääke		

STRIIVING-tutkimus (201147) oli 48 viikon satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, joka tähtäsi non-inferioriteettiin potilailla, joilla ei ollut aiempaa hoidon epäonnistumista ja joilla ei oltu dokumentoitu aiempaa resistenssiä missään luokassa. Virologisesti vaimennetut (HIV-1 RNA <50 c/mL) potilaat jaettiin satunnaisesti (1:1) jatkamaan nykyistä antiretrovirushoitoaan (2 NRTI plus joko PI, NNRTI, tai INI) tai vaihtamaan hoitoon ABC/DTG/3TC FDC kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa (varhainen lääkevaihto). Samanaikainen hepatiitti B –infektio oli yksi tutkimuksesta poissulkemisen pääkriteereistä. Potilaat olivat pääasiassa valkoisia (66%) tai mustia (28%) miehiä (87%), Pääasialliset tartuntareitit olivat homoseksuaalinen (73%) tai heteroseksuaalinen (29%) kontakti. HCV –seroposiitivisia potilaita

oli 7%. Mediaaniaika ensimmäisestä antiretrovirushoidosta oli noin 4,5 vuotta.

Taulukko 7: Tulokset satunnaistetusta hoidosta STRIIVING-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

Tutkimuksen tulokset (Plasman HIV-1 RNA <50 c/mL) viikon 24 ja viikon 48 kohdalla – Snapshot Analyysi (ITT-E Populaatiossa)				
	ABC/DTG/3TC C FDC N=275 n (%)	Tämänhetkinen ART N=278 n (%)	Varhainen lääkevaihto ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Myöhäinen lääkevaihto ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Tuloksen Aikapiste	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 48	viikosta 24 viikkoon 48
<b>Virologinen vaste</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Virologinen epäonnistuminen</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
Syyt				
Analyysijakson tulos ei alita raja-arvoa	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Ei virologista dataa</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	4 %	0 %	4 %	2 %
Keskeytetty muista syistä	9 %	10 %	12 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmä lääke; ART = antiretroviraalinen hoito; HIV-1 = ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1; ITT-E = intent-to-treat exposed				

Virologinen vaste (HIV-1 RNA <50 kopiota/mL) ryhmässä ABC/DTG/3TC FDC (85%) oli tilastollisesti vähintään samanveroinen (non-inferior) 24 viikon kohdalla verrattuna ryhmiin, joilla oli tämänhetkinen ART-hoito (88%). Korjattu ero suhteellisena ja 95% lv:llä [ABC / DTG / 3TC vs tämänhetkinen ART] oli 3,4%; 95% lv: [-9,1 ja 2,4]. 24 viikon jälkeen kaikki jäljellä olevat potilaat vaihtoivat ABC / DTG / 3TC FDC -hoitoon (myöhäinen lääkevaihto). Samantasoinen virologinen vaste säilyi sekä varhaisen että myöhäisen lääkevaihdon ryhmissä 48 viikon kohdalla.

De novo resistenssi potilailla, joiden hoito epäonnistui SINGLE-, SPRING-2- ja FLAMINGO-tutkimuksissa

De novo -resistenssiä ei todettu integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille yhdelläkään potilaalla, joka oli saanut dolutegraviiria + abakaviiria/lamivudiinia mainituissa kolmessa tutkimuksessa. Vertailuvalmisteiden osalta tyypillinen resistenssi todettiin TDF/FTC/EFV-yhdistelmälle (SINGLE; kuusi tapausta, joissa havaittiin NNRTI-lääkeaineeseen liittyvä resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi) kahden NRTI-lääkeaineen + raltegraviirin yhdistelmälle (SPRING-2; neljä tapausta, joissa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin raltegraviiriresistenssi), mutta yhtään de novo -resistenssitapausta ei todettu potilailla, jotka saivat kahta NRTI-lääkeaineen + DRV/RTV:n yhdistelmää (FLAMINGO).



## Pediatriset potilaat

Meneillään olevassa vaiheen I/II avoimessa 48 viikon monikeskustutkimuksessa (IMPAACT P1093/ING112578) arvioitiin dolutegraviirin farmakokineettisiä parametrejä, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa yhdistelmähoito-ohjelmien osana HIV-1-infektiota sairastavien  $\geq 4$  viikon –  $< 18$  vuoden ikäisten imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa. Valtaosaa tutkittavista oli hoidettu aiemmin.

Meneillään olevassa, avoimessa, kliinisessä annoshaku- ja monikeskustutkimuksessa IMPAACT P1093 arvioitiin dolutegraviiria yhdessä muiden retroviruslääkevalmisteiden kanssa aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin hoidetuilla, aiemmin integraasin säikeen siirron estäjää (INSTI) saamattomilla HIV-1-infektiota sairastavilla tutkittavilla (ikä 4 viikkoa – 18 vuotta). Tutkittavat stratifioitiin ikäkohortin mukaan: 12 –  $< 18$  vuoden ikäiset tutkittavat otettiin mukaan kohorttiin I ja 6 –  $< 12$  vuoden ikäiset tutkittavat kohorttiin IIA. Suositeltua (painon ja iän mukaan määritettyä) annosta saaneista tutkittavista 67 % (16/24) saavutti kummassakin kohortissa HIV-1-RNA-määrän  $< 50$  kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi).

Satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ARROW) arvioitiin abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa annettuna yhdessä kolmannen retroviruslääkevalmisteen kanssa HIV-1-infektiota sairastavilla aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan annos kerran vuorokaudessa ( $n = 331$ ) ja jotka painoivat vähintään 25 kg, saivat 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia joko erillisinä valmisteina tai kiinteänä yhdistelmävalmisteena. Viikolla 96 HIV-1-RNA-määrä oli  $< 80$  kopiota/ml 69 %:lla tutkittavista, jotka saivat abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa yhdessä kolmannen retroviruslääkevalmisteen kanssa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kalvopäällysteinen Triumeq-tabletti on osoitettu biologisesti samanarvoiseksi erillisenä kalvopäällysteisenä tablettina otetun dolutegraviirin ja abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmätabletin (Fixed dose combination, FDC) (ABC/3TC FDC) kanssa, jotka annetaan erikseen. Tämä osoitettiin terveillä (paastonneilla) tutkittavilla ( $n=66$ ) tehdyssä kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, jossa verrattiin Triumeq-valmistetta 1x50 mg dolutegraviiritablettiin yhdistettynä 1x600 mg abakaviiria ja 1x300 mg lamivudiinia sisältävään yhdistelmätablettiin.

Dispergoituvien tablettien sisältämän abakaviirin ja lamivudiinin suhteellinen biologinen hyötyosuus on vastaava kuin kalvopäällysteisillä tableteilla. Dispergoituvien tablettien sisältämän dolutegraviirin suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 1,7-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin tabletteihin. Dispergoituvia ja kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja ei siis voida vaihtaa suoraan toisiinsa (ks. kohta 4.2).

Seuraavassa kuvataan dolutegraviirin, lamivudiinin ja abakaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia.

### Imeytyminen

Dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini imeytyvät nopeasti suun kautta annettuna. Dolutegraviirin absoluuttista hyötyosuutta ei ole varmistettu. Suun kautta otetun abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus on aikuisilla noin 83 % ja lamivudiinin noin 80–85 %. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa ( $t_{max}$ ) oli dolutegraviirilla noin 2–3 tuntia (tablettina annetun annoksen jälkeen), abakaviirilla 1,5 tuntia ja lamivudiinilla 1,0 tuntia.

Dolutegraviirialtistus oli yleensä samanlainen terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla oli HIV1-infektio. Aikuispotilailla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka käyttivät 50 mg dolutegraviiria

kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa, populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin perustuvat vakaan tilaan farmakokineettiset parametrit (geometrinen keskiarvo [variaatiokerroin, CV, %]) olivat:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\text{max}} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ja  $C_{\text{min}} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . 600 mg abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV)  $C_{\text{max}}$  on 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28 %) ja keskimääräinen (CV)  $AUC_{\infty}$  on 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiinin 300 mg annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan  $C_{\text{max}}$  on 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %) ja keskimääräinen (CV)  $AUC_{24}$  on 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %).

Runsasrasvaisen aterian vaikutusta kalvopäällysteiseen Triumeq-tablettiin arvioitiin tutkittavien alaryhmässä (n = 12) kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annoksen bioekvivalenssitutkimuksessa. Kun kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja annettiin rasvaisen aterian yhteydessä, dolutegraviirin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{\text{max}}$ ) oli 37 % suurempi ja AUC 48 % suurempi kuin paastonneina kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja saaneilla tutkittavilla. Abakaviirin  $C_{\text{max}}$  pieneni 23 % ja AUC pysyi muuttumattomana. Lamivudiinialtistus oli samanlainen ruuan kanssa ja ilman ruokaa. Nämä tulokset osoittavat, että kalvopäällysteiset Triumeq-tabletit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

### Jakautuminen

Dolutegraviirin näennäiseksi jakautumistilavuudeksi (suun kautta annostellun suspensiolääkemuodon jälkeen, Vd/F) arvioidaan 12,5 l. Tutkimuksissa, joissa abakaviiria ja lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset näennäiset jakautumistilavuudet olivat 0,8 ja 1,3 l/kg.

Dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* -tulosten perusteella. Dolutegraviirin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole riippuvainen dolutegraviirin pitoisuudesta. Lääkeaineeseen liittyvän radioaktiivisuuden suhde kokoverestä ja plasmasta mitattuna oli keskimäärin 0,441–0,535, mikä osoitti, että radioaktiivisuuden kiinnittyminen verisolukomponentteihin oli hyvin vähäistä. Dolutegraviirin sitoutumaton fraktio plasmassa suurenee, kun seerumin albumiinipitoisuus on pieni (< 35 g/l), kuten havaitaan potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Plasman proteiineihin sitoutumista selvittävät *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisina pitoisuuksina abakaviiri sitoutuu vain heikosti tai kohtalaisesti (noin 49-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin *in vitro* on vähäistä (< 36 %).

Dolutegraviiria, abakaviiria ja lamivudiinia todetaan aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa).

Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmalla, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (verrattavissa sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa ja suurempi kuin  $IC_{50}$ ). Tutkimusten mukaan abakaviirin AUC likvorissa/AUC plasmassa -suhde on 30–44 %. Kun abakaviiria annetaan 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin  $IC_{50}$ :een, joka on 0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  tai 0,26  $\mu\text{M}$ . Lamivudiinin keskimääräinen likvorin/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Keskushermostoon pääsevistä lamivudiinimäärästä tai pääsyn kliinisestä merkityksestä tehoon ei ole täsmällistä tietoa.

Dolutegraviiria tavataan naisten ja miesten genitaalialueella. AUC-arvot kohdunkaulan ja emättimen eritteessä ja kohdunkaulan ja emättimen kudoksissa olivat 6–10 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana. AUC-arvo oli siemennesteessä 7 % ja peräsuolen kudoksessa 17 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana.

## Biotransformaatio

Dolutegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta (9,7 % kokonaisannoksesta ihmisellä tehdyssä massatasapainotutkimuksessa). Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 53 % erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappeen erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua edelleen suolen luumenissa takaisin lähtöaineeksi. Suun kautta annetusta koko annoksesta 32 % erittyy virtsaan dolutegraviirin etteriglukuronidina (18,9 % koko annoksesta), N-dealkylaatiometaboliittina (3,6 % koko annoksesta) ja metaboliittina, jota muodostuu, kun bentseenirenkaaseen liittynyt hiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Vain noin 2 % otetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä. Tärkeimmät metaboliareitit ihmisellä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronidaatio 5'-karboksyylihapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joita on noin 66 % otetusta annoksesta. Nämä metaboliitit erittyvät virtsaan.

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset yhteisvaikutukset lamivudiinin kanssa ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5–10 %) vuoksi.

## Yhteisvaikutukset

*In vitro* dolutegraviirilla ei ollut suoraa vaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) sytokromi P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 tai UGT2B7 -entsyymeihin tai kuljettajaproteiineihin P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1 (orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 (monilääkeresistenssiproteiini 2) tai MRP4. *In vitro* dolutegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviiriin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja (ks. kohta 4.5).

*In vitro* dolutegraviiri ei ollut ihmisen OATP1B1 -, OATP1B3 - eikä OCT1-kuljettajaproteiinin substraatti.

*In vitro*, abakaviiri ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (muuta kuin CYP1A1 ja CYP3A4 [rajallinen kyky], ks. kohta 4.5) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP ja P-gp tai MATE2-K. Abakaviiriin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

Abakaviiri ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä. *In vitro*, abakaviiri ei ollut OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n, OAT1:n, MATE1:n, MATE2-K:n, MRP2:n tai MRP4:n substraatti ja siksi lääkevalmisteiden, jotka moduloivat näitä kuljettajaproteiineja, ei odoteta vaikuttavan abakaviiriin plasmapitoisuuksiin.

*In vitro*, lamivudiini ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (kuten CYP3A4, CYP2C9 tai CYP2D6) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 tai MATE2-K. Lamivudiinin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

Lamivudiini ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä.

### Eliminaatio

Dolutegraviirin terminaalinen puoliintumisaika on noin 14 tuntia. Suun kautta annetun annoksen jälkeen näennäinen puhdistuma (CL/F) on HIV-potilailla noin 1 litra/tunti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia. Solunsisäisen aktiivisen muodon, karboviiritrifosfaatin (TP), terminaalinen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa on 20,6 tuntia. Toistuvasti annetut 300 mg:n annokset kahdesti vuorokaudessa suun kautta eivät aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloitumista. Abakaviiri metaboloituu ensin maksassa ja metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta on virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina, loppuosa eliminoituu ulosteeseen.

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Potilailla, jotka saavat lamivudiinia 300 mg kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika oli 16–19 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 L/h/kg. Pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että niillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.2).

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Satunnaistetussa annoksenmääritystutkimuksessa, jossa HIV-1-infektiota sairastaville potilaille annettiin pelkkää dolutegraviiria (ING111521), antiviraalinen vaikutus alkoi nopeasti ja oli annoksesta riippuvainen. HIV-1-RNA-määrän lasku oli 11. päivänä keskimäärin 2,5 log<sub>10</sub> (keskiarvo), kun annos oli 50 mg. Tämä antiviraalinen vaste säilyi 3–4 vuorokautta viimeisen annoksen jälkeen 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä.

### Solunsisäinen farmakokinetiikka

Karboviiri-TP:n vakaan tilan solunsisäinen terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli 20,6 tuntia, kun abakaviirin puoliintumisajan plasmassa geometrinen keskiarvo oli 2,6 tuntia. Lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika piteni 16–19 tuntiin, mikä tukee ABC:n ja 3TC:n annostelua kerran vuorokaudessa.

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, abakaviirista ja lamivudiinista.

Dolutegraviiri metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Dolutegraviiria annettiin 50 mg:n kerta-annoksena kahdeksalle tutkittavalle, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja kahdeksalle vastaavalle terveelle aikuiselle. Vaikka dolutegraviirin kokonaispitoisuus plasmassa oli molemmissa ryhmissä samanlainen, sitoutumattoman dolutegraviirin pitoisuus oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä verrokeilla. Annoksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta dolutegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child–Pugh pistemäärä 5-6) ja jotka saivat 600 mg kerta-annoksen. Tulosten mukaan abakaviirin AUC oli 1,89-kertainen [1,32; 2,70] (keskiarvo) ja puoliintumisaika oli 1,58-kertainen [1,22; 2,04] (keskiarvo). Koska abakaviirialtistus vaihtelee huomattavasti potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei voida antaa suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille.

Tiedot potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, osoittavat, että maksan toiminnan heikkenemisellä ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Abakaviirille saadun tiedon perusteella Triumeq-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, lamivudiinista ja abakaviirista.

Muuttumattoman lääkeaineen poistumisella munuaisten kautta on vain vähäinen merkitys dolutegraviirin eliminoitumisessa. Dolutegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavien potilaiden ja vastaavien terveiden tutkittavien välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja. Dolutegraviiria ei ole tutkittu dialyysipotilailla, mutta altistuksessa ei odoteta olevan eroavaisuuksia.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokinetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, on samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali.

Lamivudiinilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että heikentyneestä puhdistumasta johtuen pitoisuudet plasmassa (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö.

Lamivudiinille saadun tiedon perusteella Triumeq-valmistetta ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min.

#### *Iäkkäät potilaat*

Dolutegraviirista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustui HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten potilaiden tietoihin, osoitti, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dolutegraviirialtistukseen.

Dolutegraviirista, abakaviirista ja lamivudiinista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja yli 65-vuotiaista tutkittavista.

#### *Pediatriiset potilaat*

Kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa (IMPAACT P1093/ING112578 ja ODYSSEY/201296) arvioitiin kalvopäällysteisten ja dispergoituvien dolutegraviiritablettien farmakokinetiikkaa  $\geq 4$  viikon - < 18 vuoden ikäisillä imeväisillä, lapsilla ja nuorilla, joilla oli HIV-1-infektio. Dolutegraviirin AUC<sub>0-24h</sub>- ja C<sub>24h</sub>-keskiarvot HIV-1-positiivisilla pediatriisilla tutkittavilla, jotka painoivat vähintään 14 kg, olivat verrattavissa aikuisten arvoihin, kun annostus oli 50 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa. C<sub>max</sub>-keskiarvo oli suurempi pediatriisilla tutkittavilla, mutta suurenemaa ei pidetä kliinisesti merkittävänä, sillä pediatristen ja aikuisten tutkittavien turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset.

Abakaviirin ja lamivudiinin farmakokinetiikasta on saatavilla tietoja lapsilta ja nuorilta, jotka ovat käyttäneet oraaliliuosta ja tabletteja suositeltuna annostuksena. Farmakokineettiset parametrit ovat verrattavissa aikuisten parametreihin. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation perusteella abakaviirin ja lamivudiinin ennustettu altistus ( $AUC_{0-24h}$ ) on yksittäisten lääkeaineiden ennustetulla altistusalueella, kun dispergoituvia Triumeq-tabletteja käytetään suositusannoksina 14 – < 25 kg painavilla lapsilla ja nuorilla.

#### *Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit*

Ei ole viitteitä siitä, että lääkeaineita metaboloivien entsyymien yleiset polymorfismit muuttaisivat dolutegraviirin farmakokinetiikkaa kliinisesti merkittävästi. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta terveiltä tutkittavilta kerätyistä farmakogenomisista näytteistä tehty meta-analyysi osoitti, että kun tutkittavilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi hidas dolutegraviirimetabolia (n = 7), dolutegraviirin puhdistuma pieneni 32 % ja AUC-arvo suureni 46 % verrattuna tutkittaviin, joilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi normaali UGT1A1-entsyymin kautta välittyvä metabolia (n = 41).

#### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että sukupuoli ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Ei ole näyttöä siitä, että dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten sukupuoli vaikuttaa farmakokineettisiin parametreihin.

#### *Etninen tausta*

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että etninen tausta ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Japanilaisille tutkittaville kerta-annoksena suun kautta annettun dolutegraviirin farmakokinetiikka näytti vastaavan länsimaisilla (yhdysovaltalaisilla) tutkittavilla todettuja farmakokineettisiä parametreja. Ei ole näyttöä siitä, että dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten etninen tausta vaikuttaa farmakokineettisiin parametreihin.

#### *Samanaikainen hepatiitti B tai C*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei samanaikainen hepatiitti C -infektio vaikuttanut kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Samanaikaista hepatiitti B:tä sairastavista tutkittavista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksista eläimillä ei ole tietoa lukuun ottamatta negatiivista rotan mikrotumatestiä *in vivo*, jossa tutkittiin abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksia.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Dolutegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkäsoluja, eikä jyrsijän mikrotumatestissä *in vivo*.

Abakaviiri ja lamivudiini eivät olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, ne estävät solujen DNA-replikaatiota *in vitro* nisäkästutkimuksissa, kuten hiiren

lymfoomakokeessa. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä tehdyn *in vivo* rotan mikrotumatestin tulokset olivat negatiiviset.

Lamivudiini ei ole ollut genotoksinen *in vivo* -tutkimuksissa. Abakaviiri saattaa vähäisessä määrin aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo*, kun käytetään suuria koepitoisuuksia.

Dolutedraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa dolutedraviiri ei ollut karsinogeeninen. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa käytettiin suun kautta annosteltua lamivudiinia, ei todettu karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyissä, suun kautta annosteltua abakaviiria koskeneissa karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä urosrottien kilpirauhasessa ja naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaiskudoksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista todettiin suurinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jota ilmeni hiirillä annoksella 110 mg/kg. Systeminen altistus, jolla hiirissä ja rotissa ei todettu vaikutusta, oli 3- ja 7-kertainen verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että ihmiseen kohdistuva karsinogeenisuusriski on pienempi kuin kliininen hyöty.

#### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suurten päivittäisten dolutedraviiriannosten pitkäaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto enintään 38 viikkoa). Dolutedraviirin ensisijainen vaikutus oli gastrointestinaalinen intoleranssi tai ärsytys, jota todettiin sekä rotilla että apinoilla annostasolla, joiden aiheuttama systeminen altistus oli rotilla noin 38-kertainen ja apinoilla 1,5-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella. Koska gastrointestinaalisen intoleranssin katsotaan johtuvan vaikuttavan aineen paikallisesta annostelusta, yksiköt mg/kg tai mg/m<sup>2</sup> ovat sopivia turvallisuuden määrittäjiä tämän toksisuuden osalta. Gastrointestinaalista intoleranssia esiintyi apinoilla, kun annos oli 30-kertainen verrattuna ihmisen vastaavaan mg/kg-annokseen (verrattu 50-kiloiseen ihmiseen) ja 11-kertainen verrattuna ihmisen mg/m<sup>2</sup>-annokseen kliinisellä 50 mg:n kokonaisannoksella vuorokaudessa.

Toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei osoita, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Ihmisellä ei myöskään ole havaittu abakaviirin indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systemiset altistukset olivat 7-21-kertaisia verrattuna ihmisten odotettuihin altistuksiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

#### Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuutta selvittävät tutkimukset osoittavat, että dolutedraviiri, lamivudiini ja abakaviiri läpäisevät istukan.

Kun dolutedraviiria annettiin tiineille rotille suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–17. päivänä, sillä ei ollut emoon eikä yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se

ollut teratogeeninen (50-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella).

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille kaneille suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–18. päivänä, sillä ei ollut yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (0,74-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella). Kaneilla havaittiin emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (heikentynyt ravinnonkulutus, ulosteen-/virtsanerityksen niukkuus/puuttuminen, hidastunut painonnousu) annostasolla 1 000 mg/kg (0,74-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella).

Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta oli viitteitä siitä, että se lisäisi varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen pienillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu rotilla edes hyvin suurilla systeemisillä altistuksilla.

Abakaviiri aiheutti kehittyville alkioille ja sikiöille toksisia vaikutuksia rotilla, mutta ei kaneilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja -epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten kohtuun kuolleiden ja kuolleena syntyneiden poikasten määrän lisääntyminen. Tämän alkio- ja sikiötoksisuuden vuoksi abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehdyt hedelmällisyystutkimukset osoittivat, että dolutegraviirilla, abakaviirilla ja lamivudiinilla ei ole vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K29/32

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti.

#### Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi - osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi

Makrogoli

Talkki

Musta rautaoksidi

Punainen rautaoksidi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta



## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Valkoinen HDPE (high density polyethylene) -purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki ja polyetyleenillä päällystetty induktiokuumenuksella saumattu tiiviste.

Yksi purkki sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaineen.

Kerrannaispakkaus, jossa 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaineen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.2014  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 20.6.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triumeq 5 mg/ 60 mg/ 30 mg dispergoituva tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 60 mg abakaviiria ja 30 mg lamivudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, dispergoituva

Keltainen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, dispergoituva tabletti, joka on kooltaan noin 14 x 7 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”SV WTU”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Triumeq on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoitoon 14 – < 25 kg painaville lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B\*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4.). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B\*5701-alleelia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

*Lapset (14 – < 25 kg:n painoiset)*

Dispergoituvien Triumeq-tablettien suositeltu annos määritetään painon mukaan (ks. taulukko 1).

**Taulukko 1 Dispergoituvien tablettien annossuositus lapsille, jotka painavat 14 – < 25 kg**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Vuorokausiannos</b>	<b>Tablettien määrä</b>
14 – < 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC kerran vuorokaudessa	Viisi
20 – < 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC kerran vuorokaudessa	Kuusi

DTG = dolutegraviiri, ABC = abakaviiri, 3TC = lamivudiini.

*Lapset (jotka painavat vähintään 14 kg), joille annetaan samanaikaisesti vahvoja entsyymi-induktoreja*

Dolutegraviirin suositusannosta on muutettava, jos dispergoituvien Triumeq-tablettien kanssa annetaan samanaikaisesti etraviriinia (ilman tehostettuja proteaasineestäjiä), efavirentsia, nevirapiinia, rifampisiinia, tipranaviiria/ritonaviiria, karbamatsepiinia, fenytoiinia, fenobarbitaalia tai mäkikuismaa (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2 Dispergoituvien tablettien annossuositus 14 – < 25 kg painaville lapsille, joille annetaan samanaikaisesti vahvoja entsyymi-induktoreja**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Vuorokausiannos</b>	<b>Tablettien määrä</b>
14 – < 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC kerran vuorokaudessa  <b>JA</b> Ylimääräinen 25 mg:n dolutegraviiriannos dispergoituvina tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.* <b>TAI</b> Ylimääräinen 40 mg:n dolutegraviiriannos kalvopäällysteisinä tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.*	Viisi  <b>JA</b> Ks. dispergoituvien dolutegraviiritablettien valmisteyhteenveto.  <b>TAI</b> Ks. kalvopäällysteisten dolutegraviiritablettien valmisteyhteenveto.
20 – < 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC kerran vuorokaudessa  <b>JA</b> Ylimääräinen 30 mg:n dolutegraviiriannos dispergoituvina tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.*  <b>TAI</b> Ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiriannos kalvopäällysteisinä tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.*	Kuusi  <b>JA</b> Ks. dispergoituvien dolutegraviiritablettien valmisteyhteenveto.  <b>TAI</b> Ks. kalvopäällysteisten dolutegraviiritablettien valmisteyhteenveto.

\*Näissä tapauksissa lääkärin on perehdyttävä dolutegraviirin erilliseen valmistetietoon.

Erillisiä dolutegraviiri-, abakaviiri- tai lamivudiinivalmisteita on saatavilla, jos jonkin vaikuttavan aineen käytön keskeyttäminen tai annoksen muuttaminen on aiheellista. Näissä tapauksissa lääkärin pitää tutustua näiden lääkevalmisteiden tuotetietoihin.

Erillistä dolutegraviiriannosta (kalvopäällysteisiä tai dispergoituvia tabletteja) voidaan käyttää, jos annoksen muuttaminen on lääkeaineiden yhteisvaikutusten takia aiheellinen (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma, etraviriini [ilman

tehostettuja proteaasin estäjiä], efavirensi, nevirapiini tai tipranaviiri/ritonaviiri (ks. taulukko 2 ja kohta 4.5).

#### *Kalvopäällysteiset tabletit*

Kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja on saatavilla potilaille, jotka painavat vähintään 25 kg. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien sisältämän dolutegraviirin biologinen hyötyosuus ei ole verrattavissa, minkä takia lääkemuotoja ei saa korvata toisillaan suoraan (ks. kohta 5.2).

#### *Unohtunut annos*

Jos potilas unohtaa ottaa Triumeq-annoksen, se on otettava mahdollisimman pian, jos seuraavaan annokseen on aikaa yli 4 tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 4 tuntia, unohtunutta annosta ei pidä ottaa, vaan on vain jatkettava normaalia annostusohjelmaa.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin käytöstä vähintään 65-vuotiailla potilailla on saatavilla vain vähän tietoa. Näyttöä ei ole siitä, että iäkkäiden potilaiden annostuksen pitäisi olla erilainen kuin nuorempien aikuispotilaiden (ks. kohta 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tietoja ei ole saatavilla lamivudiinin käytöstä alle 25 kg painavilla lapsilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tästä syystä Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi nuorille tai lapsille, jotka painavat 14 – < 25 kg ja joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole saatavilla kliinistä tietoa ja sen vuoksi Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella kyseisille potilaille, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5-6), on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Pediatriiset potilaat*

Triumeq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 14 kg painavilla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Niiden perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta

#### Antotapa

Suun kautta.

Triumeq voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Triumeq on dispergoitava juomaveteen. Tabletit on dispergoitava täysin 20 millilitraan juomavettä ennen nielemistä. Tabletteja ei saa pureskella, pilkkoa tai murskata. Lääkeannos on annettava 30 minuutin kuluessa sen valmistamisesta. Jos valmistamisesta on kulunut yli 30 minuuttia, annos on huuhdeltava pois ja on valmistettava uusi annos (ks. kohta 6.6 ja vaihteelliset käyttöohjeet).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapeat terapeuttiset alueet ja jotka ovat orgaanisten kationien kuljettaja (OCT) 2:n substraatteja, mukaan lukien mutta ei rajoittuen fampridiniin (tunnetaan myös nimellä dalfampridini, ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yliherkkyysoireet (ks. myös kohta 4.8)

Sekä abakaviirin että dolutegraviirin käyttöön liittyy yliherkkyysoireiden riski (ks. kohta 4.8). Näillä yliherkkyysoireilla on joitakin yhteisiä piirteitä, kuten kuume ja/tai ihottuma, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Ei ole mahdollista määrittää kliinisesti, johtuuko Triumeq-valmisteseen liittyvä yliherkkyysoire abakaviirista vai dolutegraviirista. Abakaviirin yhteydessä on todettu enemmän yliherkkyysoireita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti. Abakaviirin aiheuttamien yliherkkyysoireiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B\*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviirin aiheuttamia yliherkkyysoireita on raportoitu pienellä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleeliä.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B\*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.

- Triumeq-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B\*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B\*5701-alleeliä ja joilla on ollut epäilty yliherkkyysoire aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana.

- **Triumeq-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B\*5701 alleeliä, jos epäillään yliherkkyysoireita. Viivästys Triumeq-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa välittömään ja hengenvaaralliseen reaktioon. Potilaan kliinistä tilaa mukaan lukien maksan aminotransferaasi- ja bilirubiiniarvoja on seurattava.

- Jos Triumeq-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyysoireiden vuoksi, **hoitoa Triumeq-valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria tai dolutegraviiria ei saa koskaan aloittaa uudelleen.**

- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviirin aiheuttaman yliherkkyysoireiden jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoire on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.

- Epäillyn yliherkkyysoireiden saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Triumeq-tabletit, jotta vältetään abakaviirin ja dolutegraviirin käytön uudelleenaloittaminen.

##### Yliherkkyysoireiden kliininen kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa yliherkkyysoireita on raportoitu < 1 %:lla dolutegraviirilla hoidetuista potilaista, joihin liittyi tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita.

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyysoireita on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (puhkeamisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviirihoidon aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana.**

Lähes kaikissa abakaviirin aiheuttamissa yliherkkyysoireissa ilmenee kuumetta ja/tai ihottumaa. Kohdassa 4.8 (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) on kuvattu yksityiskohtaisesti muita abakaviiriin liittyvien yliherkkyysoireiden yhteydessä todettuja oireita ja merkkejä, mukaan lukien hengitys- ja ruuansulatuskanavan oireita. On tärkeä huomata, että näiden oireiden

perusteella **yliherkkyyksireaktio voidaan diagnosoida väärin hengitystiesairaudeksi (pneumonia, bronkiitti, faryngiitti) tai gastroenteriitiksi**. Yliherkkyyksireaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne **voivat olla henkeä uhkaavia**. Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoito lopetetaan.

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoiton muusta syystä kuin yliherkkyyksireaktion oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoiton uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviirihoiton uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien ja painon kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

### Maksasairaus

Triumeq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilaille, joilla on merkittäviä taustalla olevia maksasairauksia. Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoiton aikana ja heitä on seurattava normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla todetaan merkkejä maksasairaudesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

### Potilaat, joilla on krooninen hepatiitti B tai C

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan liittyvien haittavaikutusten riski on lisääntynyt potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä hepatiitti B:n tai C:n hoitoon, tutustu myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhtevetoihin.

Triumeq sisältää lamivudiinia, joka tehoaa hepatiitti B:hen. Abakaviirilla ja dolutegraviirilla ei ole tällaista vaikutusta. Hepatiitti B:n hoitoa pelkästään lamivudiinilla ei yleensä katsota riittäväksi, koska resistentin hepatiitti B:n kehittymisen riski on suuri. Siksi yleensä tarvitaan lisäksi toinen viruslääke, jos Triumeq-valmistetta annetaan potilaalle, jolla on myös hepatiitti B -infektio. Hoito-ohjeisiin pitää tutustua.

Jos Triumeq-hoito lopetetaan potilaalta, jolla on myös hepatiitti B -virusinfektio, suositellaan, että sekä maksan toimintaa että hepatiitti B-viruksen replikaatiota kuvaavia markkereita seurataan säännöllisesti, koska lamivudiinihoidon lopettaminen voi aiheuttaa hepatiitin äkillisen pahenemisen.

### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoiton aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttama keuhkokuume

(kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmentua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Elpyvän immunitetin oireyhtymään sopivaa biokemiallisten maksa-arvojen kohoamista on havaittu dolutegraviirihoidon alussa joillakin potilailla, joilla oli samanaikaisesti myös hepatiitti B- ja/tai -C-infektio. Maksa-arvojen seuranta suositellaan, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti B- ja/tai -C-infektio. (Ks. Potilaat, joilla on krooninen hepatiitti B tai C aiemmin tässä kohdassa, ks. myös kohta 4.8).

#### Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleosidi- ja nukleotidianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleosidi- ja nukleotidianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin antiretroviraalisen lääkityksen käytöstä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

#### Sydän- ja verisuonitapahtumat

Vaikka abakaviiria koskevien kliinisten tutkimusten ja havainnointitutkimusten tuloksissa on epä johdonmukaisuutta, useat tutkimukset viittaavat suurentuneeseen sydän- ja verisuonitapahtumien (erityisesti sydäninfarktin) riskiin abakaviirihoitoa saaneilla potilailla. Siksi Triumeq-valmistetta potilaalle määrättäessä on ryhdyttävä toimiin kaikkien vaikutettavissa olevien riskitekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

Lisäksi abakaviiria sisältävien hoitojen sijaan on harkittava muita hoitovaihtoehtoja, kun hoidetaan potilaita, joilla sydän- ja verisuonitapahtumien riski on suuri.

#### Osteonekroosi

Osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (joita ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, bisfosfonaatit, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), mutta osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavilla potilailla ja/tai pitkään jatkuneen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

#### Opportunistiset infektiot

Potilaalle on kerrottava, ettei Triumeq tai mikään muu retroviruslääke paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV-infektion liitännäistautien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa valvonnassa.

## Lääkeaineresistenssi

Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on integraasinestäjäresistenssi, sillä tietoa ei ole riittävästi dolutegraviiriannoksen suosittelemiseksi nuorille, lapsille ja imeväisille, joilla on integraasinestäjäresistenssi.

## Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Dolutegraviirin suositusannosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin, karbamatsiiniin, okskarbatsiiniin, fenytoiiniin, fenobarbitaalin, mäkikuisman, etraviriinin (ilman tehostettuja (boosted) proteaasin estäjiä), efavirensin, nevirapiinin, tai tipranaviirin/ritonaviirin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Triumeq-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti moniarvoisia kationeja sisältävien antasidien kanssa. Triumeq-valmiste suositellaan annettavaksi 2 tuntia ennen näiden lääkeaineiden ottamista tai 6 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Jos Triumeq otetaan ruuan yhteydessä, voidaan kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita ottaa samanaikaisesti. Jos Triumeq otetaan tyhjiin vatsaan, kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita suositellaan otettavaksi 6 tuntia ennen Triumeqin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Dolutegraviiri suurentaa metformiinipitoisuuksia. Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun dolutegraviirin anto yhdessä metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan (ks. kohta 4.5). Metformiini eliminoiduu munuaisten kautta, ja siksi on tärkeää tarkkailla munuaistoimintaa, kun metformiinia annetaan dolutegraviirin kanssa. Tämä yhdistelmä voi lisätä maitohappoosidoosin riskiä potilailla, joilla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (3a-tason kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 45–59 ml/min), ja varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita. Metformiiniannoksen pienentämistä tulisi harkita.

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Triumeq-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun dolutegraviiria, abakaviiria, lamivudiinia tai emtrisitabiinia sisältävän lääkevalmisteen kanssa paitsi, jos dolutegraviiriannoksen muuttaminen on lääkeaineiden yhteisvaikutusten takia aiheellinen (ks. kohta 4.5).

## Apuaineet

Triumeq sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Triumeq sisältää dolutegraviiria, abakaviiria ja lamivudiinia ja sen vuoksi kuhunkin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Triumeq-valmisteella. Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin välillä ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

## Muiden lääkeaineiden vaikutus dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin farmakokinetiikkaan

Dolutegraviiri eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla uridiinidifosfaattiglukuronosyyli transferaasi (UGT)1A1-entsyymin välityksellä. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, CYP3A4:n, P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti, joten Triumeq-valmisteen anto samanaikaisesti muiden UGT1A1:tä, UGT1A3:a, UGT1A9:ää, CYP3A4:ää ja/tai P-gp:tä estävien lääkeaineiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa.



Näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien toimintaa indusoivat lääkeaineet saattavat pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeuttista tehoa (ks. taulukko 3).

Tietyt mahalaukun happamuutta vähentävät lääkeaineet heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 3).

Abakaviiri metaboloituu UGT (UGT2B7) -entsyymien ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoiden (esim. rifampisiini, karbamatsipiini ja fenytoiini) tai estävien (esim. valproiinihappo) lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta.

Lamivudiini erittyy munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittävät OCT2 ja MATE1 ja MATE2-K (multidrug and toxin extrusion transporter) -kuljettajaproteiinit. Trimetopriimin (näiden kuljettajaproteiinien estäjä) on osoitettu suurentavan lamivudiinin pitoisuuksia plasmassa, mutta tämä suureneminen ei ollut kliinisesti merkittävää (ks. taulukko 3). Dolutegraviiri on OCT2:n ja MATE1:n estäjä, mutta lamivudiinin pitoisuudet olivat poikittaisessa tutkimusanalyysissä samanlaisia riippumatta siitä, käytettiinkö samanaikaisesti dolutegraviiria vai ei, mikä viittaa siihen, että dolutegraviiri ei vaikuta lamivudiinialtistukseen *in vivo*. Lamivudiini on myös maksan OCT1 -kuljettajaproteiinin substraatti. Koska maksan kautta tapahtuvalla eliminaatiolla on vain vähäinen merkitys lamivudiinin puhdistumassa, OCT1-kuljettajaproteiinin eston aiheuttamat yhteisvaikutukset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä.

Vaikka abakaviiri ja lamivudiini ovat BCRP:n ja P-gp:n substraatteja *in vitro*, ottaen huomioon abakaviirin ja lamivudiinin suuret absoluuttiset hyötyosuudet (ks. kohta 5.2), näiden kuljettajaproteiinien estäjät eivät todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi abakaviirin tai lamivudiinin pitoisuuksiin.

#### Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

*In vivo* dolutegraviirilla ei ollut vaikutusta midatsolaamiin, joka on CYP3A4:n koetinsubstraatti. *In vitro* ja/tai *in vivo* tietojen perusteella dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat jonkin merkittävän entsyymien tai kuljettajaproteiinin kuten CYP 3A4, CYP 2C9 ja P-gp substraatteja (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

*In vitro* dolutegraviiri esti munuaisten OCT2- ja MATE1 -kuljettajaproteiinien toimintaa. Potilaiden kreatiniinipuhdistuman (erittynyt osuus on riippuvainen OCT2- ja MATE-1-proteiinivälitteisestä kuljetuksesta) havaittiin pienentyneen 10–14 % *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa suurentaa *in vivo* sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OCT2- ja/tai MATE-1-proteiineista (esim. fampridiini [tunnetaan myös nimellä dalfampridiini], metformiini) (ks. taulukko 3).

*In vitro* dolutegraviiri esti munuaisten orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT)1 ja OAT3 toimintaa. Koska OAT-substraatin, tenofoviirin, farmakokinetiikka ei muuttunut *in vivo*, OAT1:n inhiboituminen on epätodennäköistä *in vivo*. OAT3-kuljetinproteiinin estoa ei ole tutkittu *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa lisätä sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OAT3-kuljettajaproteiinista.

*In vitro* abakaviirin on osoitettu voivan estää sytokromi CYP1A1:n toimintaa ja että sen kyky estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa on rajallinen. Abakaviiri oli MATE1:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Lamivudiini oli OCT1:n ja OCT2:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Taulukossa 3 on lueteltu varmistetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset valikoitujen retroviruslääkkeiden ja muiden kuin antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

### Yhteisvaikutustaulukko

Dolutegraviirin, abakaviirin, lamivudiinin ja muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 3 (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C<sub>max</sub>”, pitoisuus annosvälin lopussa ”C<sub>τ</sub>”). Taulukkoa ei pidä tulkita kaiken kattavaksi, mutta se kuvaa tutkittuja luokkia.

Taulukko 3: Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<b>Antiretroviraaliset lääkkeet</b>		
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etraviriini ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä pienensi dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava potilaille, jotka käyttävät etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä.  <b>Lapset, jotka painavat 14 – &lt; 25 kg:</b> Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Lopinaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Darunaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.

Efavirentsi/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirentsi ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti efavirentsin kanssa.  <b>Lapset, jotka painavat 14 – &lt; 25 kg:</b> Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Nevirapiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu. Induktion vuoksi on odotettavissa vastaava altistuksen pieneneminen kuin efavirentsin yhteydessä.)	Samanaikainen anto nevirapiinin kanssa saattaa pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa entsyymi-induktion vuoksi eikä sitä ole tutkittu. Nevirapiinin vaikutus dolutegraviirialtistukseen on todennäköisesti vastaava tai pienempi kuin efavirentsillä. Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti nevirapiinin kanssa.  <b>Lapset, jotka painavat 14 – &lt; 25 kg:</b> Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Tenofoviiri  Emtrisitabiini, didanosiiini, stavudiini, tsidovudiini.	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofoviiri ↔  Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun Triumeq-valmistetta käytetään yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa.  Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdistelmänä emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa, koska sekä lamivudiini (jota Triumeq sisältää) ja emtrisitabiini ovat sytidiinianalogeja (eli on olemassa solunsisäisten yhteisvaikutusten riski, (ks. kohta 4.4)).

<i>Proteaasin estäjät (PI, Protease Inhibitor)</i>		
Atatsanaviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atatsanaviiri ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Atatsanaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Tipranaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  Tipranaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin suositusannosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti tipranaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa.  <b>Lapset, jotka painavat 14 – &lt; 25 kg:</b> Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Fosamprenaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  Fosamprenaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Fosamprenaviiri/ritonaviiri -yhdistelmä pienentää dolutegraviirin pitoisuuksia, mutta rajoitetun tiedon mukaan yhdistelmä ei vähentänyt dolutegraviirin tehoa vaiheen III tutkimuksissa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / abakaviiri	Abakaviiri AUC ↓ 32 %	

Darunaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>Muut viruslääkkeet</b>		
Daklatasviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daklatasviiri ↔	Daklatasviiri ei kliinisesti merkittävästi muuttanut dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviiri ei muuttanut daklatasviirin pitoisuutta plasmassa. Annosmuutos ei ole tarpeen.
<b>Infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet</b>		
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / abakaviiri  Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / lamivudiini (160 mg / 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vrk ajan / 300 mg:n kerta-annos)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Lamivudiini: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  Trimetopriimi: AUC ↔  Sulfametoksatsoli: AUC ↔  (orgaanisten kationien kuljetuksen esto)	Triumeq-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifampisiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin annosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiin kanssa.  <b>Lapset, jotka painavat 14 – &lt; 25 kg:</b> Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Rifabutiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>Epilepsialääkkeet</b>		
Karbamatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 %	Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava, kun sitä annetaan yhdessä karbamatsepiinin kanssa.

	$C_{\max}$ ↓ 33 % $C_{\tau}$ ↓ 73 %	<b>Lapset, jotka painavat 14 – &lt; 25 kg:</b> Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Fenobarbitaali/dolutedraviiri Fenytioini/dolutedraviiri Okskarbatsepiini/dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ (Ei tutkittu; UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	Dolutedraviirin suositeltua annosta on muutettava, kun sitä annetaan yhdessä metaboliaan vaikuttavien indusoriaineiden kanssa.  <b>Lapset, jotka painavat 14 – &lt; 25 kg:</b> Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
<b>Antihistamiinit (histamiinin H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat)</b>		
Ranitidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Simetidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>Solunsalpaajat</b>		
Kladribiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota <i>in vitro</i> , mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Osa kliinisistä havainnoista viittaa myös mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	Triumeq-valmisteen ja kladribiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<b>Opioidit</b>		
Metadoni/abakaviiri (40–90 mg kerran vuorokaudessa 14 vrk ajan / 600 mg:n kerta-annos, sitten 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vrk ajan)	Abakaviiri: AUC ↔ $C_{\max}$ ↓ 35 %  Metadoni: CL/F ↑ 22 %	Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa, mutta joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
<b>Retinoidit</b>		

Retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Yhteisvaikutukset mahdollisia alkoholidehydrogenaasin välityksellä toimivan yhteisen eliminaatioreitin vuoksi (abakaviirikomponentti).	Ei riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseen.
<b>Muut</b>		
<i>Alkoholi</i>		
Etanoli/dolutedraviiri Etanoli/lamivudiini  Etanoli/abakaviiri (kerta-annos 0,7 g/kg / 600 mg:n kerta-annos)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu (alkoholidehydrogenaasin esto)  Abakaviiri: AUC ↑ 41 % Etanoli: AUC ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Sorbitoli</i>		
Sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiini-oraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Triumeq-valmisteen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.
<i>Kaliumkanavan salpaajat</i>		
Fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini)/Dolutedraviiri	Fampridiini ↑	Samanaikainen käyttö dolutedraviirin kanssa voi aiheuttaa kouristuskohtauksia johtuen OCT2-kuljettajien estosta aiheutuvasta plasman fampridiinipitoisuuden suurenemisesta; samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Fampridiinin samanaikainen käyttö Triumeqin kanssa on vasta-aiheista (kts. kohta 4.3).
<i>Antasidit ja ravintolisät</i>		
Magnesiumia/ alumiinia sisältävät antasidit / dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit on otettava selvästi eri aikaan kuin Triumeq (vähintään 2 tuntia Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen).
Kalsiumvalmisteet/ dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 39 %	- Ruuan yhteydessä Triumeq voidaan ottaa samanaikaisesti kalsiumia, rautaa

	$C_{\max}$ ↓ 37 % $C_{24}$ ↓ 39 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	tai magnesiumia sisältävien lisäravinteiden tai monivitamiinivalmisteiden kanssa. - Jos Triumeq otetaan tyhjään vatsaan, kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita suositellaan otettavaksi 6 tuntia ennen Triumeqin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Rautavalmisteet/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % $C_{\max}$ ↓ 57 % $C_{24}$ ↓ 56 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Dolutegraviirialtistuksessa havaittiin pienenemistä, kun dolutegraviiria otettiin samanaikaisesti näiden ravintolisien kanssa paastotilassa. Kun kalsium- tai rautalisät otettiin samanaikaisesti dolutegraviirin kanssa ravitussa tilassa, altistus muuttui ruuan vaikutuksesta ja oli samakaltainen kuin, jos dolutegraviiria annetaan paastotilassa.
Monivitamiinivalmisteet (kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät) / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % $C_{\max}$ ↓ 35 % $C_{24}$ ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroidit</i>		
Prednisoni	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % $C_{\max}$ ↑ 6 % $C\tau$ ↑ 17 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Metformiini/dolutegraviiri	Metformiini ↑ Dolutegraviiri ↔ Kun samanaikaisesti annetaan dolutegraviiria 50 mg kerran vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 79 % $C_{\max}$ ↑ 66 % Kun annetaan samanaikaisesti dolutegraviiria 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 145 % $C_{\max}$ ↑ 111 %	Sokeritasapainon hallinnan säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttamista on harkittava, kun dolutegraviirin samanaikainen anto metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiini annoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutegraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks. kohta 4.4).
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu, UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on	Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava annettaessa yhdessä mäkikuisman kanssa.  <b>Lapset, jotka painavat 14 – &lt; 25 kg:</b> Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).



	havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	
<i>Oraaliset ehkäisyvalmisteet</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja norelgestromiini (NGMN) / dolutegraviiri	Dolutegraviirin vaikutus: EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Dolutegraviirin vaikutus: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegraviirilla ei ollut farmakodynaamista vaikutusta luteinisoivaan hormoniin (LH), follikkeliä stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Oraalisten ehkäisyvalmisteiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä käytetään samanaikaisesti Triumeq-valmisteiden kanssa.
<i>Verenpainelääkkeet</i>		
riosiguaatti/abakaviiri	riosiguaatti ↑  Abakaviiri on CYP1A1-estäjä in vitro. Yhden riosiguaattiannoksen (0,5 mg) samanaikainen annostelu Triumeqia saaville HIV-potilaille johti noin kolminkertaiseen riosiguaatin AUC <sub>(0-∞)</sub> -arvoon, kun sitä verrattiin historiallisiin, terveistä tutkittavista saatuihin AUC <sub>(0-∞)</sub> -arvoihin.	Riosiguaattiannosta voidaan joutua pienentämään. Katso annostelusuositukset riosiguaatin valmisteyhteenvedosta.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava dolutegraviiriin (yksi Triumeqin vaikuttavista aineista, ks. jäljempänä) mahdollisesti liittyvästä hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskistä, ja heidän kanssaan on keskusteltava tehokkaista ehkäisymenetelmistä.

Jos nainen suunnittelee raskautta, hänen kanssaan on keskusteltava Triumeq-hoidon jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.

##### Raskaus

Botswanassa toteutetussa ihmisen raskauksien lopputuloksia koskevassa seurantatutkimuksessa todettiin, että hermostoputken sulkeutumishäiriöiden määrä suurenee hieman. Naisilla, jotka käyttivät raskauden alkaessa dolutegraviiria sisältävää lääkitystä, todettiin 7 tapausta 3 591 synnytyksen aineistossa (0,19 %; 95 % lv 0,09 %; 0,40 %). Naisilla, jotka käyttivät raskauden alkaessa muuta kuin dolutegraviiria sisältävää lääkitystä, todettiin 21 tapausta 19 361 synnytyksen aineistossa (0,11 %; 95 % lv 0,07 %; 0,17 %).

Yleisessä populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000 elävänä syntyneestä lasta kohti (0,05–0,1 prosenttia). Useimmat hermostoputken kehityshäiriöt tapahtuvat alkionkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (noin 6 viikon kuluessa viimeisistä kuukautisista). Jos Triumeq-hoitoa saavan potilaan raskaus varmistuu ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, potilaan kanssa keskustellaan Triumeq-hoidon jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä ja niitä verrataan retroviruslääkityksen vaihtoon liittyviin hyötyihin ja riskeihin. Keskustelussa on otettava huomioon raskausviikot ja hermostoputken sulkeutumishäiriöiden kehittymisen kannalta kriittinen ajanjakso.

Retroviruslääkkeiden raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) analysoidut tiedot yli 600 naisesta, jotka altistuivat dolutegraviirille raskausaikana, eivät viittaa merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden riskin suurenemiseen. Tiedot eivät kuitenkaan vielä riitä hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskin arviointiin.

Dolutegraviirin lisääntymistoksikologisissa eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen, ei myöskään hermostoputken kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Tiedot yli tuhannesta lapsesta, joiden äidit altistuivat dolutegraviirille raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, eivät viittaa siihen, että sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvan toksisuuden riski olisi suurentunut. Triumeq-valmistetta voidaan käyttää raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella, jos mahdollinen sikiöön kohdistuva riski on perusteltu odotetun hyödyn vuoksi.

Dolutegraviiri läpäisee istukan ihmisillä. HIV-infektion saaneilla raskaana olevilla naisilla sikiön napanuoran dolutegraviiripitoisuuden mediaani oli noin 1,3-kertainen verrattuna äidin perifeeriseen plasmapitoisuuteen.

Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin ei ole riittävästi tietoa.

Lamivudiinin osalta laajat tiedot (yli 5 200 raskautta, tiedot ensimmäiseltä raskauskolmannekselta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Abakaviirin osalta kohtalaisen laajat tiedot (yli 1 200 raskautta, tiedot ensimmäiseltä raskauskolmannekselta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen.

Abakaviiri ja lamivudiini saattavat estää solun DNA:n replikaatiota ja abakaviiri on todettu karsinogeeniseksi eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### *Mitokondrioiden toimintahäiriöt*

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu aiheuttavan *in vitro* ja *in vivo* eriateisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

#### Imetys

Dolutegraviiri erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon (dolutegraviirin rintamaidon ja äidin plasman suhteen mediaanin on osoitettu olevan 0,033). Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin ei ole riittävästi tietoa.

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen rintamaitoon.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (< 4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetty pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille

vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

### Hedelmällisyys

Dolutedraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeet viittaavat siihen, että dolutedraviirilla, abakaviirilla tai lamivudiinilla ei ole vaikutusta miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Triumeq-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että dolutedraviirihoidon aikana on esiintynyt huimausta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyivät dolutedraviirin ja abakaviiri/lamivudiinin käyttöön, olivat pahoinvointi (12 %), unettomuus (7 %), huimaus (6 %) ja päänsärky (6 %).

Monet jäljempänä taulukossa luetelluista haittavaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilailla, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoitumaa (erythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Vaikein haittavaikutus, joka liittyi hoitoon dolutedraviirilla ja abakaviiri/lamivudiinilla ja joka todettiin yksittäisillä potilailla, oli yliherkkyysreaktio, johon liittyi ihottumaa ja vaikeita vaikutuksia maksaan (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvausta tästä osiosta).

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka liittyvät Triumeq-valmisteen aineosiin ja jotka on todettu kliinisessä tutkimuksessa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, on lueteltu taulukossa 4 elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

Taulukko 4: Taulukkomuotoinen luettelo dolutedraviirin ja abakaviirin/lamivudiinin yhdistelmään liittyvistä haittavaikutuksista: vaiheen IIb–IIIb kliinisistä tutkimuksista tai myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä kokemuksista yhdistettyjen tietojen analyysissä; ja haittavaikutuksista, jotka liittyivät hoitoon dolutedraviirilla, abakaviirilla ja lamivudiinilla kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun niitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa

<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen:	Neutropenia <sup>1</sup> , anemia <sup>1</sup> , trombosytopenia <sup>1</sup>
Hyvin harvinainen:	puhdas punasoluaplasia <sup>1</sup>

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleinen:	yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
Melko harvinainen:	elpyvän immunitetin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
Yleinen:	ruokahaluttomuus <sup>1</sup>
Melko harvinainen:	hypertriglyseridemia, hyperglykemia
Hyvin harvinainen:	maitohappoasidoosi <sup>1</sup>
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Hyvin yleinen:	unettomuus
Yleinen:	poikkeavat unet, masennus, ahdistuneisuus <sup>1</sup> , painajaiset, unihäiriö
Melko harvinainen:	itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritys (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia), paniikkikohtaus
Harvinainen:	itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin todettu masennus tai psyykkinen sairaus)
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Yleinen:	heitehuimaus, uneliaisuus, letargia <sup>1</sup>
Hyvin harvinainen:	perifeerinen neuropatia <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup>
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen:	yskä <sup>1</sup> , nenäoireet <sup>1</sup>
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi, ripuli
Yleinen:	oksentelu, ilmavaivat, vatsakipu, ylävatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, ruokatorven refluksitauti, ylävatsavaivat (dyspepsia)
Harvinainen:	Haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleinen:	Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) kohoaminen
Melko harvinainen:	hepatiitti
Harvinainen:	Akuutti maksan vajaatoiminta <sup>1</sup> , kohonnut bilirubiini <sup>2</sup>
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Yleinen:	ihottuma, kutina, alopesia <sup>1</sup>
Hyvin harvinainen:	monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme) <sup>1</sup> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>1</sup>

<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen:	nivelsärky <sup>1</sup> , lihasvaivat <sup>1</sup> (mukaan lukien myalgia <sup>1</sup> )
Harvinainen:	rabdomyolyysi <sup>1</sup>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen:	väsymys
Yleinen:	heikkous, kuume <sup>1</sup> , yleinen huonovointisuus <sup>1</sup>
<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen:	Kreatiinikinaasiarvon (CK) kohoaminen, painonnousu
Harvinainen:	kohonneet amylaasiarvot <sup>1</sup>
<p><sup>1</sup>Tämä haittavaikutus todettiin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen dolutegraviirilla, abakaviirilla tai lamivudiinilla, kun niitä käytettiin muiden retroviruslääkkeiden kanssa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen Triumeq-valmisteella.</p> <p><sup>2</sup>Yhdessä kohonneiden transaminaasiarvojen kanssa.</p>	

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Yliherkkyysoireet*

Sekä abakaviirin että dolutegraviirin käyttöön liittyy yliherkkyysoireiden riski. Yliherkkyysoireita todettiin enemmän abakaviirin yhteydessä. Näillä lääkevalmisteilla todetuilla yliherkkyysoireilla (kuvattu jäljempänä) on joitakin yhteisiä piirteitä, kuten kuume ja/tai ihottuma, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Sekä abakaviiriin että dolutegraviiriin liittyvien reaktioiden tyypillinen puhkeamisaika oli 10–14 päivää, mutta reaktioita abakaviirille saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Triumeq-hoito täytyy keskeyttää heti, jos yliherkkyysoireita ei voida sulkea pois kliinisin perustein, eikä Triumeq-valmisteen tai minkään muun abakaviiria tai dolutegraviiria sisältävän lääkevalmisteen käyttöä saa koskaan aloittaa uudelleen. Katso lisätietoja kohdasta 4.4 potilaan hoidosta, jos epäillään yliherkkyysoireita Triumeq-valmisteele.

##### Dolutegraviiriyliherkkyys

Oireita olivat ihottuma, yleisoireet ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöt, kuten vaikeat maksareaktiot.

##### Abakaviiriyliherkkyys

Tämän yliherkkyysoireiden reaktion merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet, joita on raportoitu vähintään 10 %:lla yliherkkyysoireiden saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysoireiden reaktio, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

**Iho** **Ihottuma** (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)

**Ruuansulatuskanava** **Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu**, suun haavaumat

<i>Hengitystiet</i>	<b>Hengenahdistus, yskä</b> , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta
<i>Sekalaiset</i>	<b>Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus</b> , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	<b>Päänsärky</b> , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	<b>Kohonneet maksa-arvot</b> , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	<b>Lihassärky</b> , harvinaisena myölyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiinikinaasiarvot (CK)
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyyksireaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviirin aiheuttaman yliherkkyyksireaktion jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyksireaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema. Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoiton uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoiton lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyyksireaktion oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiria).

#### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Osteonekroosi*

Osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat saaneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkään. Osteonekroosin esiintymistiheyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Muutokset laboratorioarvoissa

Seerumin kreatiniiniarvon nousua todettiin dolutegraviirihoiton ensimmäisellä viikolla, ja se pysyi vakaana koko 96 viikon jakson ajan. SINGLE-tutkimuksessa havaittiin keskimääräinen muutos, 12,6 µmol/l, lähtötasosta, kun hoitoa oli jatkettu 96 viikon ajan. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä, koska ne eivät kuvaa glomerulusten suodatusnopeuden muutosta.

Dolutegraviirihoiton aikana on raportoitu myös oireetonta kreatiinikinaasiarvojen (CK) kohoamista lähinnä fyysisen rasituksen yhteydessä.

## Samanaikainen hepatiitti B tai C

Vaiheen III tutkimuksiin sai ottaa mukaan samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavia potilaita, mikäli maksan toimintakokeiden lähtöarvot olivat enintään viisinkertaiset normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuina. Kaiken kaikkiaan turvallisuusprofiili oli samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla ei ollut B- tai C-hepatiittia, joskin ASAT- ja ALAT-arvojen poikkeavuuksia ilmeni enemmän B- ja/tai C-hepatiittia sairastavien alaryhmässä kaikissa hoitoryhmissä.

## Pediatriset potilaat

Triumeq-valmisteen vaikutuksista lapsipotilaisiin ei ole kliinisiä tutkimustietoja. Yksittäisiä komponentteja on tutkittu imeväisillä, lapsilla ja nuorilla.

Dolutegraviirista saatujen tietojen perusteella, kun sitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa imeväisten, lasten ja nuorten hoitoon, ei todettu muita turvallisuusriskejä kuin aikuisilla oli havaittu.

Abakaviirin ja lamivudiinin erillisvalmisteita on tutkittu erikseen ja antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kaksiosaisena nukleosidiperustana pediatristen HIV-potilaiden hoidossa sekä potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkkeitä, että potilailla, jotka olivat saaneet retroviruslääkkeitä (abakaviirin ja lamivudiinin käytöstä alle kolmen kuukauden ikäisille pikkulapsille on saatavilla vähän tietoa). Ei todettu muun tyyppisiä haittavaikutuksia kuin aikuisilla on todettu.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin akuuttiin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai löydöksiä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden ja löydösten lisäksi.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava mahdollisia Myrkytystietokeskuksen ohjeita. Triumeq-valmisteen yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoitoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voidaan käyttää yliannostuksen hoidossa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Ei tiedetä, voidaanko abakaviiri poistaa peritoneaali- tai hemodialyysillä. Koska dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR13

## Vaikutusmekanismi

Dolutegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Abakaviiri ja lamivudiini ovat voimakkaita selektiivisiä HIV-1:n ja HIV-2:n estäjiä. Sekä abakaviiri että lamivudiini metaboloituvat portaittain solunsisäisten kinaasien avulla vaikuttaviksi muodoikseen 5'-trifosfaateiksi (TP), joilla on pidemmät solunsisäiset puoliintumisajat, mahdollistaen annostelun kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Lamivudiini-TP (sytidiinin analogi) ja karboviiri-TP (abakaviirin aktiivinen trifosfaattimuoto, guanosiinin analogi) ovat HIV:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) substraatteja ja kilpailevia estäjiä. Niiden tärkeimmän antiviraalisen vaikutuksen saa kuitenkin aikaan monofosfaattimuodon asettuminen viruksen DNA-ketjuun, mistä on seurauksena ketjun muodostumisen pysähtyminen. Abakaviiri- ja lamivudiinitrifosfaattien affiniteetti isäntäsolun DNA-polymeraaseja kohtaan on huomattavasti vähäisempi.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### *Antiviraalinen teho in vitro*

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin on osoitettu estävän replikaatiota sekä HIV:n laboratorioskannoissa että kliinisissä isolaateissa useissa eri solutyypeissä, mukaan lukien transformoiduissa T-solulinjoissa, monosyyteistä tai makrofageista peräisin olevissa linjoissa ja aktivoitujen perifeerisen veren mononukleaarisolujen (peripheral blood mononuclear cells, PMBC) primaariviljelmissä sekä monosyyteissä/makrofageissa. Vaikuttavan aineen pitoisuus, joka tarvittiin vaikuttamaan virusreplikaation 50 %:lla (IC<sub>50</sub> – puolet maksimaalisen virusreplikaation estävästä pitoisuudesta) vaihteli virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

Dolutegraviirin IC<sub>50</sub> erilaisissa laboratorioskannoissa oli PBMC-soluja käytettäessä 0,5 nM ja MT-4-soluja käytettäessä se oli 0,7–2 nM. Vastaavia IC<sub>50</sub>-arvoja saatiin kliinisillä isolaateilla, eikä alatyypien välillä ollut huomattavia eroja. Paneelissa, joka koostui alatyypeihin A, B, C, D, E, F ja G ja ryhmään O kuuluneista 24 HIV-1-isolaatista, IC<sub>50</sub>-arvojen keskiarvo oli 0,2 nM (vaihteluväli 0,02–2,14). Kolmessa HIV-2-isolaatissa IC<sub>50</sub>-arvojen keskiarvo oli 0,18 nM (vaihteluväli 0,09–0,61).

Abakaviirin keskimääräinen IC<sub>50</sub> HIV-1-IIIB- ja HIV-1-HXB2-laboratorioskantoja vastaan oli välillä 1,4–5,8 µM. Lamivudiinin IC<sub>50</sub>-arvojen mediaani tai keskiarvo HIV-1-laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 0,007–2,3 µM. Abakaviirin IC<sub>50</sub>-arvojen keskiarvo HIV-2- (LAV2- ja EHO-) laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 1,57–7,5 µM ja lamivudiinin välillä 0,16–0,51 µM.

Abakaviirin IC<sub>50</sub>-arvot HIV-1-ryhmän M alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,002–1,179 µM, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,022–1,21 µM ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,024–0,49 µM. Lamivudiinin IC<sub>50</sub>-arvot HIV-1:n alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,001–0,170 µM, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,030–0,160 µM ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,002–0,120 µM perifeerisissä veren mononukleaarisoluisissa.

HIV-1-isolaatit (CRF01\_AE, n = 2; CRF02\_AG, n = 12; ja alatyyppejä C tai CRF\_AC, n = 13), jotka oli saatu 37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta aiemmin hoitamattomalta potilaalta, olivat herkkiä abakaviirille (IC<sub>50</sub>:n kerrannaismuutokset < 2,5) ja lamivudiinille (IC<sub>50</sub>:n kerrannaismuutokset < 3,0), lukuun ottamatta kahta CRF02\_AG-isolaattia, joille abakaviirin IC<sub>50</sub>-arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O isolaatit potilailta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiviraalista hoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu soluviljelmissä olevan muita kuin alatyypin B isolaatteja ja HIV-2-isolaatteja vastaan antiviraalisesti yhtä tehokas kuin alatyypin B isolaatteja vastaan.



### *Antiviraalinen teho yhdistettynä muihin viruslääkkeisiin*

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* dolutegraviirin ja muiden retroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: stavudiini, abakaviiri, efavirensi, nevirapiini, lopinaviiri, amprenaviiri, enfuvirtidi, maraviroki, adefoviiri ja raltegraviiri) eikä ribaviiriinilla ollut havaittavaa vaikutusta dolutegraviirin tehoon.

Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI), didanosiin, emtrisitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviirin, tsalsitabiinin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NNRTI), nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI), amprenaviirin, kanssa.

Lamivudiinin ja muiden retroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosiiini, nevirapiini, tsalsitabiini ja tsidovudiini) ei havaittu antagonistisia vaikutuksia *in vitro*.

### *Ihmisen seerumin vaikutus*

Sataprocenttisessa ihmisen seerumissa dolutegraviirin tehon kerrannaissiirtymä (fold shift) oli keskimäärin 75-kertainen, minkä seurauksena proteiinin suhteen korjattu IC<sub>90</sub> oli 0,064 mikrog/ml. Plasman proteiineihin sitoutumista selvittävät *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisina pitoisuuksina abakaviiri sitoutuu vain heikosti tai kohtalaisesti (noin 49-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %).

### Resistenssi

#### *Resistenssi in vitro: (dolutegraviiri)*

Resistenssin kehittymistä tutkittiin *in vitro* peräkkäisten siirrostusten (serial passage) avulla. Kun käytettiin HIVIII-laboratoriokantaa 112 vuorokautta kestäneen siirrostuksen aikana, valikoituneet mutaatiot ilmaantuivat hitaasti. Substituutioiden todettiin kohdissa S153Y ja F. Nämä mutaatiot eivät valikoituneet potilailla, jotka olivat saaneet dolutegraviirihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. NL432-kantaa käytettäessä mutaatiot E92Q (kerrannaismuutos 3) ja G193E (kerrannaismuutos 3) valikoituivat. Nämä mutaatiot valikoituivat potilailla, joilla oli jo raltegraviiri-resistenssi ja jotka olivat sen jälkeen saaneet dolutegraviiria (luokiteltu sekundaarimutaatioksi dolutegraviirin suhteen).

Myöhemmissä selektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B klinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyypin C (n = 2) ja A/G (n = 2) isolaateissa integraasin substituutio R263K valikoitui yhdessä isolaatissa ja G118R kahdessa isolaatissa. R263K raportoitiin kahdella potilaalla, joilla oli B- ja C-alatyyppi, kliinisessä tutkimusohjelmassa aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneille potilaille, jotka eivät olleet käyttäneet integraasin estäjiä, mutta sillä ei ollut vaikutusta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. G118R heikentää herkkyyttä dolutegraviirille kohdennetuissa mutanteissa (kerrannaismuutos 10), mutta sitä ei havaittu potilailla, jotka saivat dolutegraviiria vaiheen III tutkimusohjelmassa.

Raltegraviiriin/elvitegraviiriin liittyvät primaarimutaatiot (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ja T66I) eivät yksittäisinä mutaatioina vaikuta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. Kun mutaatiot, jotka on luokiteltu integraasin estäjiin (raltegraviiriin/elvitegraviiriin) liittyviksi sekundaarimutaatioiksi, lisätään primaarimutaatioihin (pois lukien Q148) kokeissa, jotka tehdään kohdennetuilla mutanteilla, herkkyys dolutegraviirille on edelleen muuttumaton tai lähellä villin tyyppin tasoa. Q148-mutaatiota kantavien virusten ollessa kyseessä havaitaan, että dolutegraviirin kerrannaismuutos suurenee sekundaarimutaatioiden määrän kasvaessa. Q148:aan perustuvien mutaatioiden (H/R/K) vaikutus vahvistettiin myös kohdennetuilla mutanteilla tehdyissä *in vitro* -siirrostuskokeissa. NL432-kannalla tehdyissä peräkkäisissä siirrostuksissa (serial passage), jotka aloitettiin kohdennetuilla mutanteilla kohdissa, N155H tai E92Q, ei havaittu enempää resistenssin valikoitumista (kerrannaismuutos muuttumaton, noin 1). Sen sijaan kun siirrostukset aloitettiin mutanteilla, joissa oli Q148H-mutaatio (kerrannaismuutos 1), havaittiin useita erilaisia raltegraviiriin liittyviä sekundaarimutaatioita, joiden

seurauksena kerrannaisuusmuutos suureni arvoihin, jotka olivat > 10.

Kliinisesti käyttökelpoista fenotyyppistä raja-arvoa (kerrannaisuusmuutos villin tyyppin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyyppinen resistenssi ennusti hoitotulosta paremmin.

Raltegraviirihoitoa saaneilta potilailta peräisin olevien 705:n raltegraviirille resistentin isolaatin herkkyys dolutegraviirille analysoitiin. Näistä 705 kliinisestä isolaatista 94 %:ssa dolutegraviirin kerrannaisuusmuutos on < 10.

#### *Resistenssi in vivo: (dolutegraviiri)*

Aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat dolutegraviiria + kahta NRTI-valmistetta vaiheen IIB ja vaiheen III tutkimuksissa, ei havaittu resistenssin kehittymistä integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille (n = 876, seuranta-aika 48–96 viikkoa).

Potilailla, joiden aiemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi, mutta jotka eivät olleet saaneet integraasiryhmän lääkkeitä (SAILING-tutkimus), integraasin estäjiin liittyviä substituutioita havaittiin neljällä 354:stä dolutegraviiria saaneesta potilaasta (seuranta-aika 48 viikkoa). Dolutegraviiria annettiin yhdessä tutkijan valitseman perushoito-ohjelman (background regimen, BR) kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella oli ainutlaatuinen integraasiin liittyvä substituutio R263K, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuusmuutos oli 1,93, yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substituutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuusmuutos oli 0,92, ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aiemmin integraasin estäjiä tai tartuntana integraasille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

#### *Resistenssi in vitro ja in vivo: (abakaviiri ja lamivudiini)*

Abakaviirille resistenttejä HIV-1-isolaatteja on valikoitunut *in vitro* ja *in vivo* ja niihin liittyvät tiettyjä genotyyppimuutoksia RT-kodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115F).

*In vitro* -abakaviirin aikana M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja se sai aikaan IC<sub>50</sub>-arvon suurenemisen noin kaksinkertaiseksi, alle abakaviirin kliinisen raja-arvon, jossa kerrannaisuusmuutos on 4,5. Jatketut siirrostukset nousevissa lääkepitoisuuksissa saivat aikaan kaksois-RT-mutanttien 65R/184V ja 74V/184V tai kolmois-RT-mutanttien 74V/115Y/184V valikoitumisen. Kaksi mutaatiota sai aikaan 7–8-kertaisen muutoksen abakaviiriherkkyudessa. Yli 8-kertaiseen herkkyysmuutokseen tarvittiin kolmen mutaation yhdistelmä.

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I- tai M184V-aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa. Tätä varianttia syntyy sekä *in vitro* että HIV-1-infektioituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa. M184V-mutanteilla on huomattavasti alentunut herkkyys lamivudiinille ja vähentynyt virusreplikaatiokyky *in vitro*. M184V:n yhteydessä on todettu abakaviiri-resistenssin suurenemista suunnilleen kaksinkertaiseksi, mutta se ei saa aikaan kliinistä resistenssiä abakaviirille.

Abakaviirille resistenttien isolaattien herkkyys lamivudiinille saattaa myös olla vähentynyt. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu olevan vähemmän herkkä viruksille, joissa on substituutioita K65R M184V/I-substituution kanssa tai ilman sitä, ja viruksille, joissa on L74V ja M184V/I-substituutio.

Ristiresistenssi dolutegraviirin tai abakaviirin tai lamivudiinin ja muiden ryhmien retroviruslääkkeiden, esim. proteaasin estäjien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien, välillä on epätodennäköistä.

#### Vaikutukset sydänsähkökäyrään

Merkittäviä QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, kun dolutegraviirin annokset ylittivät kliinisen annoksen noin kolminkertaisesti. Samankaltaisia tutkimuksia ei ole tehty abakaviirilla eikä lamivudiinilla.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Triumeq-valmisteen teho aiemmin hoitamattomilla HIV-potilailla perustuu usean tutkimuksen tulosten analyysiin. Näihin analyysiin kuului kahden satunnaistetun kansainvälisen vaikuttavalla vertailuvalmisteella tehdyn kaksoissokkotutkimuksen, SINGLE (ING114467) ja SPRING-2 (ING113086), avoimen, kansainvälisen, vertailuvalmisteella tehdyn tutkimuksen, FLAMINGO (ING114915) sekä satunnaistetun, avoimen, aktiivisesti kontrolloidun, non-inferioriteettiin tähtäävän monikeskustutkimuksen ARIA (ING117172) tulokset.

STRIIVING-tutkimus (201147) oli satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, joka tähtäsi non-inferioriteettiin lääkehoitoa vaihtavilla virologisesti vaimennetuilla potilailla, joilla ei oltu dokumentoitu aiempaa resistenssiä missään luokassa,

SINGLE-tutkimuksessa 833 potilasta sai dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina (50 mg kerran vuorokaudessa) yhdessä joko yhdistelmätablettina annetun abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmän kanssa (DTG + ABC/3TC) tai yhdistelmätablettina annetun efavirensi-tenofoviiri-emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (EFV/TDF/FTC). Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 35 vuotta, 16 % oli naisia, 32 % muita kuin valkoihoisia, 7 %:lla oli samanaikainen hepatiitti C ja 4 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset eri hoitoryhmissä. Viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien ominaisuuksien mukaan) on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Satunnaistetun hoidon virologiset tulokset SINGLE-tutkimuksessa viikolla 48 (Snapshot-algoritmi)

	48 viikkoa	
	DTG 50 mg + ABC/3TC kerran vuorokaudessa N = 414	EFV/TDF/FTC kerran vuorokaudessa N = 419
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 kopiota/ml</b>	88 %	81 %
<b>Hoitojen välinen ero*</b>	7,4 % (95 %:n lv: 2,5 %, 12,3 %)	
<b>Virologisen vasteen puuttuminen†</b>	5 %	6 %
<b>Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla</b>	7 %	13 %
<b>Syyt</b>		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	2 %	10 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	5 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	0	< 1 %
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan		
<b>Plasman virusmäärä lähtötilanteessa (kopiota/ml)</b>	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100 000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>CD4-positiivisia soluja (solua/mm<sup>3</sup>) lähtötilanteessa</b>		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 – < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)

Sukupuoli		
Miehiä	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Naisia	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Etninen tausta		
Valkoihoisia	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikkalainen/afrikkalainen perimä/muu	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Ikä (vuotta)		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
<p>* Korjattu lähtötilanteen stratifointitekijöiden mukaan.  † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli <math>\geq 50</math> kopiota viikon 48 kohdalla.  ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta.  § Sisältää syyt, kuten potilaan vetäytyminen tutkimuksesta, seurannasta pois pudonneet, muutto, poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta.  Huom.: ABC/3TC = abakaviiri 600 mg, lamivudiini 300 mg Kivexa/Epzicom-nimisenä yhdistelmätablettina (fixed dose combination, FDC)  EFV/TDF/FTC = efavirensi 600 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg, emtrisitabiini 200 mg Atripla-nimisenä yhdistelmätablettina.</p>		

Primaarisessa 48 viikon analyysissä dolutegraviiria ja ABC/3TC:tä saaneiden potilaiden hoitohaarassa virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli suurempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa,  $p = 0,003$  ja sama hoitojen välinen ero havaittiin potilaissa, jotka määriteltiin lähtötilanteen HIV-RNA-tason mukaan ( $<$  tai  $> 100\,000$  kopiota/ml). Mediaaniaika virologisen vasteen saavuttamiselle oli lyhyempi ABC/3TC + DTG -yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (28 päivää verrattuna 84 päivään,  $p < 0,0001$ ). CD4-positiivisten T-solujen määrän muutoksen korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden oli 267 solua vs. 208 solua/mm<sup>3</sup>, vastaavasti ( $p < 0,001$ ). Sekä virussuppressioon saavuttamiseen kuluva aika että muutos lähtötilanteen analyysiin nähden olivat ennalta määriteltynä ja kerrannaisuuden suhteen korjattuja. 96 viikon kohdalla vaste oli 80 % vs. 72 %. Ero päätemuuttujassa pysyi tilastollisesti merkitsevänä ( $p = 0,006$ ). Tilastollisesti korkeampi vaste DTG+ABC/3TC-hoitohaarassa johtui haittavaikutuksista johtuneiden keskeyttämisten suuremmasta määrästä EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa virusmäärästä riippumatta. Hoitojen väliset kokonaiserot viikolla 96 koskivat potilaita lähtötilanteen suuresta tai pienestä virusmäärästä riippumatta. Virologinen vaste säilyi viikon 144 kohdalla SINGLE-tutkimuksen avoimessa vaiheessa, DTG+ABC/3TC-hoitoaara (71 %) oli parempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitoaara (63 %). Hoidollinen ero oli 8,3 % (2,0; 14,6).

SPRING-2-tutkimuksessa 822 potilasta sai sokkoutettuna joko dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina (50 mg kerran vuorokaudessa) tai raltegraviiria (RAL) (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Molempia annettiin joko ABC/3TC -yhdistelmätabletin (noin 40 %) tai TDF/FTC-yhdistelmätabletin (noin 60 %) kanssa, jotka annettiin avoimesti. Lähtötilanteen väestötiedot ja tulokset on esitetty tiivistetysti taulukossa 6. Dolutegraviirin teho ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin raltegraviirin myöskään abakaviiri/lamivudiinia perushoito-ohjelman (BR) saaneiden hoitohaarassa.

Taulukko 6: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja virologiset tulokset SPRING-2-tutkimuksessa

(Snapshot-algoritmi)

	<b>DTG 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411</b>	<b>RAL 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411</b>
<b>Väestötiedot</b>		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	35
Naisia	15 %	14 %
Muita kuin valkoihoisia	16 %	14 %
Hepatiitti B ja/tai C	13 %	11 %
CDC-luokka C	2 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	41 %	40 %
<b>Viikon 48 tehoa koskevat tulokset</b>		
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	88 %	85 %
Hoitojen välinen ero*	2,5 % (95 %:n lv: -2,2 %, 7,1 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	8 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	7 %
<b>Syyt</b>		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	2 %	1 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	5 %	6 %
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	86 %	87 %
<b>Viikon 96 tehoa koskevat tulokset</b>		
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	81 %	76 %
Hoitojen välinen ero*	4,5 % (95 %:n lv: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	74 %	76 %
* Korjattu lähtötalanteen stratifointitekijöiden mukaan. † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli $\geq$ 50 kopiota viikon 48 kohdalla. ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta. § Sisältää syyt, kuten poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta, seurannasta pois pudonneet ja potilaan vetäytyminen tutkimuksesta. Huom.: DTG = dolutegraviiri, RAL = raltegraviiri.		

FLAMINGO-tutkimuksessa, 485 potilasta sai kerran päivässä joko 50 mg dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina tai 800 mg/100 mg darunaviiri/ritonaviiria (DRV/r) yhdistettynä ABC/3TC:hen (noin 33 %) tai TDF/FTC:hen (noin 67 %). Kaikki hoitohaarat olivat avoimia. Tärkeimmät väestötiedot ja tulokset on esitetty tiivistetysti taulukossa 7.

Taulukko 7: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja viikon 48 virologiset tulokset FLAMINGO-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	<b>DTG 50 mg kerran vuorokaudessa</b>	<b>DRV + RTV 800 mg + 100 mg</b>
--	---	--

	+ 2 NRTI:tä N = 242	kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 242
<b>Väestötiedot</b>		
Mediaani-ikä (vuotta)	34	34
Naisia	13 %	17 %
Muita kuin valkoihoisia	28 %	27 %
Hepatiitti B ja/tai C	11 %	8 %
CDC-luokka C	4 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	33 %	33 %
<b>Viikon 48 tehoa koskevat tulokset</b>		
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	90 %	83 %
Hoitojen välinen ero*	7,1 % (95 %:n lv: 0,9 %, 13,2 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	6 %	7 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	4 %	10 %
<u>Syyt</u>		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	1 %	4 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	2 %	5 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	< 1 %	2 %
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	90 %	85 %
Mediaaniaika virussuppression saavuttamiseen**	28 vuorokautta	85 vuorokautta
<p>* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan, p = 0,025.  † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli <math>\geq</math> 50 kopiota viikon 48 kohdalla.  ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta.  § Sisältää syyt, kuten potilaan vetäytyminen tutkimuksesta, seurannasta pois putoaminen, poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta.  ** p &lt; 0,001.  Huom.: DRV + RTV = darunaviiri + ritonaviiri, DTG = dolutegraviiri.</p>		

Virologinen vaste dolutegraviiri-ryhmässä (80 %) oli parempi kuin DRV/r-ryhmässä (68 %) viikon 96 kohdalla, (korjattu hoitojen välinen ero [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 %:n luottamusväli: [4,7; 20,2]). Vastetaso oli 82 % DTG+ABC/3TC-ryhmässä ja 75 % DRV/r+ABC/3TC-ryhmässä viikon 96 kohdalla.

ARIA -tutkimuksessa (ING117172. Randomisoitu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu, non-inferioriteettiin tähtäävä monikeskustutkimus), 499 HIV-1 tartunnan saanutta antiretrovirushoitonaiivia aikuista naista satunnaistettiin 1:1 hoitona joko DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg kalvopäällysteisinä tabletteina tai atatsanaviiria 300 mg plus ritonaviiria 100 mg plus tenofoviiridisoproksiilia / emtricitabiinia 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), kaikki annosteltuna kerran vuorokaudessa.

Taulukko 8: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja viikon 48 virologiset tulokset ARIA-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N = 248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N = 247</b>
<b>Väestötiedot</b>		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	37
Naisia	100 %	100 %
Muita kuin valkoihoisia	54 %	57 %
Hepatiitti B ja/tai C	6 %	9 %
CDC-luokka C	4 %	4 %
<b>Viikon 48 tehoa koskevat tulokset</b>		
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	82 %	71 %
Hoitojen välinen ero	10,5 (3,1 % – 17,8 %) [p = 0,005].	
Virologisen vasteen epäonnistuminen	6 %	14 %
<u>Syyt</u>		
Analyysijakson tulos ei alita 50 kopiota/ml raja-arvoa	2 %	6 %
Keskeytetty vaikutuksen puutteen takia	2 %	<1 %
Keskeytetty muista syistä, eikä alita raja-arvoa	3 %	7 %
Ei virologista dataa	12 %	15 %
Keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	4 %	7 %
Keskeytetty muista syistä	6 %	6 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	2 %	2 %
HIV-1 - ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1 DTG/ABC/3TC FDC - abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmälääke ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atatsanaviiri + ritonaviiri + tenofoviiridisoproksiili/emtrisitabiini yhdistelmälääke		

STRIIVING-tutkimus (201147) oli 48 viikon satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, joka tähtäsi non-inferioriteettiin potilailla, joilla ei ollut aiempaa hoidon epäonnistumista ja joilla ei ollut dokumentoitu aiempaa resistenssiä missään luokassa. Virologisesti vaimennetut (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) potilaat jaettiin satunnaisesti (1:1) jatkamaan nykyistä antiretrovirushoitoaan (2 NRTI plus joko PI, NNRTI tai INI) tai vaihtamaan hoitoon ABC/DTG/3TC FDC kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa (varhainen lääkevaihto). Samanaikainen hepatiitti B -infektio oli yksi tutkimuksesta poissulkemisen pääkriteereistä. Potilaat olivat pääasiassa valkoisia (66 %) tai mustia (28 %) miehiä (87 %). Pääasialliset tartuntareitit olivat homoseksuaalinen (73 %) tai heteroseksuaalinen (29 %) kontakti. HCV -seropositiivisia potilaita oli 7 %. Mediaaniaika ensimmäisestä antiretrovirushoidosta oli noin 4,5 vuotta.

Taulukko 9: Tulokset satunnaistetusta hoidosta STRIIVING-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

Tutkimuksen tulokset (Plasman HIV-1-RNA <50 kopiota/ml) viikon 24 ja viikon 48 kohdalla – Snapshot-analyysi (ITT-E-populaatiossa)				
	ABC/DTG/3T C FDC N = 275 n (%)	Tämänhetkinen ART N = 278 n (%)	Varhainen lääkevaihto ABC/DTG/3 TC FDC N = 275 n (%)	Myöhäinen lääkevaihto ABC/DTG/3T C FDC N = 244 n (%)
Tuloksen Aikapiste	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 48	viikosta 24 viikkoon 48
<b>Virologinen vaste</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Virologinen epäonnistuminen</b>	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Syyt				
Analyysijakson tulos ei alita raja-arvoa	1 %	1 %	< 1 %	1 %
<b>Ei virologista dataa</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	4 %	0 %	4 %	2 %
Keskeytetty muista syistä	9 %	10 %	12 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmä lääke; ART = antiretroviraalinen hoito; HIV-1 = ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1; ITT-E = intent-to-treat exposed				

Virologinen vaste (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) ryhmässä ABC/DTG/3TC FDC (85 %) oli tilastollisesti vähintään samanveroinen 24 viikon kohdalla verrattuna ryhmiin, joilla oli tämänhetkinen ART-hoito (88 %). Korjattu ero suhteellisenä ja 95 % lv:llä [ABC / DTG / 3TC vs. tämänhetkinen ART] oli 3,4 %; 95 % lv: [-9,1 ja 2,4]. 24 viikon jälkeen kaikki jäljellä olevat potilaat vaihtoivat ABC / DTG / 3TC FDC -hoitoon (myöhäinen lääkevaihto). Samantasoinen virologinen vaste säilyi sekä varhaisen että myöhäisen lääkevaihdon ryhmissä 48 viikon kohdalla.

#### De novo resistenssi potilailla, joiden hoito epäonnistui SINGLE-, SPRING-2- ja FLAMINGO-tutkimuksissa

De novo -resistenssiä ei todettu integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille yhdelläkään potilaalla, joka oli saanut dolutegraviiria + abakaviiria/lamivudiinia mainituissa kolmessa tutkimuksessa. Vertailuvalmisteiden osalta tyypillinen resistenssi todettiin TDF/FTC/EFV-yhdistelmälle (SINGLE; kuusi tapausta, joissa havaittiin NNRTI-lääkeaineeseen liittyvä resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi) kahden NRTI-lääkeaineen + raltegraviirin yhdistelmälle (SPRING-2; neljä tapausta, joissa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin raltegraviiriresistenssi), mutta yhtään de novo -resistenssitapausta ei todettu potilailla, jotka saivat kahta NRTI-lääkeaineen + DRV/RTV:n yhdistelmää (FLAMINGO).

#### Pediatriiset potilaat

Meneillään olevassa vaiheen I/II avoimessa 48 viikon monikeskustutkimuksessa (IMPAACT P1093/ING112578) arvioitiin dolutegraviirin farmakokineettisiä parametrejä, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa yhdistelmähoito-ohjelmien osana HIV-1-infektiota sairastavien  $\geq 4$  viikon –



< 18 vuoden ikäisten imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa. Valtaosaa tutkittavista oli hoidettu aiemmin.

Meneillään olevassa, avoimessa, kliinisessä annoshaku- ja monikeskustutkimuksessa IMPAACT P1093 arvioitiin dolutegraviiria yhdessä muiden retroviruslääkevalmisteiden kanssa aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin hoidetuilla, aiemmin integraasin säikeen siirron estäjää (INSTI) saamattomilla HIV-1-infektiota sairastavilla tutkittavilla (ikä 4 viikkoa – 18 vuotta). Tutkittavat stratifioitiin ikäkohortin mukaan: 12 – < 18 vuoden ikäiset tutkittavat otettiin kohorttiin I ja 6 – < 12 vuoden ikäiset tutkittavat kohorttiin IIA. Suositeltua (painon ja iän mukaan määritettyä) annosta saaneista tutkittavista 67 % (16/24) saavutti kummassakin kohortissa HIV-1-RNA-määrän < 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi).

Satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ARROW) arvioitiin abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa annettuna yhdessä kolmannen retroviruslääkevalmisteen kanssa HIV-1-infektiota sairastavilla aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan annos kerran vuorokaudessa (n = 331) ja jotka painoivat vähintään 25 kg, saivat 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia joko erillisinä valmisteina tai kiinteänä yhdistelmävalmisteena. Viikolla 96 HIV-1-RNA-määrä oli < 80 kopiota/ml 69 %:lla tutkittavista, jotka saivat abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa yhdessä kolmannen retroviruslääkevalmisteen kanssa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteinen Triumeq-tabletti on osoitettu biologisesti samanarvoiseksi erillisenä kalvopäällysteisenä tablettina otetun dolutegraviirin ja abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmätabletin (Fixed dose combination, FDC) (ABC/3TC FDC) kanssa, jotka annetaan erikseen. Tämä osoitettiin terveillä (paastonneilla) tutkittavilla (n = 66) tehdyssä kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, jossa verrattiin Triumeq-valmistetta 1 x 50 mg dolutegraviiritablettiin yhdistettynä 1 x 600 mg abakaviiria ja 1 x 300 mg lamivudiinia sisältävään yhdistelmätablettiin.

Dispergoituvien tablettien sisältämän abakaviirin ja lamivudiinin suhteellinen biologinen hyötyosuus on verrattavissa kalvopäällysteisiin tabletteihin. Dispergoituvien tablettien sisältämän dolutegraviirin suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 1,7-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin tabletteihin. Dispergoituvia ja kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja ei siis voida vaihtaa suoraan toisiinsa (ks. kohta 4.2).

Seuraavassa kuvataan dolutegraviirin, lamivudiinin ja abakaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia.

### Imeytyminen

Dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini imeytyvät nopeasti suun kautta annettuna. Dolutegraviirin absoluuttista hyötyosuutta ei ole varmistettu. Suun kautta otetun abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus on aikuisilla noin 83 % ja lamivudiinin noin 80–85 %. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa ( $t_{\max}$ ) oli dolutegraviirilla noin 2–3 tuntia (tablettina annetun annoksen jälkeen), abakaviirilla 1,5 tuntia ja lamivudiinilla 1,0 tuntia.

Dolutegraviirialtistus oli yleensä samanlainen terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla oli HIV-1-infektio. Aikuispotilailla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka käyttivät 50 mg dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa, populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin perustuvat vakaan tilaan farmakokineettiset parametrit (geometrisen keskiarvo [variaatiokerroin, CV, %]) olivat:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ja  $C_{\min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . 600 mg abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV)  $C_{\max}$  on 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28 %) ja keskimääräinen (CV)  $AUC_{\infty}$  on 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiinin 300 mg annoksen jälkeen keskimääräinen (CV)

vakaan tilan  $C_{max}$  on 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26 %) ja keskimääräinen (CV)  $AUC_{24}$  on 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %).

Runsasrasvaisen aterian vaikutusta dispergoituvaa Triumeq-tablettiin arvioitiin kahden kohortin vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa. Kun dispergoituvia Triumeq-tabletteja annettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, dolutegraviirin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) pieneni 29 %, abakaviirin 55 % ja lamivudiinin 36 %. Ruoka ei vaikuttanut kyseisten kolmen lääkeaineen AUC-arvoihin. Nämä tulokset osoittavat, että dispergoituvat Triumeq-tabletit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan.

### Jakautuminen

Dolutegraviirin näennäiseksi jakautumistilavuudeksi (suun kautta annostellun suspensiolääkemuodon jälkeen,  $V_d/F$ ) arvioidaan 12,5 l. Tutkimuksissa, joissa abakaviiria ja lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset näennäiset jakautumistilavuudet olivat 0,8 ja 1,3 l/kg.

Dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* -tulosten perusteella. Dolutegraviirin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole riippuvainen dolutegraviirin pitoisuudesta. Lääkeaineeseen liittyvän radioaktiivisuuden suhde kokoverestä ja plasmasta mitattuna oli keskimäärin 0,441–0,535, mikä osoitti, että radioaktiivisuuden kiinnittyminen verisolukomponentteihin oli hyvin vähäistä. Dolutegraviirin sitoutumaton fraktio plasmassa suurenee, kun seerumin albumiinipitoisuus on pieni (< 35 g/l), kuten havaitaan potilailla, joilla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Plasman proteiineihin sitoutumista selvittävät *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisina pitoisuuksina abakaviiri sitoutuu vain heikosti tai kohtalaisesti (noin 49-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin *in vitro* on vähäistä (< 36 %).

Dolutegraviiria, abakaviiria ja lamivudiinia todetaan aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa).

Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmana, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (verrattavissa sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa ja suurempi kuin  $IC_{50}$ ). Tutkimusten mukaan abakaviirin AUC likvorissa/AUC plasmassa -suhde on 30–44 %. Kun abakaviiria annetaan 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin  $IC_{50}$ :een, joka on 0,08  $\mu\text{g/ml}$  tai 0,26  $\mu\text{M}$ . Lamivudiinin keskimääräinen likvorin/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Keskushermostoon pääsevistä lamivudiinimäärästä tai pääsyn kliinisestä merkityksestä tehoon ei ole täsmällistä tietoa.

Dolutegraviiria tavataan naisten ja miesten genitaalialueella. AUC-arvot kohdunkaulan ja emättimen eritteessä ja kohdunkaulan ja emättimen kudoksissa olivat 6–10 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana. AUC-arvo oli siemennesteessä 7 % ja peräsuolen kudoksessa 17 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana.

### Biotransformaatio

Dolutegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta (9,7 % kokonaisannoksesta ihmisellä tehdyssä massatasapainotutkimuksessa). Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 53 % erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappien erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua edelleen suolen lumenissa takaisin lähtöaineeksi. Suun kautta annetusta koko annoksesta 32 % erittyy virtsaan dolutegraviirin eetteriglukuronidina (18,9 % koko annoksesta), N-dealkylaatiometaboliittina (3,6 % koko annoksesta) ja metaboliittina, jota muodostuu, kun bentseenirenkaaseen liittynyt hiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Vain noin 2 % otetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä. Tärkeimmät metaboliareitit ihmisellä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronidaatio 5'-karboksyylihapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joita on noin 66 % otetusta annoksesta. Nämä metaboliitit erittyvät virtsaan.

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset yhteisvaikutukset lamivudiinin kanssa ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5–10 %) vuoksi.

### Yhteisvaikutukset

*In vitro* dolutegraviirilla ei ollut suoraa vaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) sytokromi P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 tai UGT2B7 -entsyymeihin tai kuljettajaproteiineihin P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1 (orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 (monilääkeresistenssiproteiini 2) tai MRP4. *In vitro* dolutegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja (ks. kohta 4.5).

*In vitro* dolutegraviiri ei ollut ihmisen OATP1B1 -, OATP1B3 - eikä OCT1-kuljettajaproteiinin substraatti.

*In vitro*, abakaviiri ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (muuta kuin CYP1A1 ja CYP3A4 [rajallinen kyky], ks. kohta 4.5) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP ja P-gp tai MATE2-K. Abakaviirin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

Abakaviiri ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä. *In vitro* abakaviiri ei ollut OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n, OAT1:n, MATE1:n, MATE2-K:n, MRP2:n tai MRP4:n substraatti ja siksi lääkevalmisteiden, jotka moduloivat näitä kuljettajaproteiineja, ei odoteta vaikuttavan abakaviirin plasmapitoisuuksiin.

*In vitro* lamivudiini ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (kuten CYP3A4, CYP2C9 tai CYP2D6) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 tai MATE2-K. Lamivudiinin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

Lamivudiini ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä.

### Eliminaatio

Dolutegraviirin terminaalinen puoliintumisaika on noin 14 tuntia. Suun kautta annetun annoksen jälkeen näennäinen puhdistuma (CL/F) on HIV-potilailla noin 1 litra/tunti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia. Solunsisäisen aktiivisen muodon, karboviiritrifosfaatin (TP), terminaalinen puoliintumisaajan geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa on 20,6 tuntia. Toistuvasti annetut 300 mg:n annokset kahdesti vuorokaudessa suun kautta eivät aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloitumista. Abakaviiri metaboloituu ensin maksassa ja metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta on virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina, loppuosa eliminoituu ulosteeseen.

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Potilailla, jotka saavat lamivudiinia 300 mg kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika oli 16–19 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 L/h/kg. Pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että niillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.2).

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Satunnaistetussa annoksenmääritystutkimuksessa, jossa HIV-1-infektiota sairastaville potilaille annettiin pelkkää dolutegraviiria (ING111521), antiviraalinen vaikutus alkoi nopeasti ja oli annoksesta riippuvainen. HIV-1-RNA-määrän lasku oli 11. päivänä keskimäärin 2,5 log<sub>10</sub> (keskiarvo), kun annos oli 50 mg. Tämä antiviraalinen vaste säilyi 3–4 vuorokautta viimeisen annoksen jälkeen 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä.

#### Solunsisäinen farmakokinetiikka

Karboviiri-TP:n vakaan tilan solunsisäinen terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli 20,6 tuntia, kun abakaviirin puoliintumisajan plasmassa geometrinen keskiarvo oli 2,6 tuntia. Lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika piteni 16–19 tuntiin, mikä tukee ABC:n ja 3TC:n annostelua kerran vuorokaudessa.

#### Erityisryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, abakaviirista ja lamivudiinista.

Dolutegraviiri metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Dolutegraviiria annettiin 50 mg:n kerta-annoksena kahdeksalle tutkittavalle, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja kahdeksalle vastaavalle terveelle aikuiselle. Vaikka dolutegraviirin kokonaispitoisuus plasmassa oli molemmissa ryhmissä samanlainen, sitoutumattoman dolutegraviirin pitoisuus oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä verrokeilla. Annoksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta dolutegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child–Pugh pistemäärä 5–6) ja jotka saivat 600 mg kerta-annoksen. Tulosten mukaan abakaviirin AUC oli 1,89-kertainen [1,32; 2,70] (keskiarvo) ja puoliintumisaika oli 1,58-kertainen [1,22; 2,04] (keskiarvo). Koska abakaviirialtistus vaihtelee huomattavasti potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei voida antaa suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille.

Tiedot potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, osoittavat, että maksan toiminnan heikkenemisellä ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Abakaviirille saadun tiedon perusteella Triumeq-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, lamivudiinista ja abakaviirista.

Muuttumattoman lääkeaineen poistumisella munuaisten kautta on vain vähäinen merkitys dolutegraviirin eliminoitumisessa. Dolutegraviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavien potilaiden ja vastaavien terveiden tutkittavien välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja. Dolutegraviiria ei ole tutkittu dialyysipotilailla, mutta altistuksessa ei odoteta olevan eroavaisuuksia.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokineetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, on samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali.

Lamivudiinilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että heikentyneestä puhdistumasta johtuen pitoisuudet plasmassa (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö.

Lamivudiinille saadun tiedon perusteella dispergoituvia Triumeq-tabletteja ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min (ks. kohta 4.2).

#### *Läkkäät potilaat*

Dolutegraviirista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustui HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten potilaiden tietoihin, osoitti, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dolutegraviirialtistukseen.

Dolutegraviirista, abakaviirista ja lamivudiinista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja yli 65-vuotiaista tutkittavista.

#### *Pediatriset potilaat*

Kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa (IMPAACT P1093/ING112578 ja ODYSSEY/201296) arvioitiin kalvopäällysteisten ja dispergoituvien dolutegraviiritablettien farmakokineetiikkaa  $\geq 4$  viikon – < 18 vuoden ikäisillä imeväisillä, lapsilla ja nuorilla, joilla oli HIV-1-infektio. Dolutegraviirin AUC<sub>0-24h</sub>- ja C<sub>24h</sub>-keskiarvot HIV-1-positiivisilla pediatriisilla tutkittavilla, jotka painoivat vähintään 14 kg, olivat verrattavissa aikuisten arvoihin, kun annostus oli 50 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa. C<sub>max</sub>-keskiarvo oli suurempi pediatriisilla tutkittavilla, mutta suurenemaa ei pidetä kliinisesti merkittävänä, sillä pediatristen ja aikuisten tutkittavien turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset.

Abakaviirin ja lamivudiinin farmakokineetikasta on saatavilla tietoja lapsilta ja nuorilta, jotka ovat käyttäneet oraaliuosta ja tabletteja suositeltuna annostuksena. Farmakokineettiset parametrit ovat verrattavissa aikuisten parametreihin. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation perusteella abakaviirin ja lamivudiinin ennustettu altistus (AUC<sub>0-24h</sub>) on yksittäisten lääkeaineiden ennustetulla altistusalueella, kun dispergoituvia Triumeq-tabletteja käytetään suositusannoksina 14 – < 25 kg painavilla lapsilla ja nuorilla.

#### *Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit*

Ei ole viitteitä siitä, että lääkeaineita metaboloivien entsyymien yleiset polymorfismit muuttaisivat dolutegraviirin farmakokineetiikkaa kliinisesti merkittävästi. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta terveiltä tutkittavilta kerätyistä farmakogenomisista näytteistä tehty meta-analyysi osoitti, että kun tutkittavilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi hidas dolutegraviirimetabolia (n = 7), dolutegraviirin puhdistuma pieneni 32 % ja AUC-arvo suureni 46 % verrattuna tutkittaviin, joilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi normaali UGT1A1-entsyymiin kautta välittyvä metabolia (n = 41).

#### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että sukupuoli ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Ei ole näyttöä siitä, että dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin

annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten sukupuoli vaikuttaa farmakokineettisiin parametreihin.

#### *Etninen tausta*

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että etninen tausta ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Japanilaisille tutkittaville kerta-annoksena suun kautta annetun dolutegraviirin farmakokinetiikka näytti vastaavan länsimaisilla (yhdysovaltalaisilla) tutkittavilla todettuja farmakokineettisiä parametrejä. Ei ole näyttöä siitä, että dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten etninen tausta vaikuttaa farmakokineettisiin parametreihin.

#### *Samanaikainen hepatiitti B tai C*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei samanaikainen hepatiitti C -infektio vaikuttanut kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Samanaikaista hepatiitti B:tä sairastavista tutkittavista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Dolotegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksista eläimillä ei ole tietoa lukuun ottamatta negatiivista rotan mikrotumatestia *in vivo*, jossa tutkittiin abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksia.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Dolotegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkässoluja, eikä jyrsijän mikrotumatestissa *in vivo*.

Abakaviiri ja lamivudiini eivät olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, ne estävät solujen DNA-replikaatiota *in vitro* nisäkästutkimuksissa, kuten hiiren lymfomakokeessa. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä tehdyn *in vivo* rotan mikrotumatestin tulokset olivat negatiiviset.

Lamivudiini ei ole ollut genotoksinen *in vivo* -tutkimuksissa. Abakaviiri saattaa vähäisessä määrin aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo*, kun käytetään suuria koepitoisuuksia.

Dolotegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa dolutegraviiri ei ollut karsinogeeninen. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa käytettiin suun kautta annosteltua lamivudiinia, ei todettu karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyissä, suun kautta annosteltua abakaviiria koskeneissa karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä urosrottien kilpirauhasessa ja naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaiskudoksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista todettiin suurinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jota ilmeni hiirillä annoksella 110 mg/kg. Systeeminen altistus, jolla hiirissä ja rotissa ei todettu vaikutusta, oli 3- ja 7-kertainen verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että ihmiseen kohdistuva karsinogeenisuusriski on pienempi kuin kliininen hyöty.

### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suurten päivittäisten dolutegraviiriannosten pitkäaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto enintään 38 viikkoa). Dolutegraviirin ensisijainen vaikutus oli gastrointestinaalinen intoleranssi tai ärsytys, jota todettiin sekä rotilla että apinoilla annostasolla, joiden aiheuttama systeeminen altistus oli rotilla noin 38-kertainen ja apinoilla 1,5-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella. Koska gastrointestinaalisen intoleranssin katsotaan johtuvan vaikuttavan aineen paikallisesta annostelusta, yksiköt mg/kg tai mg/m<sup>2</sup> ovat sopivia turvallisuuden määrittäjiä tämän toksisuuden osalta. Gastrointestinaalista intoleranssia esiintyi apinoilla, kun annos oli 30-kertainen verrattuna ihmisen vastaavaan mg/kg-annokseen (verrattu 50-kiloiseen ihmiseen) ja 11-kertainen verrattuna ihmisen mg/m<sup>2</sup>-annokseen kliinisellä 50 mg:n kokonaisannoksella vuorokaudessa.

Toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei osoita, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Ihmisellä ei myöskään ole havaittu abakaviirin indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappeumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systeemiset altistukset olivat 7-21-kertaisia verrattuna ihmisten odotettuihin altistuksiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

### Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuutta selvittävät tutkimukset osoittavat, että dolutegraviiri, lamivudiini ja abakaviiri läpäisevät istukan.

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille rotille suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–17. päivänä, sillä ei ollut emoon eikä yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (50-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella).

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille kaneille suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–18. päivänä, sillä ei ollut yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (0,74-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella). Kaneilla havaittiin emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (heikentynyt ravinnonkulutus, ulosteen-/virtsanerityksen niukkuus/puuttuminen, hidastunut painonnousu) annostasolla 1 000 mg/kg (0,74-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella).

Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta oli viitteitä siitä, että se lisäisi varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen pienillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu rotilla edes hyvin suurilla systeemisillä altistuksilla.

Abakaviiri aiheutti kehittyville alkiuille ja sikiöille toksisia vaikutuksia rotilla, mutta ei kaneilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja -epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten kohtuun kuolleiden ja kuolleena syntyneiden poikasten määrän lisääntyminen. Tämän alkio- ja sikiötoksisuuden vuoksi abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehdyt hedelmällisyystutkimukset osoittivat, että dolutegraviirilla, abakaviirilla ja lamivudiinilla ei ole vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Asesulfaamikalium

Krospovidoni

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi)

Natriumtärkkelysglykolaatti

Natriumstearyylifumaraatti

Mansikkakerma-aromi

Sukraloosi

#### Tabletin päällyste

Keltainen rautaoksidi (E172)

Makrogoli

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta. Älä niele kuivausainetta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Läpinäkymätön, valkoinen HDPE (high density polyethylene) -purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki ja polyetyleenillä päällystetty induktiokuumenuksella saumattu tiiviste.

Yksi purkki sisältää 90 dispergoituvaa tablettia ja kuivausainetta.

Pakkaukseen sisältyy muovinen lääkemitta, jossa on asteikkomerkit 5 millilitran välein 15–40 millilitran alueella.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Dispergoitua tabletti on dispergoitava juomaveteen. Tabletti/tabletit on dispergoitava täysin 20 millilitraan juomavettä ennen nielemistä, ja lääke on annettava 30 minuutin kuluessa annoksen valmistamisesta (ks. kohta 4.2 ja vaiheittaiset käyttöohjeet).



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/14/940/003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.2014  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 20.6.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Kalvopäällysteiset tabletit:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura, 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero  
Burgos, 09400  
Espanja

Tai

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

Dispergoituvat tabletit:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura, 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero  
Burgos, 09400  
Espanja

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELO (VAIN YKSITTÄISPAKKAUKSET)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää  
dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria,  
abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja  
300 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuustietoa.

**VAROITUS**

Ota VÄLITTÖMÄSTI yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin yliherkkyyteen viittaava oire.

Paina tästä (mukaan liitetty varoituskortti)

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
pakkaukseen EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/940/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä  
pakkaukseen Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELO (VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET – PAKKAUKSESSA BLUE BOX -TIEDOT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää  
dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria,  
abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja  
300 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

VAROITUS! Ota VÄLITTÖMÄSTI yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin yliherkkyyteen  
viittaava oire.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/940/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA – KERRANNAISPAKKAUKSEN OSA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää  
dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria,  
abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja  
300 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuustietoa.

**VAROITUS**

Ota VÄLITTÖMÄSTI yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin yliherkkyyteen viittaava oire.

Paina tästä (mukaan liitetty varoituskortti)

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
pakkaukseen EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/940/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä  
pakkaukseen Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**

**PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletit  
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää  
dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria,  
abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja  
300 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista  
kuivausainetta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituvat tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Triumeq 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituva tabletti  
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 60 mg abakaviiria ja 30 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, dispergoituva  
90 dispergoituvaa tablettia

Pakkaus sisältää lääkemitan.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuustietoa.

**VAROITUS**

Ota VÄLITTÖMÄSTI yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin yliherkkyyteen viittaava oire.

Paina tästä (mukaan liitetty varoituskortti)



**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.  
Älä poista kuivausainetta. Älä niele kuivausainetta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/940/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**

**PURKIN ETIKETTI 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituvat tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Triumeq 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituva tabletti  
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria,  
abakaviirisulfaattia vastaten 60 mg abakaviiria ja 30 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, dispergoituva  
90 dispergoituvaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.  
Pidä purkki tiiviisti suljettuna.  
Älä poista kuivausainetta.  
Älä niele kuivausainetta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/940/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## TRIUMEQ KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT JA DISPERGOITUVAT TABLETIT, VAROITUSKORTTI POTILAALLE

### SIVU 1

**TÄRKEÄÄ – VAROITUSKORTTI POTILAALLE**  
**Triumeq (dolutegraviiri / abakaviiri / lamivudiini)**  
**kalvopäällysteiset tabletit ja dispergoituvat tabletit**  
**Pidä tämä kortti aina mukanasasi**

Koska Triumeq sisältää abakaviiria, jotkut Triumeq-valmistetta käyttävät potilaat voivat saada yliherkkyysoireita (vakavan allergisen reaktion). Tämä reaktio **voi olla hengenvaarallinen**, jos Triumeq-hoitoa jatketaan. **OTA VÄLITTÖMÄSTI YHTEYS LÄÄKÄRIISI, joka kertoo sinulle, onko sinun lopetettava Triumeq-valmisteen ottaminen jos:**

- 1) **saat ihottumaa TAI**
- 2) **sinulla on yksi tai useampia oireita vähintään KAHDESTA seuraavasta ryhmästä:**
  - kuume
  - hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
  - pahoinvointi tai oksentelu tai ripuli tai vatsakipu
  - voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne

Jos olet lopettanut Triumeq-hoidon yliherkkyysoireiden vuoksi, **ÄLÄ KOSKAAN OTA** Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä uudelleen, koska **jo muutamassa tunnissa** verenpaineesi voi laskea hengenvaarallisen alaisiksi tai voit kuolla.

**(katso kortin kääntöpuoli)**

### SIVU 2

Ota heti yhteys lääkäriisi, jos epäilet saaneesi Triumeq-valmistesta yliherkkyysoireita. Kirjoita tähän lääkärin yhteystiedot:

Lääkäri:..... Puhelinnumero:.....

**Jos oma lääkärisi ei ole tavoitettavissa, kysy kiireellisesti neuvoa joltakulta muulta lääkäriltä (esim. lähimmän sairaalan ensiavusta).**

Halutessasi yleistä Triumeq-valmistetta koskevaa tietoa, ota yhteys:

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Triumeq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Triumeq-valmistetta
3. Miten Triumeq-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Triumeq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Triumeq on ja mihin sitä käytetään**

Triumeq on lääke, joka sisältää kolmea HIV:n hoitoon käytettävää vaikuttavaa ainetta: abakaviiria, lamivudiinia ja dolutegraviiria. Abakaviiri ja lamivudiini ovat *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymin estäjiksi (NRTI)* kutsuttuja retroviruslääkkeitä ja dolutegraviiri kuuluu *integraasin estäjiksi (INI)* kutsuttuihin retroviruslääkkeisiin.

Triumeq-valmistetta käytetään **HIV:n (ihmisen immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion** hoitoon aikuisille ja vähintään 25 kg painaville nuorille ja lapsille.

Ennen kuin lääkäri määrää sinulle Triumeq-valmistetta, sinulle tehdään koe, jolla selvitetään, oletko tietyn tyyppisen HLA-B\*5701:ksi kutsutun geenin kantaja. Triumeq-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaan tiedetään olevan HLA-B\*5701-geenin kantaja. Potilailla, joilla on tämä geeni, on suuri vakavien yliherkkyysoireiden (allergisten reaktioiden) kehittymisen riski, jos he käyttävät Triumeq-valmistetta (ks. kohta 4 Yliherkkyysoireet).

Triumeq ei paranna HIV-infektiota. Se vähentää virusten määrää elimistössä ja pitää määrän pienenä. Tämän seurauksena myös CD4-solujen määrä veressä suurenee. CD4-solut ovat tietyn tyyppisiä veren valkosoluja, joilla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

Triumeq-hoito ei tehoa kaikkiin ihmisiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoidon tehoa.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Triumeq-valmistetta**

**Älä ota Triumeq-valmistetta**

- jos olet **allerginen (yliherkkä)** dolutegraviirille, abakaviirille (tai jollekin muulle abakaviiria sisältävälle lääkkeelle) tai lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Lue huolella yliherkkyysoireita koskeva tieto kohdasta 4.**

- jos käytät **fampridiini** -nimistä lääkettä (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini; käytetään multippliskleroosin hoidossa).  
→ Kerro lääkärille, jos epäilet että jokin näistä koskee sinua.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

##### **TÄRKEÄÄ – Yliherkkyysoireet**

**Triumeq sisältää abakaviiria ja dolutegraviiria.** Nämä molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, jota kutsutaan yliherkkyysoireeksi. Jos saat yliherkkyysoireen, sinun ei tulisi enää koskaan ottaa abakaviiria tai abakaviiria sisältäviä valmisteita: se voi olla hengenvaarallista.

#### **Lue huolella kaikki otsikon "Yliherkkyysoireet" alla olevan laatikon tiedot kohdassa 4.**

Triumeq-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyydestä. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

#### **Ole erityisen varovainen Triumeqin suhteen**

Jotkut Triumeq-valmistetta tai muita HIV-yhdistelmähoitoja saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Ota huomioon, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus
- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Triumeq-valmisteen käyttöä ilman lääkärin kehoitusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos sinulla on munuaisvaivoja.  
→ **Keskustele lääkärin kanssa ennen Triumeq-valmisteen käyttöä, jos jokin yllä mainituista koskee sinua.** Sinun voi olla tarpeen käydä useammin tarkastuksissa, myös verikokeissa, lääkähoidon aikana. Ks. lisätietoja kohdasta 4.

##### Abakaviiriyliherkkyysoireet

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B\*5701:ksi kutsuttua geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireen** (vakavan allergisen reaktion).

→ **Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

##### Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri saattaa suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

→ **Kerro lääkärille**, jos sinulla on sydän- ja verisuonivaivoja, jos tupakoit tai jos sinulla on jokin sairaus, joka voi suurentaa sydän- ja verisuonisairauksien riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Triumeq-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

##### Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville potilaille voi kehittyä myös muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Tällaisia voivat olla:

- infektioiden ja tulehduksen oireet
- nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet.

Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun käytät Triumeq-valmistetta.

→ **Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoitojen haittavaikutukset" tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**



## Lapset

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 25 kg painaville lapsille, sillä lääkkeen jokaisen vaikuttavan aineen määrää ei voida muuttaa lapsen painon mukaan.

## Muut lääkevalmisteet ja Triumeq

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota Triumeq-valmistetta samanaikaisesti seuraavan lääkkeen kanssa:

- fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampriidiini), käytetään **multippeliskleroosin** hoidossa.

Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa Triumeq-valmisteen tehoon tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Triumeq voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

**Kerro lääkärille**, jos käytät jotakin *seuraavassa luettelossa* mainittua lääkettä:

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon
- **antacidit**, joita käytetään **ruuansulatusvaivojen ja närästyksen** hoitoon. **Älä ota antasidia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen (*ks. myös kohta 3*).
- ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia. **Jos otat Triumeqia ruuan kanssa**, voit ottaa ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia samaan aikaan Triumeqin kanssa. **Jos et ota Triumeqia ruuan kanssa, älä ota ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen (*ks. myös kohta 3*).
- emtrisitabiini, etraviriini, efavirentsi, nevirapiini tai tipranaviiri-ritonaviri-yhdistelmä, joita käytetään **HIV-infektion** hoitoon
- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV- tai hepatiitti B -infektion** hoitoon
- kladribiini, jota käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden** hoitoon
- trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmää, joka on **bakteeri-infektioiden** hoitoon käytetty antibiootti
- fenytoiini ja fenobarbitaali, joita käytetään **epilepsian** hoitoon
- okskarbatsepiini ja karbamatsepiini, joita käytetään **epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), joka on **masennuksen** hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- **metadoni**, jota käytetään heroinin **korvaushoitona**. Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos käytät metadonia, tilaasi seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannostasi voidaan joutua muuttamaan.
- **riosiguaatti, korkean verenpaineen** hoitoon **verisuonissa**, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimot). Lääkärisi saattaa joutua pienentämään riosiguaattiannostasi, sillä abakaviiri voi suurentaa veren riosiguaattipitoisuuksia.

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin näistä. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai määrätä ylimääräisiä seurantakäyntejä.

## Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** Triumeq-hoidon riskeistä ja hyödyistä.

Triumeq-valmisteen ottaminen raskaaksi tulemisen aikaan tai raskauden 6 ensimmäisen viikon aikana voi suurentaa hermostoputken kehityshäiriön, kuten spina bifidan (selkärankahalkion), kaltaisen synnynnäisen vian riskiä.

Jos voit tulla raskaaksi Triumeq-valmistetta käyttäessäsi:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** siitä, onko sinun aiheellista käyttää ehkäisyä, esimerkiksi kondomeja tai ehkäisytabletteja.

Kerro lääkärillesi heti, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri tarkistaa lääkityksesi. Älä lopeta Triumeq-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä lääkärin kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle ja syntymättömälle lapsellesi.

### **Imetys**

Imettämistä *ei suositella* HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Pieni määrä Triumeq-valmisteen sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, *keskustele asiasta* lääkärin kanssa *mahdollisimman pian*.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

**Triumeq voi aiheuttaa huimausta** ja muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

→ **Älä aja tai käytä koneita**, ellet ole varma, ettei havaintokykyysi ole heikentynyt.

### **Triumeq sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Triumeq-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Tavanomainen annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.**

Niele tabletti pienen nestemäärän kanssa. Triumeq voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Lapset ja nuoret, jotka painavat vähintään 25 kg, voivat ottaa aikuisten annoksen eli yhden tabletin kerran vuorokaudessa.

Jos painat alle 25 kg, et voi ottaa kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja, sillä lääkkeen jokaisen vaikuttavan aineen määrää ei voida muuttaa painosi mukaan. Lääkärin on määrättävä sinulle dispergoituvia Triumeq-tabletteja tai jokaista vaikuttavaa ainetta erikseen.

Triumeq on saatavilla kalvopäällysteisinä ja dispergoituvina tabletteina. Kalvopäällysteiset ja dispergoituvat tabletit eivät ole samanlaisia. Tästä syystä et saa vaihtaa kalvopäällysteisiä ja dispergoituvia tabletteja toisiinsa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

**Älä ota antasidia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen. Muut mahalaukun happamuutta vähentävät lääkkeet, kuten ranitidiini ja omepratsoli, voidaan ottaa samaan aikaan Triumeq-valmisteen kanssa.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita antasidien käytöstä Triumeq-valmisteen kanssa.

**Jos otat Triumeqia ruuan kanssa, voit ottaa ravintolisiä tai monivitaminivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia samaan aikaan Triumeqin kanssa. Jos et ota Triumeqia ruuan kanssa, älä ota kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävää ravintolisää tai monivitaminivalmistetta 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen.**

→Pyydä lääkäriltä lisäohjeita kalsiumia-, rautaa- tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitaminivalmisteiden käytöstä Triumeq-valmisteen kanssa.

#### **Jos otat enemmän Triumeq-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat liian monta Triumeq-tablettia, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.** Näytä heille Triumeq-pakkaus, jos mahdollista.

#### **Jos unohdat ottaa Triumeq-valmistetta**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos kuitenkin seuraava annos pitäisi ottaa jo alle 4 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin.

→ **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton**

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton mistä tahansa syystä – varsinkin siitä syystä, että epäilet saaneesi haittavaikutuksia, tai siksi, että sinulla on muu sairaus:

**Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat ottaa lääkettä uudestaan.** Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö oireesi yliherkkyyksireaktioon. Jos lääkäri on sitä mieltä, että oireesi voivat liittyä yliherkkyyksireaktioon, **sinua kielletään enää koskaan ottamasta Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria tai dolutegraviiria sisältävää lääkettä.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Jos lääkäri kertoo, että voit aloittaa Triumeq-hoidon uudelleen, sinua saatetaan pyytää ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavilla lääketieteellistä apua.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa, johtuvatko oireet Triumeq-valmisteesta, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Abakaviiri voi aiheuttaa yliherkkyyksireaktion (vakavan allergisen reaktion), erityisesti sellaisilla henkilöillä, jotka ovat HLA-B\*5701-geenin kantajia. Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B\*5701:ksi kutsuttua geeniä, voivat saada **yliherkkyyksireaktion**, jota kuvataan tässä pakkausselosteessa laatikossa, jonka otsikkona on "Yliherkkyyksireaktiot". **On hyvin tärkeää, että luet ja ymmärrät tätä vakavaa reaktiota koskevan tiedon.**

**Alla lueteltujen Triumeq-valmisteen haittavaikutusten lisäksi HIV-yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tiloja.**

On tärkeää lukea tässä osiossa otsikolla "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset" kerrottu tieto.

### **Yliherkkyyksireaktiot**

Triumeq sisältää abakaviiria ja dolutegraviiria. Nämä molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka tunnetaan yliherkkyyksireaktiona.

Näitä yliherkkyysoireita on havaittu enemmän abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

### **Kuka saa näitä reaktioita?**

Kuka tahansa Triumeq-valmistetta saava potilas voi saada yliherkkyysoireita, joka voi olla hengenvaarallinen, jos Triumeq-hoitoa jatketaan.

Henkilöillä, joilla on HLA-B\*5701:ksi kutsuttu geeni, on suurempi todennäköisyys saada yliherkkyysoireita (mutta voit saada reaktion, vaikka sinulla ei olisi tätä geeniä). Geenitesti, jolla tämä geeni poissuljetaan, tulee tehdä jo ennen kuin sinulle määrätään Triumeq-valmistetta. Jos tiedät, että sinulla on tämä geeni, kerro siitä lääkärille.

### **Millaisia oireet ovat?**

Yleisimpiä oireita ovat:

**kuume ja ihottuma.**

Muita yleisiä oireita ovat:

**pahoinvointi**, oksentelu, ripuli, vatsakipu, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat:

nivel- tai lihaskivut, niskan turpoaminen, hengästyminen, kurkkukipu, yskä, satunnaiset päänsäryt, silmätulehdukset (konjunktiviitti), haavaumat suussa, matala verenpaine, käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen.

### **Milloin näitä reaktioita ilmenee?**

Yliherkkyysoireet voivat alkaa koska tahansa Triumeq-hoidon aikana, mutta ne ovat todennäköisempiä kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

### **Ota heti yhteys lääkäriin:**

**1 jos saat ihottumaa TAI**

**2 jos saat oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireryhmästä:**

- **kuume**
- **hengästyminen, kurkkukipu tai yskä**
- **pahoinvointi tai oksentelu, ripuli tai vatsakipu**
- **voimakas väsymys tai säryt ja kivut tai yleinen huonovointisuuden tunne.**

**Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Triumeq-valmisteen käytön.**

### **Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton**

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton yliherkkyysoireiden vuoksi, **et saa KOSKAAN ENÄÄ ottaa Triumeq-valmistetta tai mitään muuta abakaviiria sisältäviä lääkkeitä.** Jos otat niitä, verenpaineesi voi laskea vaarallisen alaksi jo tuntien sisällä ja tämä voi johtaa kuolemaan. Älä myöskään enää koskaan käytä dolutegraviiria sisältäviä lääkkeitä.

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton mistä tahansa syystä – varsinkin siitä syystä, että epäilet saaneesi haittavaikutuksia, tai siksi, että sinulla on muu sairaus:

**Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon uudestaan.** Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö oireesi yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet olla yliherkkyysoireita, **sinua kielletään enää koskaan ottamasta Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä.** Sinua voidaan myös kieltää enää koskaan käyttämästä dolutegraviiria sisältäviä lääkkeitä. On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Joskus henkilöt, joilla on ollut vain yksi varoituskortissa mainituista oireista ennen hoidon lopettamista ja jotka ovat aloittaneet abakaviirihoidon uudelleen, ovat saaneet yliherkkyysoireita.

Erittäin harvoin henkilöt, jotka ovat ottaneet abakaviiria sisältäviä lääkkeitä aiemmin ilman yliherkkyysoireita, ovat saaneet yliherkkyysoireita, kun he aloittavat näiden lääkkeiden ottamisen uudestaan.

Jos lääkäri kertoo, että voit aloittaa Triumeq-hoidon uudelleen, sinua saatetaan pyytää ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavilla lääketieteellistä apua.

Jos olet yliherkkä Triumeq-valmistelle, toimita kaikki käyttämättömät Triumeq-tabletit hävitettäväksi turvallisesti. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Triumeq-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyysoireista. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **yli yhdellä henkilöllä kymmenestä:**

- päänsärky
- ripuli
- pahoinvointi
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- energian puute (uupumus).

### **Yleiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä kymmenestä:**

- yliherkkyysoireet (*ks. kohta Yliherkkyysoireet edellä*)
- ruokahaluttomuus
- ihottuma
- kutina
- oksentelu
- maha- (*vatsa-*) kipu
- maha- (*vatsa-*) vaivat
- painonnousu
- ruuansulatusvaivat
- ilmavaivat
- heitehuimaus
- poikkeavat unet
- painajaiset
- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- ahdistuneisuus
- väsymys
- uneliaisuus
- kuume
- yskä
- ärtynyt tai vuotava nenä

- hiusten lähtö
- lihaskipu ja -vaivat
- nivelkipu
- heikotuksen tunne
- yleinen huonon olon tunne.

Yleisiä verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- maksaentsyymiarvojen nousu.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä sadasta:**

- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- itsemurha-ajatukset tai -käyttäytyminen (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
- paniikkikohtaus.

Melko harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- veren hyytymisen kannalta tärkeiden verisolujen määrän lasku (*trombosytopenia*)
- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai pieni valkosolujen määrä (*neutropenia*)
- veren sokeriarvojen (glukoosiarvojen) kohoaminen
- veren triglyseridiarvojen (rasva-arvojen) kohoaminen.

### **Harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä tuhannesta:**

- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa)
- itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)

→ **Kerro välittömästi lääkärillesi** mikäli koet mitä tahansa mielenterveysongelmia (ks. myös muut mielenterveysongelmat yllä).

Harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- bilirubiinimäärän kasvu (maksan toiminnasta kertova koe)
- *amylaasiksi* kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta:**

- tunnottomuus, kihelmöinti iholla (pistely)
- heikkouden tunne raajoissa
- ihottuma, jossa voi muodostua rakkuloita ja joka näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma läikkä, jonka ympärillä vaaleampi alue ja reunoilla tumma rengas) (*monimuotoinen punavihoittuma, erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt ihottuma, jossa on rakkuloita ja jossa iho kuoriutuu, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten alueelta (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä*) ja vielä vakavampi ihottumamuoto, jossa ihoa kuoriutuu yli 30 %:ssa kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- maitohapposidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Hyvin harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

Jos havaitset haittavaikutuksia,

→ **Keskustele lääkärin kanssa.** Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

### **Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset**

Yhdistelmähoito, kuten Triumeq, voi aiheuttaa muita oireita HIV-hoidon aikana.

### **Infektion ja tulehduksen oireet**

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio tai AIDS, on heikko immuunijärjestelmä ja heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (*opportunistisia infektioita*) on muita suurempi.

Tällaiset infektiot ovat voineet olla ”hiljaisina” ja heikko immuunijärjestelmä ei ole havainnut niitä ennen hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmä vahvistuu ja saattaa hyökätä näiden infektioiden kimppuun, mikä voi aiheuttaa infektion tai tulehduksen oireita. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmä voi vahvistuessaan hyökätä myös terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet voivat ilmetä useita kuukausia HIV-infektion hoidon aloittamisen jälkeen. Oireita voivat olla:

- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen syke) tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus tai liikehdintä)
- käsistä tai jaloista alkavaa heikkoutta, joka etenee kohti vartaloa.

**Jos saat infektion** tai tulehduksen **oireita** tai huomaat jonkin yllämainituista oireista:

→ **Kerro heti lääkäriillesi.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

### **Nivelkipu, jäykkyys ja luustovaivat**

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luukuolio eli *osteonekroosi*. Tässä sairaudessa osa luukudoksesta kuolee, koska luun verenkiertoon heikentynyt. Tämän sairauden riski voi olla suurentunut:

- jos yhdistelmähoito on jatkunut pitkään
- jos käytetään samanaikaisesti tulehduslääkkeinä kortikosteroideja
- jos potilas käyttää alkoholia
- jos immuunijärjestelmä on hyvin heikko
- jos potilas on ylipainoinen.

### **Osteonekroosin oireita ovat:**

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut (erityisesti lonkassa, polvessa tai hartiassa)
- liikkumisvaikeudet.

Jos huomaat jonkin näistä oireista:

→ **Kerro asiasta lääkäriille.**

### **Vaikutukset painoon, veren rasva-arvoihin ja verensokeriarvoihin**

HIV-hoidon aikana saattaa esiintyä painonnousua ja veren rasva-arvojen sekä verensokeriarvojen suurenemista. Tämä liittyy osittain terveydentilan ja elämäntapojen palautumiseen ennalleen, ja joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Triumeq-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Triumeq sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K29/32), natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli/PEG, talkki, musta rautaoksidi ja punainen rautaoksidi.
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Triumeq kalvopäällysteiset tabletit ovat purppuranpunaisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu "572 Tri".

Kalvopäällysteiset tabletit ovat 30 tablettia sisältävissä purkeissa.

Purkki sisältää kuivausainetta kosteuden vähentämiseksi. Pidä kuivausaine purkissa avaamisen jälkeen, älä poista sitä.

Saatavilla on myös kerrannaispakkauksia, jotka sisältävät 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 30 kalvopäällysteistä tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

TAI

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:



**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.

**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**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Sími: + 354 535 7000

Tel: + 421 800500589

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Triumeq 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituva tabletti dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain hoidettavalle lapselle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin hoidettavalla lapsella.
- Jos havaitset lapsella haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Triumeq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Triumeq-valmistetta
3. Miten Triumeq-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Triumeq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Vaiheittaiset käyttöohjeet

#### **1. Mitä Triumeq on ja mihin sitä käytetään**

Triumeq on lääke, joka sisältää kolmea HIV:n hoitoon käytettävää vaikuttavaa ainetta: abakaviiria, lamivudiinia ja dolutegraviiria. Abakaviiri ja lamivudiini ovat *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymin estäjiksi (NRTI)* kutsuttuja retroviruslääkkeitä ja dolutegraviiri kuuluu *integraasin estäjiksi (INI)* kutsuttuihin retroviruslääkkeisiin.

Triumeq-valmistetta käytetään **HIV:n (ihmisen immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion** hoitoon lapsille, jotka painavat vähintään 14 kg mutta alle 25 kg.

Ennen kuin lääkäri määrää hoidettavalle lapselle Triumeq-valmistetta, lapselle tehdään koe, jolla selvitetään, onko hän tietyn tyypin HLA-B\*5701:ksi kutsutun geenin kantaja. Triumeq-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaan tiedetään olevan HLA-B\*5701-geenin kantaja. Potilailla, joilla on tämä geeni, on suuri vakavien yliherkkyysoireiden (allergisten reaktioiden) kehittymisen riski, jos he käyttävät Triumeq-valmistetta (ks. kohta 4 Yliherkkyysoireet).

Triumeq ei paranna HIV-infektiota. Se vähentää virusten määrää elimistössä ja pitää määrän pienenä. Tämän seurauksena myös CD4-solujen määrä veressä suurenee. CD4-solut ovat tietyn tyyppisiä veren valkosoluja, joilla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

Triumeq-hoito ei tehoa kaikkiin ihmisiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoidon tehoa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Triumeq-valmistetta**

##### **Älä käytä Triumeq-valmistetta**

- jos hoidettava lapsi on **allerginen (yliherkkä)** dolutegraviirille, abakaviirille (tai jollekin muulle abakaviiria sisältävälle lääkkeelle) tai lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Lue huolella yliherkkyysoireita koskeva tieto kohdasta 4.**

- jos hoidettava lapsi käyttää **fampridiini**-nimistä lääkettä (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini; käytetään multipeliskleroosin hoidossa).  
→ Kerro lääkärille, jos epäilet, että jokin näistä koskee lasta.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

#### **TÄRKEÄÄ – Yliherkkyysoireet**

**Triumeq sisältää abakaviiria ja dolutegraviiria.** Nämä molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, jota kutsutaan yliherkkyysoireeksi. Jos hoidettava lapsi saa yliherkkyysoireen, lapsen ei tulisi enää koskaan ottaa abakaviiria tai abakaviiria sisältäviä valmisteita: se voi olla hengenvaarallista.

#### **Lue huolella kaikki otsikon "Yliherkkyysoireet" alla olevan laatikon tiedot kohdassa 4.**

Triumeq-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyydestä. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

#### **Ole erityisen varovainen Triumeqin suhteen**

Jotkut Triumeq-valmistetta tai muita HIV-yhdistelmähoitoja saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Ota huomioon, että riski voi olla suurempi:

- jos hoidettavalla lapsella on keskivaikea tai vaikea maksasairaus
- jos hoidettavalla lapsella on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos lapsella on hepatiitti B -infektio, Triumeq-valmisteen käyttöä ei saa lopettaa ilman lääkärin kehotusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos hoidettavalla lapsella on munuaisvaurio.  
→ **Keskustele lääkärin kanssa ennen Triumeq-valmisteen käyttöä, jos jokin yllä mainituista koskee hoidettavaa lasta.** Lapsen voi olla tarpeen käydä useammin tarkastuksissa, myös verikokeissa, lääkehoidon aikana. Ks. lisätietoja kohdasta 4.

#### Abakaviiriyliherkkyysoireet

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B\*5701:ksi kutsuttua geenä, voivat saada **yliherkkyysoireen** (vakavan allergisen reaktion).

→ **Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri saattaa suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

→ **Kerro lääkärille**, jos hoidettavalla lapsella on sydän- ja verisuonivaurio, jos lapsi tupakoi tai jos lapsella on jokin sairaus, joka voi suurentaa sydän- ja verisuonisairauksien riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Triumeq-hoidon antamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

#### Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville potilaille voi kehittyä myös muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Tällaisia voivat olla:

- infektioiden ja tulehduksen oireet
- nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet.

Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun annat Triumeq-valmistetta.

→ Lue kohta ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoiton haittavaikutukset” tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

### Lapset

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 14 kg painaville lapsille, sillä lääkkeen jokaisen vaikuttavan aineen määrää ei voida muuttaa painon mukaan.

Lasten tulee käydä sovituilla lääkärikäynneillä (lisätiedot, ks. kohta 3 ”Miten Triumeq-valmistetta annetaan”).

### Muut lääkevalmisteet ja Triumeq

Kerro lääkärille, jos hoidettava lapsi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa Triumeq-valmisteen tehoon tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Triumeq voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

**Kerro lääkärille**, jos hoidettava lapsi käyttää jotakin seuraavassa luettelossa mainittua lääkettä:

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon
- **antasidit**, joita käytetään **ruuansulatusvaivojen ja närästyksen** hoitoon. **Älä anna antasidia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3).
- ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia. **Jos annat Triumeqia ruuan kanssa**, voit antaa ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia samaan aikaan Triumeqin kanssa. **Jos et anna Triumeqia ruuan kanssa, älä anna ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen antamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen antamisen jälkeen (ks. myös kohta 3).
- emtrisitabiini, etraviriini, efavirensi, nevirapiini tai tipranaviiri-ritonaviri-yhdistelmä, joita käytetään **HIV-infektion** hoitoon
- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV- tai hepatiitti B -infektion** hoitoon
- kladribiini, jota käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden** hoitoon
- trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmää, joka on **bakteeri-infektioiden** hoitoon käytetty antibiootti
- fenytoiini ja fenobarbitaali, joita käytetään **epilepsian** hoitoon
- okskarbatsepiini ja karbamatsepiini, joita käytetään **epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), joka on **masennuksen** hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- **metadoni**, jota käytetään heroiinin **korvaushoitona**. Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos hoidettava lapsi käyttää metadonia, lapsen tilaa seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannosta voidaan joutua muuttamaan.

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos hoidettava lapsi käyttää jotakin näistä. Lääkäri saattaa muuttaa lapsen annosta tai määrätä ylimääräisiä seurantakäyntejä.

### Raskaus

Potilaat, jotka ovat raskaana, epäilevät olevansa raskaana tai suunnittelevat lapsen hankkimista:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** Triumeq-hoidon riskeistä ja hyödyistä.

Triumeq-valmisteen ottaminen raskaaksi tulemisen aikaan tai raskauden 6 ensimmäisen viikon aikana voi suurentaa hermostoputken kehityshäiriön, kuten spina bifidan (selkärankahalkion), kaltaisen synnynnäisen vian riskiä.

Potilaat, jotka voivat tulla raskaaksi käyttäessään Triumeq-valmistetta:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** siitä, onko sinun aiheellista käyttää ehkäisyä, esimerkiksi kondomeja tai ehkäisytabletteja.

Kerro lääkärillesi heti, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri tarkistaa lääkityksesi. Älä lopeta Triumeq-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä lääkärin kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle ja syntymättömälle lapsellesi.

### **Imetys**

Imettämistä *ei suositella* HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Pieni määrä Triumeq-valmisteen sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, *keskustele asiasta* lääkärin kanssa *mahdollisimman pian*.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

**Triumeq voi aiheuttaa huimausta** ja muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

→ **Älä aja tai käytä koneita**, ellet ole varma, ettei havaintokykyysi ole heikentynyt.

### **Triumeq sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per dispergoituva tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Triumeq-valmistetta annetaan**

Anna tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää sopivan Triumeq-annoksen hoidettavalle lapselle lapsen painon perusteella.

Jos hoidettava lapsi painaa alle 14 kg, Triumeq ei sovellu lapselle, sillä ei tiedetä, onko Triumeq tällöin turvallinen ja tehokas. Lääkäri määrää lapselle vaikuttavia aineita erikseen.

Triumeq voidaan antaa **aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan**.

Dispergoituvat tabletit on hajotettava juomaveteen. Tablettien on hajottava veteen täysin ennen nielemistä. Tabletteja ei saa pureskella, pilkkoa tai murskata.

**Lasten Triumeq-annosta** on muutettava lapsen painon noustessa.

→ Onkin tärkeää, että lapset **käyvät sovituilla lääkärikäynneillä**.

Triumeq on saatavilla kalvopäällysteisinä ja dispergoituvina tabletteina. Kalvopäällysteiset ja dispergoituvat tabletit eivät ole samanlaisia. Tästä syystä et saa vaihtaa kalvopäällysteisiä ja dispergoituvia tabletteja toisiinsa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

**Älä anna antasidia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen antamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen antamisen jälkeen. Muut mahalaukun happamuutta vähentävät lääkkeet, kuten ranitidiini ja omepratsoli, voidaan ottaa samaan aikaan Triumeq-valmisteen kanssa.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita antasidien käytöstä Triumeq-valmisteen kanssa.

**Jos annat Triumeqia ruuan kanssa, voit antaa ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, samaan aikaan Triumeqin kanssa. Jos et anna Triumeqia ruuan kanssa, älä anna kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävää ravintolisää tai monivitamiinivalmistetta 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen antamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen antamisen jälkeen.**

→Pyydä lääkäriltä lisäohjeita kalsiumia-, rautaa- tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden käytöstä Triumeq-valmisteen kanssa.

#### **Jos annat enemmän Triumeq-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos annat liian monta dispergoituvaa Triumeq-tablettia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista. Näytä heille Triumeq-pakkaus, jos mahdollista.

#### **Jos unohdat antaa Triumeq-valmistetta**

Jos unohdat antaa annoksen, anna se heti muistaessasi. Jos kuitenkin seuraava annos pitäisi antaa jo alle 4 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja anna seuraava annos normaaliin aikaan. Jatka sen jälkeen lapsen hoitoa kuten aikaisemmin.

→ **Älä anna kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen antamisen**

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen antamisen lapselle mistä tahansa syystä – varsinkin jos olet lopettanut lääkevalmisteen antamisen siitä syystä, että epäilet lapsen saaneen haittavaikutuksia, tai siksi, että lapsella on muu sairaus:

**Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat antaa lääkettä uudestaan.** Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö lapsen oireet yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että oireet voivat liittyä yliherkkyysoireisiin, **sinua kielletään enää koskaan antamasta lapselle Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria tai dolutegraviiria sisältävää lääkettä.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Jos lääkäri kertoo, että voit aloittaa Triumeq-hoidon antamisen uudelleen, sinua saatetaan pyytää antamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa lapselle on tarvittaessa saatavilla lääketieteellistä apua.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa, johtuvatko oireet Triumeq-valmisteesta, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista lapsen terveydessä tapahtuvista muutoksista.**

Abakaviiri voi aiheuttaa yliherkkyysoireiden (vakavan allergisen reaktion), erityisesti sellaisilla henkilöillä, jotka ovat HLA-B\*5701-geenin kantajia. Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B\*5701:ksi kutsuttua geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireiden**, jota kuvataan tässä pakkausselosteessa laatikossa, jonka otsikkona on ”Yliherkkyysoireet”. **On hyvin tärkeää, että luet ja ymmärrät tätä vakavaa reaktiota koskevan tiedon.**

**Alla lueteltujen Triumeq-valmisteen haittavaikutusten lisäksi** HIV-yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tiloja.

On tärkeää lukea tässä osiossa otsikolla ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset” kerrottu tieto.



## **Yliherkkyysoireet**

Triumeq sisältää abakaviiria ja dolutegraviiria. Nämä molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka tunnetaan yliherkkyysoireena.

Näitä yliherkkyysoireita on havaittu enemmän abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

### **Kuka saa näitä reaktioita?**

Kuka tahansa Triumeq-valmistetta saava potilas voi saada yliherkkyysoireen, joka voi olla hengenvaarallinen, jos Triumeq-hoitoa jatketaan.

Henkilöillä, joilla on HLA-B\*5701:ksi kutsuttu geeni, on suurempi todennäköisyys saada yliherkkyysoire (mutta lapsi voi saada reaktion, vaikka hänellä ei olisi tätä geeniä). Geenitesti, jolla tämä geeni poissuljetaan, tulee tehdä jo ennen kuin hoidettavalle lapselle määrätään Triumeq-valmistetta. Jos tiedät, että lapsella on tämä geeni, kerro siitä lääkärille.

### **Millaisia oireet ovat?**

Yleisimpiä oireita ovat:

**kuume ja ihottuma.**

Muita yleisiä oireita ovat:

**pahoinvointi**, oksentelu, ripuli, vatsakipu, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat:

nivel- tai lihaskivut, niskan turpoaminen, hengästyminen, kurkkukipu, yskä, satunnaiset päänsäryt, silmätulehdukset (konjunktiviitti), haavaumat suussa, matala verenpaine, käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen.

### **Milloin näitä reaktioita ilmenee?**

Yliherkkyysoireet voivat alkaa koska tahansa Triumeq-hoidon aikana, mutta ne ovat todennäköisempiä kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

### **Ota heti yhteys lääkäriin:**

**1 jos lapsi saa ihottumaa TAI**

**2 jos lapsi saa oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireeryhmästä:**

- **kuume**
- **hengästyminen, kurkkukipu tai yskä**
- **pahoinvointi tai oksentelu, ripuli tai vatsakipu**
- **voimakas väsymys tai säryt ja kivut tai yleinen huonovointisuuden tunne.**

**Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Triumeq-valmisteen antamisen.**

### **Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen antamisen**

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen antamisen lapselle yliherkkyysoireen vuoksi, **et saa KOSKAAN ENÄÄ antaa lapselle Triumeq-valmistetta tai mitään muuta abakaviiria sisältäviä lääkkeitä.** Jos annat niitä, lapsen verenpaine voi laskea vaarallisen alaksi jo tuntien sisällä ja tämä voi johtaa kuolemaan. Älä myöskään enää koskaan anna lapselle dolutegraviiria sisältäviä lääkkeitä.

Jos lapsi on lopettanut Triumeq-valmisteen otton mistä tahansa syystä – varsinkin siitä syystä, että epäilet lapsen saaneen haittavaikutuksia, tai siksi, että lapsella on muu sairaus:

**Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon uudestaan.** Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö lapsen oireet yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet olla yliherkkyysoireita, **sinua kielletään enää koskaan antamasta lapselle Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä.** Sinua voidaan myös kieltää enää koskaan antamasta lapselle dolutegraviiria sisältäviä lääkkeitä. On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Joskus henkilöt, joilla on ollut vain yksi varoituskortissa mainituista oireista ennen hoidon lopettamista ja jotka ovat aloittaneet abakaviirihoidon uudelleen, ovat saaneet yliherkkyysoireita.

Erittäin harvoin henkilöt, jotka ovat ottaneet abakaviiria sisältäviä lääkkeitä aiemmin ilman yliherkkyysoireita, ovat saaneet yliherkkyysoireita, kun he aloittavat näiden lääkkeiden ottamisen uudestaan.

Jos lääkäri kertoo, että voit aloittaa Triumeq-hoidon antamisen uudelleen, sinua saatetaan pyytää antamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa lapselle on tarvittaessa saatavilla lääketieteellistä apua.

Jos lapsi on yliherkkä Triumeq-valmisteelle, toimita kaikki käyttämättömät Triumeq-tabletit hävitettäväksi turvallisesti. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Triumeq-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyysoireista. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **yli yhdellä henkilöllä kymmenestä:**

- päänsärky
- ripuli
- pahoinvointi
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- energian puute (uupumus).

### **Yleiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä kymmenestä:**

- yliherkkyysoireet (*ks. kohta Yliherkkyysoireet edellä*)
- ruokahaluttomuus
- ihottuma
- kutina
- oksentelu
- maha- (*vatsa-*) kipu
- maha- (*vatsa-*) vaivat
- painonnousu
- ruuansulatusvaivat
- ilmavaivat
- heitehuimaus
- poikkeavat unet
- painajaiset
- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- ahdistuneisuus
- väsymys
- uneliaisuus
- kuume
- yskä

- ärtynyt tai vuotava nenä
- hiusten lähtö
- lihaskipu ja -vaivat
- nivelkipu
- heikotuksen tunne
- yleinen huonon olon tunne.

Yleisiä verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- maksaentsyymiarvojen nousu.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä sadasta:**

- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- itsemurha-ajatukset tai -käyttäytyminen (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
- paniikkikohtaus.

Melko harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- veren hyyttymisen kannalta tärkeiden verisolujen määrän lasku (*trombosytopenia*)
- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai pieni valkosolujen määrä (*neutropenia*)
- veren sokeriarvojen (glukoosiarvojen) kohoaminen
- veren triglyseridiarvojen (rasva-arvojen) kohoaminen.

### **Harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä tuhannesta:**

- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa)
- itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)

→ **Kerro välittömästi lääkärille**, mikäli hoidettava lapsi kokee mitä tahansa mielenterveysongelmia (ks. myös muut mielenterveysongelmat yllä).

Harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- bilirubiinimäärän kasvu (maksan toiminnasta kertova koe)
- *amylaasiksi* kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta:**

- tunnottomuus, kihelmöinti iholla (pistely)
- heikkouden tunne raajoissa
- ihottuma, jossa voi muodostua rakkuloita ja joka näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma läikkä, jonka ympärillä vaaleampi alue ja reunoilla tumma rengas) (*monimuotoinen punavihoittuma, erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt ihottuma, jossa on rakkuloita ja jossa iho kuoriutuu, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten alueelta (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä*) ja vielä vakavampi ihottumamuoto, jossa ihoa kuoriutuu yli 30 %:ssa kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- maitohapposidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Hyvin harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

Jos havaitset hoidettavalla lapsella haittavaikutuksia,

→ **Keskustele lääkärin kanssa.** Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

### **Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset**

Yhdistelmähoito, kuten Triumeq, voi aiheuttaa muita oireita HIV-hoidon aikana.

#### **Infektion ja tulehduksen oireet**

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio tai AIDS, on heikko immuunijärjestelmä ja heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (*opportunistisia infektioita*) on muita suurempi.

Tällaiset infektiot ovat voineet olla ”hiljaisina” ja heikko immuunijärjestelmä ei ole havainnut niitä ennen hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmä vahvistuu ja saattaa hyökätä näiden infektioiden kimppuun, mikä voi aiheuttaa infektion tai tulehduksen oireita. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmä voi vahvistuessaan hyökätä myös terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet voivat ilmetä useita kuukausia HIV-infektion hoidon aloittamisen jälkeen. Oireita voivat olla:

- sydämentykytyks (nopea tai epäsäännöllinen syke) tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus tai liikehdintä)
- käsistä tai jaloista alkavaa heikkoutta, joka etenee kohti vartaloa.

**Jos lapsi saa infektion** tai tulehduksen **oireita** tai jonkin yllä mainituista oireista:

→ **Kerro heti lääkärille.** Älä anna muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

#### **Nivelkipu, jäykkyys ja luustovaivat**

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luukuolio eli *osteonekroosi*. Tässä sairaudessa osa luukudoksesta kuolee, koska luun verenkiertoon heikentynyt. Tämän sairauden riski voi olla suurentunut:

- jos yhdistelmähoito on jatkunut pitkään
- jos käytetään samanaikaisesti tulehduslääkkeinä kortikosteroideja
- jos potilas käyttää alkoholia
- jos immuunijärjestelmä on hyvin heikko
- jos potilas on ylipainoinen.

#### **Osteonekroosin oireita ovat:**

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut (erityisesti lonkassa, polvessa tai hartiassa)
- liikkumisvaikeudet.

Jos lapsella on jonkin näistä oireista:

→ **Kerro asiasta lääkärille.**

#### **Vaikutukset painoon, veren rasva-arvoihin ja verensokeriarvoihin**

HIV-hoidon aikana saattaa esiintyä painonnousua ja veren rasva-arvojen sekä verensokeriarvojen suurenemista. Tämä liittyy osittain terveydentilan ja elämäntapojen palautumiseen ennalleen, ja joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Triumeq-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta. Älä niele kuivausainetta.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Triumeq sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 60 mg abakaviiria ja 30 mg lamivudiinia.
- Muut aineet ovat asesulfaamikalium, krosprovidoni, mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni, silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi), natriumtärkkelysglykolaatti, natriumstearyyliyifumaraatti, mansikkakerma-aromi, sukraloosi, polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu), makrogoli, talkki, titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172).
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per dispergoituva tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Triumeq dispergoituvat tabletit ovat keltaisia, kaksoiskuperia, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”SV WTU”.

Dispergoituvat tabletit ovat 90 tablettia sisältävissä purkeissa.

Purkki sisältää kuivausainetta kosteuden vähentämiseksi. Pidä kuivausaine purkissa avaamisen jälkeen, älä poista sitä.

Pakkaukseen sisältyy lääkemitta.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### 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

**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@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.com

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

**Hrvatska**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**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@viiivhealthcare.com

**România**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Vaihteittaiset käyttöohjeet

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin annat lääkeannoksen.

Toteuta kaikki vaiheet ja käytä lapsen lääkeannoksen valmisteluun puhdasta juomavettä.

### Tärkeää tietoa

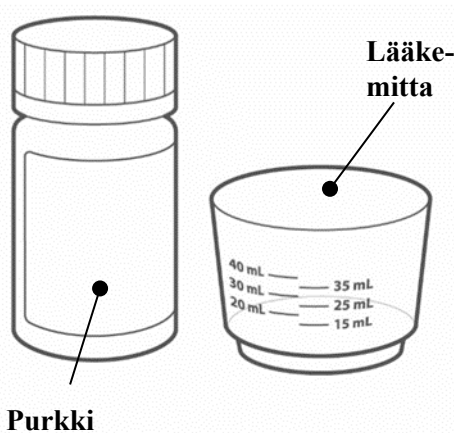
Anna tätä lääkettä juuri siten kuin terveydenhuollon ammattilainen on neuvonut. Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos olet epävarma.

Tabletteja **ei saa** pureskella, pilkkoa eikä murskata.

Jos unohtat antaa lääkeannoksen, anna se heti kun muistat. Jos seuraavaan annokseen on kuitenkin alle 4 tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja anna seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jatka sitten hoitoa kuten aiemminkin. Älä anna kahta annosta yhtä aikaa äläkä ylitä terveydenhuollon ammattilaisen määräämää annosta.

Jos lapsi ei ota tai ei pysty ottamaan koko annosta, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Jos annat liikaa lääkettä, hanki välittömästi kiireellistä lääketieteellistä hoitoa.



### Pakkauksessa on seuraavat tarvikkeet:

- purkki, jossa on 90 tablettia
- lääkemitta

### Muuta tarvittavaa:

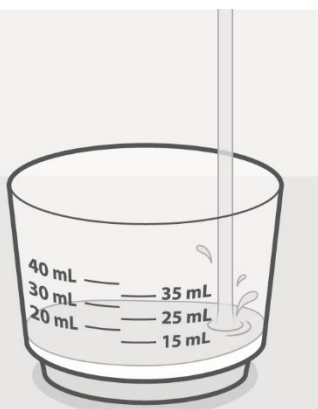
- puhdasta juomavettä



## Valmistautuminen

### 1. Kaada vesi

Vesimääräohje	
Tablettien määrä	Veden määrä
5	20 ml
6	20 ml

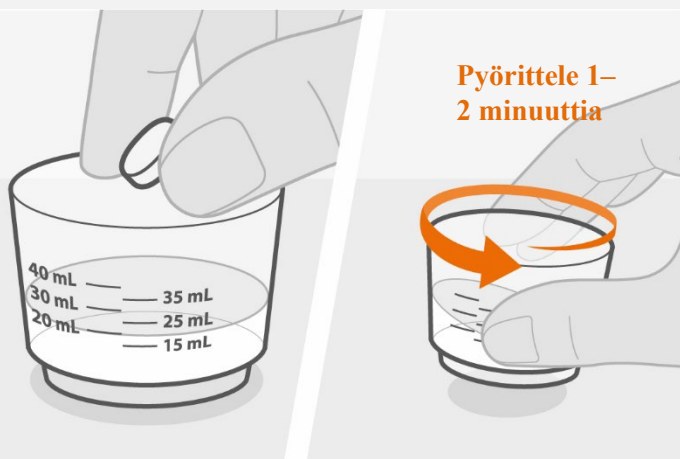


- Kaada lääkemittaan puhdasta juomavettä. Edellä olevassa vesimääräohjeessa ilmoitetaan reseptin mukaiseen annokseen tarvittava vesimäärä.

#### Käytä vain juomavettä.

- Älä käytä annoksen valmisteluun mitään muuta juomaa äläkä ruokaa.

### 2. Valmistele lääke



- Lisää veden sekaan reseptin mukainen määrä tabletteja.
- Pyörittele lääkemittaa varovasti 1–2 minuutin ajan tabletin/tablettien hajottamiseksi. Lääke muuttuu sameaksi. Varo, ettei lääkettä roisku.
- Tarkista, että lääke on valmista. Jos siinä on tablettipaakkuja, pyörittele lääkemittaa, kunnes ne hajoavat.

Jos lääkettä roiskuu, siivoa roiskeet.

Hävitä loput valmistelemastasi lääkkeestä ja valmista uusi annos.

**Lääkeannos on annettava 30 minuutin kuluessa sen valmistamisesta.** Jos valmistamisesta on kulunut yli 30 minuuttia, huuhto koko annos vedellä pois lääkemitasta ja valmistele uusi lääkeannos.

## Lääkkeen antaminen

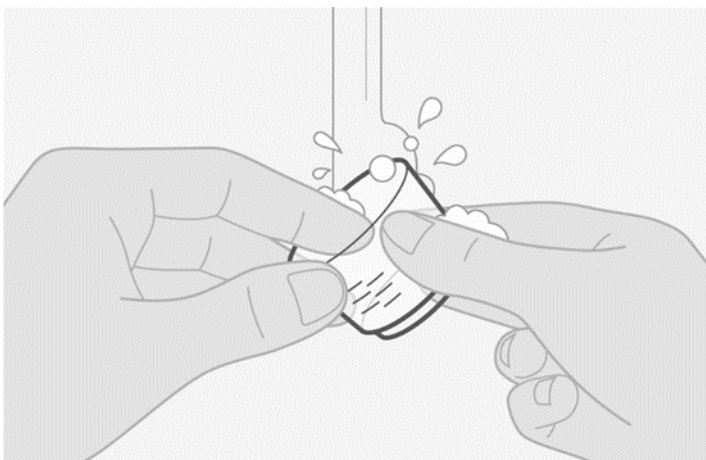
### 3. Anna lääke



- Varmista, että lapsi on pystyasennossa. Anna lapselle koko valmistamasi lääkemäärä.
- Lisää lääkemittaan vielä enintään 15 ml juomavettä, pyörittele lääkemittaa ja anna kaikki neste lapselle.
- **Toista tätä vaihetta, jos lääkemittaan jää lääkettä, jotta lapsi saa varmasti koko annoksen.**

## Puhdistus

### 4. Puhdista antovälineet



- Pese lääkemitta vedellä.
- Lääkemitta on puhdistettava ennen seuraavan annoksen valmistelua.

## Säilytystiedot

Säilytä tabletit purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Purkissa oleva kuivausainekapseli auttaa pitämään tabletit kuivina. **Älä** syö kuivausainetta. **Älä** poista kuivausainetta.

**Pidä kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.**

## Hävittämisohjeet

Kun purkin kaikki tabletit on otettu tai niitä ei enää tarvita, hävitä purkki ja lääkemitta paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Seuraavassa pakkauksessa on uusi lääkemitta.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt dolutegraviirin, dolutegraviirin / abakaviirin / lamivudiinin, dolutegraviirin / lamivudiinin koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), PRAC:n päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat tiedot sydän- ja verisuonitapahtumista abakaviiria käsittelevässä kirjallisuudessa ja abakaviirin todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että abakaviiria sisältävien valmisteiden käyttöön liittyviä varoituksia ja varotoimia on muutettava, jotta ne vastaavat tämänhetkisiä sydän- ja verisuonitapahtumia koskevia tietoja, ja että valmistetietoihin on sisällytettävä nykyisten hoitosuosituksen mukainen suositus abakaviiria sisältävien valmisteiden välttämisestä potilailla, joilla on suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski. PRAC toteaa, että abakaviiria sisältävien valmisteiden kuten Triumeqin (dolutegraviiri / abakaviiri / lamivudiini) valmistetiedot on täydennettävä vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Dolutegraviiria, dolutegraviiria / abakaviiria / lamivudiinia, dolutegraviiria / lamivudiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että dolutegraviiria, dolutegraviiria / abakaviiria / lamivudiinia, dolutegraviiria / lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.