

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miskija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (b'hala sodju), 600 mg ta' abacavir (b'hala sulfat) u 300 mg ta' lamivudine.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli ovali, vjola, bikonvessi, miksijin b'rita, madwar 22 × 11 mm, imnaqqxa b'"572 Tri" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Triumeq huwa indikat għat-trattament ta' adulti infettati b'Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV), adoloxxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 25 kg (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li fihom abacavir, għandu jitwettaq eżami għall-preżenza tal-allel HLA-B*5701 fi kwalunkwe pazjent infettat bl-HIV, irrISPettivament mill-origini etnika (ara sezzjoni 4.4). Abacavir ma għandux jintuża f'pazjenti li huma magħrufa li għandhom l-allel HLA-B*5701.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tingħata b'riċetta minn tabib esperjenzat fil-ġestjoni ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Adulti, adoloxxenti u tfal (li jiżnu tal-anqas 25 kg)

Id-doża rakkomandata ta' Triumeq f'adulti, adoloxxenti u tfal hija pillola darba kuljum.

Triumeq pilloli miksijin b'rita ma għandux jingħata lil adulti, adoloxxenti jew tfal li jiżnu anqas minn 25 kg peress li hija pillola b'doża fissa li ma tistax titnaqqsilha d-doża. Triumeq pilloli li jinxterdu għandhom jingħataw lit-tfal li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg.

Preparazzjonijiet separati ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine huma disponibbli f'każijiet fejn huwa indikat twaqqif jew aġġustament fid-doża ta' waħda mis-sustanzi attivi. F'dawn il-każijiet, it-tabib għandu jirreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott individwali għal dawn il-prodotti mediċinali.

Hija applikabbli doża separata ta' dolutegravir (pilloli miksijin b'rita jew pilloli li jinxterdu) fejn huwa indikat aġġustament fid-doża minħabba interazzjonijiet mediċinali (eż. rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (mingħajr

inibituri tal-protease msahha), efavirenz, nevirapine, jew tipranavir/ritonavir (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Pilloli li jinxterdu

Triumeq huwa disponibbli bhala pilloli li jinxterdu ghal pazjenti li jiznu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg. Il-bijodisponibilita ta' dolutegravir mill-pilloli miksijin b'rita u mill-pilloli li jinxterdu mhijiex komparabbli ; ghalhekk m'ghandhomx jintuzaw bhala sostituzzjoni diretta ta' xulxin (ara sezzjoni 5.2)

Doza li ma ttehditx

Jekk il-pazjent jaqbez doza ta' Triumeq, il-pazjent ghandu jiehu malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doza li jmiss ma tkunx trid tittiehed fi zmien 4 sigħat. Jekk id-doza li jmiss tkun trid tittiehed fi zmien 4 sigħat, il-pazjent ma ghandux jiehu d-doza maqbuza u ghandu sempliċement ikompli l-iskeda ta' dozagġ tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine f'pazjenti li ghandhom 65 sena u aktar. M'hemm ebda evidenza li pazjenti anzjani jehtiegu doza differenti minn pazjenti adulti iżgħar (ara sezzjoni 5.2). Huwa rakkomandat trattament speċjali f'dan il-grupp ta' età minhabba l-bidliet assoċjati mal-età bħal tnaqqis fil-funzjoni renali u tibdil tal-parametri ematologiċi.

Indeboliment renali

Triumeq mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina ta' 50 ml/min (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Abacavir huwa primarjament metabolizzat fil-fwied. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever, ghalhekk l-użu ta' Triumeq mhuwiex rakkomandat sakemm ma jkunx meqjus neċessarju. F'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (puntegġ 5-6 ta' Child-Pugh) huwa mehtieg monitoraġġ mill-qrib, inkluż monitoraġġ tal-livelli tal-plażma ta' abacavir jekk dan ikun fattibbli (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Triumeq fi tfal li li jiznu inqas minn 14-il kg ma għewx determinati s'issa.

It-tagħrif li hemm disponibbli bhalissa huwa deskritt f'sezzjonijiet 4.8,5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal uzu orali

Triumeq jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara wkoll sezzjoni 4.8)

Kemm abacavir kif ukoll dolutegravir huma assoċjati ma' riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR) (deskritti hawn taht fis-Sezzjoni 4.8), u jikkondividu xi karatteristiċi komuni bħal

deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw involviment ta' ħafna organi. Klinikament mhuwiex possibbli li tiddetermina jekk HSR b'Triumeq tkunx ikkawżata minn abacavir jew dolutegravir. Intwerew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva l-aktar b'abacavir, li xi wħud minnhom kienu ta' theddida għall-ħajja, u f'każijiet rari fatali, meta ma ġewx ġestiti b'mod xieraq. Ir-riskju ta' HSR b'abacavir huwa ferm oġġla għal pazjenti li huma ttestjati pożittivi għall-allel HLA-B*5701, madankollu, il-pazjenti li ma jkollhomx preżenti din l-allel xorta waħda żviluppaw din l-HSR.

Għalhekk, dan li ġej għandu dejjem jiġi segwit:

- l-istatus ta' HLA-B*5701 għandu dejjem jiġi ddokumentat qabel jinbeda t-trattament.

- Triumeq qatt ma għandu jinbeda f'pazjenti bi status HLA-B*5701 pożittiv, lanqas f'pazjenti bi status HLA-B*5701 negattiv li kellhom HSR ta' abacavir suspettat fuq reġiment preċedenti li kien fih abacavir.

- **Triumeq għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien**, anke fin-nuqqas tal-allele HLA-B*5701 jekk ikun hemm suspett ta' HSR. Id-dewmien fil-waqfien tat-trattament bi Triumeq wara l-feġġa ta' sensitività eċċessiva jista' jirriżulta f'reazzjoni immedjata u ta' theddida għall-ħajja. L-istat kliniku li jinkludi aminotransferases tal-fwied u bilirubin għandu jiġi ssorveljat.

- Wara l-waqfien tat-trattament bi Triumeq għal raġunijiet ta' HSR suspettata, **Triumeq jew kwalunkwe prodott mediċinali ieħor li jkun fih abacavir jew dolutegravir ma għandu jerġa' jinbeda qatt.**

- L-għoti mill-ġdid ta' prodotti li fihom abacavir wara HSR suspettata b'abacavir jista' jirriżulta f'dehra mill-ġdid ta' sintomi fi ftit sigħat. Din ir-rikorrenza ġeneralment hija aktar severa milli tkun fil-bidu, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' theddida għall-ħajja u mewt.

- Sabiex jiġi evitat il-bidu mill-ġdid ta' abacavir u dolutegravir, il-pazjenti li jkunu esperjenzaw HSR suspettata għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jarmu l-pilloli li jifdalhom ta' Triumeq.

Deskrizzjoni Klinika tal-HSRs

Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f' <1% tal-pazjenti ttrattati b'dolutegravir fi studji kliniċi, u kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluż reazzjonijiet severi tal-fwied.

L-HSR ta' abacavir ġie kkaratterizzat sew matul l-istudji kliniċi kollha u matul il-follow-up ta' wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi ġeneralment dehru fl-ewwel sitt ġimghat (żmien medju sal-bidu 11-il jum) tal-bidu tat-trattament b'abacavir, **għalkemm dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħħu fi kwalunkwe żmien matul it-terapija.**

Kważi l-HSR kollha għal abacavir jinkludu deni u/jew raxx. Sinjali u sintomi oħra li ġew osservati bħala parti minn HSR b'abacavir huma deskritti fid-dettall fis-sezzjoni 4.8 (Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula), inkluż sintomi respiratorji u gastrointestinali. Importanti huwa l-fatt li, sintomi bħal dawn **jistgħu jwasslu għal dijanjożi ħażina ta' HSR bħal mard respiratorju (pnewmonja, bronkite, faringite), jew gastroenterite.** Is-sintomi relatati ma' HSR imorru għall-aġġar b'terapija kontinwa u **jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.** Dawn is-sintomi ġeneralment jgħaddu meta jitwaqqaf abacavir.

B'mod rari, pazjenti li waqfu abacavir għal raġunijiet differenti minn sintomi ta' HSR, esperjenzaw ukoll reazzjonijiet ta' theddid għall-ħajja fi żmien sigħat minn mindu reġġu bdew it-trattament b'abacavir (ara Sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula) L-għoti mill-ġdid ta' abacavir f'tali pazjenti għandu jsir f'ambjent fejn l-assistenza medika hija disponibbli minnufih.

Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh' zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu relatati ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi u l-piż, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demmm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Triumeq ma ġietx determinata s'issa f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sinifikanti ewlenin. Triumeq mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Il-pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied pre-eżistenti, inkluż epatite attiva kronika għandhom frekwenza miżjuda ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied matul terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, u għandhom jiġu sorveljati skont il-prattika standard. Jekk hemm evidenza ta' aggravar ta' mard tal-fwied f'tali pazjenti, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament.

Pazjenti b'epatite kronika B jew C

Il-pazjenti b'epatite kronika B jew C u trattati b'terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni huma f'riskju miżjud ta' reazzjonijiet epatiċi avversi severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għal epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Triumeq jinkludi lamivudine, li huwa attiv kontra l-epatite B. Abacavir u dolutegravir huwa nieqes minn tali attività. Il-monoterapija b'Lamivudine ġeneralment mhijiex ikkunsidrata bħala trattament xieraq għal epatite B, peress li r-riskju għal żvilupp ta' reżistenza għal epatite B huwa għoli. Jekk Triumeq jintuża f'pazjenti ko-infettati b'epatite B, huwa ġeneralment meħtieġ antivirali addizzjonali. Għandhom isiru referenzi għal-linji gwida tat-trattament.

Jekk Triumeq jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B, huwa rrakkomandat monitoraġġ perjodiku kemm tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kif ukoll il-markaturi tar-replikazzjoni HBV, peress li t-twaqqif ta' lamivudine jista' jwassal f'aggravar akut tal-epatite.

Sindromu ta' Riattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa meta tinbeda t-terapija antiretrovirali b'kombinazzjoni (CART), tista' tirriżulta reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwi u tikkawża kundizzjonijiet klinikament serji, jew aggravar tas-sintomi. Ġeneralment, tali reazzjonijiet ġew osservati fl-ewwel ftit ġimġhat jew xhur minn meta tinbeda s-CART. Eżempji rilevanti huma retinite taċ-ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis jirovecii* (ħafna drabi ssir referenza għaliha bħala PCP). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandu jinbeda trattament meta jkun meħtieġ. Ġew irrapportati wkoll li seħhew disturbi tas-sistema awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) fir-reattivazzjoni tal-immunità; madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar vijabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu diversi xhur wara l-bidu tat-trattament.

Kienu osservati elevazzjonijiet kimiċi fil-fwied konsistenti mas-sindromu ta' rikostituzzjoni immunitarja f'xi pazjenti b'epatite B u/jew C ko-infettati fil-bidu tat-terapija b'dolutegravir. Huwa rrakkomandat monitoraġġ tas-sustanzi kimiċi fil-fwied f'pazjenti b'infezzjoni ta' epatite B u/jew C. (Ara 'Pazjenti b'epatite kronika B jew C' qabel f'din is-sezzjoni u ara wkoll is-sezzjoni 4.8).

Disfunzjoni mitokondrijali wara espożizzjoni *in utero*

Nukleosidi u nukleotidi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li l-aktar li huwa nnotat huwa bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleosidi, dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti trattament b'korsijiet li fihom zidovudine. Ir-reazzjonijiet avversi ewlenin irrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtopenja), u disturbi metabolici (iperlaktatemija, iperlipejżemja). Dawn ir-reazzjonijiet hafna drabi kienu tranżitorji. Ġew irrapportati b'mod rari xi disturbi newroloġiċi li jibdwu tard (ipertonja, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Fil-preżent mhux magħruf jekk disturbi newroloġiċi bħal dawn humiex temporanji jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kwalunkwe tarbija esposta *in utero* għal analogi ta' nukleosidi u nukleotidi, li jkollhom sejbiet klinici severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali attwali biex tintuża terapija antiretrovirali f'nisa tqal biex tiġi evitata trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Avvenimenti kardjovaskulari

Għalkemm id-*data* disponibbli minn studji klinici u osservazzjonali b'abacavir turi riżultati inkonsistenti, bosta studji jissuggerixxu zieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari (l-aktar infart mijokardijaku) f'pazjenti ttrattati b'abacavir. Għalhekk, meta jkun preskritt Triumeq, għandha tittiehed kull azzjoni biex timminimizza kull fattur ta' riskju li jista' jinbidel (e.ż. tipjip, pressjoni għolja tad-demm, u xaħam għoli fid-demm).

Barra minn hekk, wieħed għandu jikkunsidra l-possibbiltà ta' trattamenti alternattivi għall-iskeda li fiha abacavir waqt it-trattament ta' pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (inkluż użu ta' kortikosteroidi, bisfosfonati, il-konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indici tal-massa tal-ġisem ogħla), ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi partikolarment f'pazjenti b'mard HIV avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġigħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati li Triumeq jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma tikkurax infezzjoni tal-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra ta' infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja esperjenzati fit-trattament ta' dan il-mard HIV assoċjat.

L-għoti f'suġġetti b'indeboliment renali moderat

Pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina bejn 30 u 49 mL/min li qed jirċievu Triumeq jista' jkollhom espożizzjoni (AUC) għal lamivudine li tkun 1.6-sa 3.3 darbiet ogħla milli f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina ta' ≥ 50 mL/min. M'hemm ebda *data* ta' sigurtà minn provi kkontrollati u magħmula b'mod arbitraju li qabblu Triumeq mal-komponenti individwali f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina bejn 30 sa 49 mL/min li rċew lamivudine b'doża aġġustata. Fil-provi oriġinali ta' registrazzjoni ta' lamivudine flimkien ma' zidovudine, espożizzjonijiet ogħla ta' lamivudine kienu assoċjati ma' rati ogħla ta' tossicitajiet ematoloġiċi (newtopenja u anemija), għalkemm twaqqif minħabba newtopenja jew anemija seħħew f' $< 1\%$ tas-suġġetti għal kull wieħed minnhom. Jistgħu jseħħu avvenimenti avversi oħra relatati ma' lamivudine (bħal disturbi gastrointestinali u epatici).

Pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina bejn 30 u 49 mL/min li ddum fit-tul u li jirċievu Triumeq għandhom jiġu mmonitorjati għal avvenimenti avversi relatati ma' lamivudine, l-aktar tossiċitajiet ematoloġiċi. Jekk ikun hemm żvilupp gdid ta' newtopenija jew anemija jew dawn imorru għall-aġħar, huwa ssuġġerit li jkun hemm aġġustament fid-doża ta' lamivudine, skont kif hemm fl-informazzjoni għat-tobba biex jiġi ordnat lamivudine, li ma jistax jinkiseb b'Triumeq. Triumeq għandu jitwaqqaf u għandhom jintużaw il-komponenti individwali biex tkun tista' ssir l-iskeda ta' trattament.

Reżistenza għal prodotti mediċinali

L-użu ta' Triumeq mhux irrakkomandat għal pazjenti b'reżistenza għall-inibitur integrase. Dan huwa minħabba li d-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum għal pazjenti adulti b'reżistenza għall-inibitur integrase u m'hemmx biżżejjed taġħrif biex tiġi rakkomandata doża ta' dolutegravir fl-adolexxenti, fit-tfal u fit-trabi reżistenti għall-inibitur integrase.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St.John's wort, etravirine (mingħajr inibituri tal-protease msaħħa), efavirenz, nevirapine, jew tipranavir/ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

Triumeq ma għandux jingħata flimkien ma' antaċidi polivalenti li fihom katjoni. Triumeq huwa rakkomandat li jingħata saġhtejn qabel jew 6 sigħat wara dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.5).

Meta jittiehed mal-ikel, Triumeq u supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-ħadid jew il-manjeżju jistgħu jittieħdu fl-istess hin. Jekk Triumeq jingħata taħt kundizzjonijiet ta' sawm, huma rakkomandati li jittieħdu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-ħadid jew il-manjeżju saġhtejn wara jew 6 sigħat qabel Triumeq (ara sezzjoni 4.5).

Dolutegravir żied il-koncentrazzjonijiet ta' metformin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm il-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.5). Metformin jiġi eliminat mill-kliewi u għalhekk huwa importanti li waqt l-għoti flimkien ma' dolutegravir tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliewi. Din il-kombinazzjoni tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina fl-istadju 3a [CrCl] 45– 59 mL/min) u huwa rakkomandat approċċ kawt. Tnaqqis fid-doża ta' metformin għandu jiġi kkunsidrat bis-serjetà.

Il-kombinazzjoni ta' lamivudine ma' cladribine mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

Triumeq ma għandux jittiehed ma' xi prodott mediċinali ieħor li fih dolutegravir, abacavir, lamivudine jew emtricitabine, hlief fejn huwa indikat aġġustament fid-doża ta' dolutegravir minħabba interazzjonijiet mediċinali (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Triumeq fih inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Triumeq fih dolutegravir, abacavir u lamivudine, għalhekk kwalunkwe interazzjoni identifikata għal dawn individwalment hija rilevanti għal Triumeq. Mhuma mistennija ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-mediċina bejn dolutegravir, abacavir u lamivudine.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine

Dolutegravir huwa eliminat prinċipalment mill-metaboliżmu permezz ta' uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1. Dolutegravir huwa wkoll sottostrat ta' UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glikoproteina-P (P-gp), u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP). L-għoti flimkien ta' Triumeq u prodotti mediċinali oħra li jinibixxu UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, u/jew P-gp jista' għalhekk iżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir. Il-prodotti mediċinali li jinduċu dawn l-enzimi jew trasportaturi jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir u jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' dolutegravir (ara Tabella 1).

L-assorbiment ta' dolutegravir jitnaqqas minn ċerti prodotti mediċinali kontra l-aċidi (ara Tabella 1).

Abacavir huwa metabolizzat minn UGT (UGT2B7) u dehydrogenase tal-alkoħol; l-għoti flimkien ta' indutturi (eż. rifampicin, carbamazepine u phenytoin) jew inibituri (eż. valproic acid) tal-enzimi ta' UGT jew b'sustanzi komposti permezz ta' dehydrogenase tal-alkoħol jista' jibdel l-esponiment għal abacavir.

Lamivudine jitneħħa mill-kliewi. Is-sekrezzjoni tal-kliewi attiva ta' lamivudine fl-awrina hija medjata permezz ta' trasportatur ta' kazzjonijiet organiċi (OCT) 2 u trasportaturi ta' aktar minn mediċina waħda u ta' estrużjoni ta' tossini (MATE1 u MATE-2K). Trimethoprim (inibitur ta' dawn it-trasportaturi tal-mediċina) intwera li jzid il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fil-plażma, madankollu iż-żieda li tirriżulta ma kinitx klinikament sinifikanti (ara Tabella 1). Dolutegravir huwa inibitur OCT2 u MATE1, madankollu, il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine kienu simili kemm bl-għoti flimkien ma' dolutegravir kif ukoll mingħajru abbażi ta' analiżi inkroċjata tal-istudju, li tindika li dolutegravir ma għandu ebda effett fuq l-esponiment ta' lamivudine in vivo. Lamivudine huwa wkoll sottostrat tat-trasportatur tat-teħid epatiku OCT1. Peress li l-eliminazzjoni epatika għandha rwol żgħir fit-tneħħija ta' lamivudine, l-interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali minhabba l-inibizzjoni ta' OCT1 aktarx mhumiex ta' sinifikat kliniku.

Għalkemm abacavir u lamivudine huma sottostrati ta' BCRP u P-gp *in vitro*, minhabba l-bijodisponibbiltà assoluta għolja ta' abacavir u lamivudine, (ara sezzjoni 5.2), l-inibituri ta' dawn it-trasportaturi tal-effluss aktarx ma jirriżultawx f'impatt klinikament rilevanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' abacavir jew ta' lamivudine.

Effett ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

In vivo, dolutegravir ma kellux effett fuq midazolam, probe ta' CYP3A4. Abbażi ta' *data in vivo* u/jew *in vitro*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' kwalunkwe trasportatur jew enzima magġuri bħal CYP3A4, CYP2C9 u P-gp (għal aktar informazzjoni are sezzjoni 5.2)

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi renali OCT2 u MATE1. *In vivo*, kien osservat tnaqqis ta' 10-14% ta' tneħħija tal-kreatinina (frazzjoni tas-sekretorji hija dipendenti fuq it-trasport ta' OCT2 u MATE-1) fil-pazjenti. *In vivo*, dolutegravir jista' jzid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OCT2 u/jew MATE-1 (eż. fampridine [magħruf ukoll bħala dalfampridine], metformin) (ara Tabella 1).

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi anion organiċi ta' teħid renali (OAT1) u OAT3. Abbażi tan-nuqqas ta' effett fuq il-farmakokinetika *in vivo* tas-sottostrat OAT tenfovir, l-inibizzjoni *in vivo* ta' OAT1 mhijiex probabbli. L-inibizzjoni ta' OAT3 ma gietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jzid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OAT3.

In vitro, abacavir wera l-potenzjal li jinibixxi CYP1A1 u potenzjal limitat li jinibixxi metaboliżmu medjat b'CYP3A4. Abacavir kien inibitur ta' MATE1; il-konsegwenzi kliniċi mhumiex magħrufa.

In vitro, lamivudine kien inibitur ta' OCT1 u OCT2; il-konsegwenzi kliniċi mhumiex magħrufa.

L-interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi bi prodotti mediċinali antiretrovirali u li mhumiex antiretrovirali huma elenkati fit-Tabella 1.

Tabella ta' interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn dolutegravir, abacavir, lamivudine u prodotti mediċi li jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 1 (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, ebda bidla bħala “↔”), erja taht il-konċentrazzjoni meta mqabbel mal-kurva tal-hin bħala “AUC”, konċentrazzjoni massima osservata bħala “C_{max}”, konċentrazzjoni fl-aħħar tal-intervall tad-dożagġ bħala “C_τ”). It-tabella ma għandhiex tiġi kkunsidrata bħala eżawrjenti iżda hija rappreżentattiva tal-klassijiet studjati.

Tabella 1: Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Bidla medja fl-Interazzjoni Ġeometrika (%)	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti flimkien
Prodotti mediċinali antiretrovirali		
<i>Inibituri non-nucleotide reverse transcriptase</i>		
Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirine ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa naqqas il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma. Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum għal pazjenti li jkunu qed jiehdu etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa. Peress li Triumeq huwa pillola ta' doża fissa, għandha tingħata pillola addizzjonali ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Triumeq għat-tul ta' żmien tal-għoti flimkien ma' etravirine mingħajr inibitur tal-protease msahħa (hija disponibbli preparazzjoni separata ta' dolutegravir għal dan l-aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Darunavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.

Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (kontrolli storiċi) (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta tingħata ma' efavirenz. Peress li Triumeq huwa pillola ta' doża fissa, għandha tingħata pillola addizzjonali ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Triumeq għat-tul ta' żmien tal-għoti flimkien ma' efavirenz (hija disponibbli preparazzjoni separata ta' dolutegravir għal dan l-aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 4.2).
Nevirapine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma ġiex studjat, huwa mistenni tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif osservat b'efavirenz, minhabba l-induzzjoni)	L-għoti flimkien ma' nevirapine jista' jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir minhabba l-induzzjoni tal-enzima u ma ġiex studjat. L-effett ta' nevirapine fuq l-espożizzjoni b'dolutegravir x'aktarx li jkun simili jew anqas minn dak ta' efavirenz. Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta tingħata ma' nevirapine. Peress li Triumeq huwa pillola ta' doża fissa, għandha tingħata pillola addizzjonali ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Triumeq għat-tul ta' żmien tal-għoti flimkien ma' nevirapine (hija disponibbli preparazzjoni separata ta' dolutegravir għal dan l-aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 4.2).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs)</i>		
Tenofovir Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ L-interazzjoni ma gietx studjata	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża meta Triumeq jingħata flimkien ma' inibituri nucleoside reverse transcript. Triumeq mhuwiex irrakkomandat għall-użu flimkien ma' prodotti li fihom emtricitabine, peress li t-tnejn li huma fihom lamivudine (f' Triumeq) u emtricitabine huma analogi taċ-ċitidina (jigifieri, hemm riskju għal interazzjonijiet intracellulari (ara sezzjoni 4.4))
<i>Inibituri ta' protease</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50%	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.

	<p>$C_t \uparrow 180\%$</p> <p>Atazanavir ↔ (kontrolli storiċi) (inibizzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir \uparrow AUC $\uparrow 62\%$ $C_{max} \uparrow 34\%$ $C_t \uparrow 121\%$</p> <p>Atazanavir ↔ Ritonavir ↔</p>	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir \downarrow AUC $\downarrow 59\%$ $C_{max} \downarrow 47\%$ $C_t \downarrow 76\%$</p> <p>Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Id-doża rrakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta tingħata ma' tipranavir/ritonavir. Peress li Triumeq huwa pillola ta' doża fissa, għandha tingħata pillola addizzjonali ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Triumeq għat-tul ta' żmien tal-għoti flimkien ma' tipranavir/ritonavir (hija disponibbli preparazzjoni separata ta' dolutegravir għal dan l-aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir \downarrow AUC $\downarrow 35\%$ $C_{max} \downarrow 24\%$ $C_t \downarrow 49\%$</p> <p>Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Fosamprenavir/ritonavir inaqqs il-koncentrazzjonijiet ta' dolutegravir, iżda abbażi ta' <i>data</i> limitata, ma rriżultax fi tnaqqis tal-effikaċja fl-istudji ta' Fażi III. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC $\downarrow 4\%$ $C_{max} \leftrightarrow 0\%$ $C_{24} \leftrightarrow 6\%$</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔</p>	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	<p>Abacavir AUC $\downarrow 32\%$</p>	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir \downarrow AUC $\downarrow 22\%$ $C_{max} \downarrow 11\%$ $C_t \downarrow 38\%$</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.

Aġenti antivirali oħrajn		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8%	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma b'mod klinikament rilevanti. Dolutegravir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' daclatasvir fil-plażma. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Prodotti kontra l-infezzjonijiet		
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Abacavir Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160mg/800mg darba kuljum għal 5 ijiem/300mg doża waħda)	L-interazzjoni ma ġietx studjata Lamivudine: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazole: AUC ↔ (inibizzjoni tat-trasportatur tal-cation organika)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' Triumeq, sakemm il-pazjent ma jkollux indeboliment renali (Ara Sezzjoni 4.2). Meta jiġi ggarantit l-għoti flimkien ma' co-trimoxazole, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati klinikament.
Antimikobatteriċi		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta tingħata ma' rifampicin. Peress li Triumeq huwa pillola ta' doża fissa, għandha tingħata pillola addizzjonali ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Triumeq għat-tul ta' żmien tal-għoti flimkien ma' rifampicin (hija disponibbli preparazzjoni separata ta' dolutegravir għal dan l-aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 4.2).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Antikonvulsanti		
Carbamazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49%	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' carbamazepine.

	$C_{max} \downarrow 33\%$ $C_{\tau} \downarrow 73\%$	Peress li Triumeq huwa pillola ta' doża fissa, għandha tingħata pillola addizzjonali ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Triumeq għat-tul ta' żmien tal-għoti flimkien ma' carbamazepine (hija disponibbli preparazzjoni separata ta' dolutegravir għal dan l-aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 4.2).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepine/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (Ma ġiex studjat, tnaqqis mistenni minhabba l-induzzjoni ta' enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-indutturi metabolici. Peress li Triumeq huwa pillola ta' doża fissa, għandha tingħata pillola addizzjonali ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Triumeq għat-tul ta' żmien tal-għoti flimkien ma' dawn l-indutturi metabolici (hija disponibbli preparazzjoni separata ta' dolutegravir għal dan l-aġġustament tfidad-doża, ara sezzjoni 4.2).
Antistamini (antagonisti tar-riċettur tal-istamina H2)		
Ranitidine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Cimetidine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Ċitotossiċi		
Cladribine/Lamivudine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>In vitro</i> lamivudine jinibixxi l-fosforilazzjoni intraċellulari ta' cladribine u jwassal għal riskju potenzjali ta' telf ta' effikaċja ta' cladribine fil-każ ta' kombinazzjoni fl-iffissar kliniku. Xi sejbiet klinici jappoġġjaw ukoll interazzjoni possibbli bejn lamivudine u cladribine	L-użu konkomitanti ta' Triumeq ma' cladribine mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Opjojdi		
Methadone/Abacavir (40 sa 90 mg darba kuljum għal doża waħda ta' 14-	Abacavir: AUC ↔ Cmax ↓35%	L-aġġustament ta' doża ta' methadone probabbilment mhux meħtieġ fil-biċċa l-

il jum/600 mg, imbagħad 600 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum)	Methadone: CL/F ↑22%	kbira tal-pazjenti; xi drabi jaf tkun meħtieġa titrazzjoni mill-ġdid.
Retinojdi		
Komposti ta' retinojdi (eż. Isotretinoin)	L-interazzjoni ma gietx studjata Interazzjoni possibbli fid-dawl tal-passaġġ possibbli permezz tal-alkoħol dehydrogenase (komponent ta' abacavir).	Data insuffiċjenti biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Varji		
<i>Alkoħol</i>		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/Lamivudine Ethanol/Abacavir (doża waħda ta' 0.7 g/kg/ doża waħda ta' 600 mg)	L-interazzjoni ma gietx studjata (Inibizzjoni ta' alkoħol dehydrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41% Ethanol: AUC ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Sorbitol</i>		
Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/Lamivudine	Doża waħda ta' lamivudine soluzzjoni orali 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Meta possibbli, evita l-għoti flimkien kroniku ta' Triumeq ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkoħol iehor b'azzjoni ożmotika jew alkoħol monosakkaridu (eż: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HIV-1 meta l-għoti flimkien kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.
<i>Antaċidi u supplimenti</i>		
Manjesju/ antaċidi li fihom l-aluminju/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	Antaċidi li fihom l-aluminju/manjesju għandhom jittiehdu ukoll seperati fil-ħin mill-għoti ta' Triumeq (tal-anqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel it-teħid ta' Triumeq).
Supplimenti ta' kalċju/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	- Meta jittiehed mal-ikel, Triumeq u supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju jistgħu jittiehdu fl-istess ħin. - Jekk Triumeq jittiehed fi stat ta' sawm, dawn is-supplimenti għandhom jittiehdu mill-inqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel it-teħid ta' Triumeq.
Supplimenti tal-ħadid/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	It-tnaqqis iddikjarat fl-esponiment għal dolutegravir kien osservat bit-teħid ta' dolutegravir u dawn is-supplimenti

Multivitaminu (li fihom il-kalcju, il-hadid jew il-manjezju) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	f'kundizzjonijiet ta' sawm. Fi stat mhux sajjem, il-bidliet fl-esponiment wara t-tehid flimkien ma' supplimenti tal-kalcju jew tal-hadid gew modifikati mill-effett tal-ikel, li rrizultaw f' esponiment simili ghal dak miksub b' dolutegravir moghti fl-istat ta' sawm.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Mhuwa mehtieg ebda aggstament fid-doza.
<i>Antidijabetici</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Meta jinghata flimkien ma' dolutegravir 50mg darba kuljum: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Meta jinghata flimkien ma' dolutegravir 50mg darbtejn kuljum: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Ghandu jigi kkunsidrat aggstament fid-doza meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinzamm kontroll glicemiku. F' pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliwi ghandu jigi kkunsidrat aggstament fid-doza ta' metformin meta jinghata flimkien ma' dolutegravir, minhabba r-riskju akbar ta' acidozi lattika f' pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliwi minhabba zieda fil-koncentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
<i>Prodotti erbali</i>		
St. John's wort/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma giex studjat, tnaqqis mistenni minhabba l-induzzjoni ta' enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espozizzjoni kif gie osservat b' carbamazepine)	Id-doza rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jinghata flimkien ma' St. John's wort. Peress li Triumeq huwa pillola ta' doza fissa, ghandha tinghata pillola addizzjonali ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Triumeq għat-tul ta' żmien tal-għoti flimkien ma' St. John's wort (hija disponibbli preparazzjoni separata ta' dolutegravir għal dan l-aggstament fid-doza, ara sezzjoni 4.2).
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl estradiol (EE) u Norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Effett ta' dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effett ta' dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir ma kellu ebda effett farmakodinamiku fuq l-Ormon Lewtanizzanti (LH), l-Ormon Stimulanti tal-Follikuli (FSH) u l-progesteron. Mhuwa mehtieg ebda aggstament fid-doza ta' kontraċettivi orali meta jinghata flimkien ma' Triumeq.
<i>Antipersensittiv</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑	Id-doza ta' riociguat jista' jkun hemm bzonn li titnaqqas, ikkonsulta l-

	<p><i>In vitro</i>, abacavir jinibixxi CYP1A1. Għoti konkomitanti ta' doża waħda ta' riociguat (0.5 mg) lill-pazjenti bl-HIV li jirċievu Triumeq wassal għal $AUC_{(0-\infty)}$ ta' riociguat kważi tliet darbiet oghla meta mqabbel mal-$AUC_{(0-\infty)}$ storiku ta' riociguat irrapportat f'individwi b'saħħithom.</p>	<p>informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' riociguat għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ.</p>
--	--	--

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali ta' difetti fit-tubu newrali b'dolutegravir (komponent ta' Triumeq, ara taħt), inkluż kunsiderazzjoni ta' miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi.

Jekk mara tippjana tqala, il-benefiċċji u r-riskji tat-tkomplija tat-trattament bi Triumeq għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta.

Tqala

Esperjenza umana minn studju ta' sorveljanza ta' eziti tat-twelid f'Botswana turi żieda żgħira fid-difetti fit-tubu newrali; 7 każijiet minn 3,591 hlas (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) lil ommijiet li kienu qed jieħdu reġimens li fihom dolutegravir fil-ħin tal-konċepiment meta mqabbel ma' 21 każ minn 19,361 hlas (0.11%; 95% CI 0.07%, 0.17%) lil nisa esposti għal reġimens li ma fihomx dolutegravir fil-ħin tal-konċepiment.

L-inċidenza ta' difetti fit-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5-1 każ għal kull 1,000 twelid (0.05-0.1%). Il-biċċa l-kbira tad-difetti fit-tubu newrali jseħħu fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat tal-iżvilupp tal-embrijun wara l-konċepiment (madwar 6 ġimgħat wara l-aħħar perjodu ta' mestruwazzjoni). Jekk tiġi kkonfermata tqala fl-ewwel trimestru waqt li l-pazjenta tkun fuq Triumeq, il-benefiċċji u r-riskji tat-tkomplija ta' Triumeq kontra l-qlib għal reġimen antiretrovirali ieħor għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta billi jiġu kkunsidrati l-età ta' ġestazzjoni u l-perjodu ta' żmien kritiku għall-iżvilupp ta' difetti fit-tubu newrali.

Data analizzata mir-Registru ta' Tqala Antiretrovirali ma tindikax riskju miżjud ta' difetti kbar fit-twelid f'aktar minn 600 mara esposti għal dolutegravir waqt it-tqala iżda attwalment mhix biżżejjed biex tindirizza r-riskju ta' difetti fit-tubu newrali.

Fi studji dwar tossikoloġija riproduttiva f'annimali b'dolutegravir, ma ġie identifikat l-ebda riżultat avvers fuq l-iżvilupp, inkluż difetti fit-tubu newrali (ara sezzjoni 5.3).

Aktar minn 1000 riżultat minn esponiment għal dolutegravir waqt tqala fit-tieni u fit-tielet trimestru ma jindikaw l-ebda evidenza ta' żieda fir-riskju ta' tossiċità fil-fetu/tarbija ta' twelid. Triumeq jista'

jingħata waqt it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala meta l-benefiċċju mistenni għall-omm jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Fil-bniedem, dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta. F'nisa tqal li qed jgħixu bl-HIV, il-koncentrazzjoni medjana ta' dolutegravir fil-kurdun umbilicali tal-fetu kienet madwar 1.3 darbiet aktar meta mqabbla mal-koncentrazzjoni periferali fil-plażma tal-omm.

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fuq it-trabi ta' twelid.

Fir-rigward ta' lamivudine, ammont kbir ta' *data* (aktar minn 5200 eżitu mill-ewwel trimestru) ma jindika ebda tossiċità malformattiva. Ammont moderat ta' *data* (aktar minn 1200 eżitu mill-ewwel trimestru) ma jindika ebda tossiċità malformattiva għal abacavir.

Abacavir u lamivudine jaf jinbixxu r-replikazzjoni tad-DNA ċellulari u ntwera li abacavir huwa karċinoġeniku f'mudelli ta' annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijex magħrufa.

Disfunzjoni mitokondrijali

Intwera li nukleosidi u nukleotidi *in vitro* u *in vivo* jikkaġunaw gradi varjabbli ta' ħsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV espsti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleosidi (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

Dolutegravir huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar (għe muri proporzjon medjan ta' dolutegravir fil-ħalib tas-sider għal dak fil-plażma tal-omm ta' 0.033). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fi trabi tat-twelid/trabi.

Abacavir u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib tal-firien li jkunu qeġħdin ireddgħu. Abacavir jiġi eliminat ukoll fil-ħalib tal-bniedem.

Abbażi ta' aktar minn 200 par ta' omm/wild ittrattati għall-HIV, il-koncentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum fi trabi mreddgħin ta' ommijiet ittrattati għal HIV huma baxxi ħafna (< 4% tal-koncentrazzjonijiet fis-serum maternali) u jonqsu progressivament għal livelli li ma jiġux rilevati meta trabi mreddgħin jilħqu l-età ta' 24 ġimgha. Ma hemm ebda *data* disponibbli dwar is-sigurtà ta' lamivudine meta mogħti lil trabi li għandhom inqas minn tliet xhur.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-effetti ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine fuq il-fertilità tan-nisa u l-irġiel. Studji f'annimali ma jindikaw ebda effett ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine fuq il-fertilità tan-nisa u l-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Triumeq m'għandu ebda effett jew ftit li xejn ta' effett fuq il-kapaċità li ssuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li għe rapportat sturdament matul it-trattament b'dolutegravir. Wieħed għandu jżomm f'moħħu l-istat kliniku ta-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Triumeq meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex issuq jew juża magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar frekwenti b'rabta ma' dolutegravir u abacavir/lamivudine kienu dardir (12%), insomnja (7%) sturdament (6%) u uġigh ta' ras (6%).

Hafna minn dawn ir-reazzjonijiet avversi elenkati fit-tabella ta' hawn taht isehhu b'mod komuni (dardir, rimettar, dijarea, deni, letarġija, raxx) f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal abacavir. Għalhekk, il-pazjenti b'wiehed minn dawn is-sintomi għandhom jiġu evalwati bir-reqqa għall-preżenza ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportati każijiet rari hafna ta' eritema multiforme, sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekrolisi epidermali tossika fejn ma setgħetx tiġi eskluża sensittività eċċessiva għal abacavir. F'każijiet bħal dawn, il-prodotti mediċinali li fihom abacavir għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti.

Ir-reazzjoni avversa l-aktar serja relatata mat-trattament b'dolutegravir u abacavir/lamivudine, li ntwera f'pazjenti individwali, kien reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li inkludiet raxx u effetti serji fuq il-fwied (ara sezzjoni 4.4 u Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula f'din is-sezzjoni).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi mal-komponenti ta' Triumeq mill-istudju kliniku u l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq fit-Tabella 2 mis-sistema tal-ġisem, il-klassi tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10,000$).

Tabella 2: Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-kombinazzjoni ta' dolutegravir + abacavir/lamivudine f'analizi tad-*data* miġbura minn: studji kliniċi ta' Fażi I Ib sal-Fażi IIIb jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq; u reazzjonijiet avversi għat-trattament b'dolutegravir, abacavir u lamivudine minn provi kliniċi u l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, meta jintuża ma' antiretrovirali oħra

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	
Mhux komuni:	Newtropsenja ¹ , anemija ¹ , tromboċitopenja ¹
Rari hafna:	aplasija pura taċ-ċelluli ħomor ¹
<i>Disturbi fis-sistema immunitarja:</i>	
Komuni:	sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)
Mhux komuni:	sindromu tar-rikostituzzjoni immunitarja (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni:	anoressija ¹
Rari hafna:	aċidożi lattika ¹
Mhux komuni:	ipertrigliceridimja, iperglicemija
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	
Komuni hafna:	insomnja
Komuni:	ħolm mhux normali, dipressjoni, ansjetà ¹ , ħolm ikrah, disturbi fl-irqad
Mhux komuni:	ħsibijiet ta' suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju (b'mod partikolari f'pazjenti bi storja medika pre-eżistenti ta')

	dipressjoni jew mard psikjatriku), attakk ta' paniku
Rari	suwiciidju rrealizzat (speċjalment f'pazjenti b'passat mediku eżistenti minn qabel ta' dipressjoni jew mard psikjatriku)
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni hafna:	uġiġħ ta' ras
Komuni:	sturdament, nġhas, letarġija ¹
Rari hafna:	newropatija periferali ¹ , parasteżija ¹
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	
Komuni:	sogħla ¹ , sintomi nażali ¹
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	
Komuni hafna:	dardir, dijarea
Komuni:	rimettar, gass, uġiġħ fl-addome ¹ , uġiġħ fl-addome ta' fuq, nefħa addominali, skonfort addominali, marda ta' rifluss gastro-esofagali, dispepsja
Rari:	pankreatite ¹
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	Żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) u/jew fl-Aspartate aminotransferase (AST)
Mhux komuni:	epatite
Rari:	insuffiċjenza epatika akuta ¹ , żieda fil-bilirubina***
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni:	raxx, ħakk, alopeċja ¹
Rari hafna:	eritema multiformi ¹ , sindromu ta' Stevens-Johnson ¹ , nekrolizi epidermali tossika ¹
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Komuni:	artralġja ¹ , disturbi fil-muskoli ¹ (inkluż mijalġja ¹)
Rari:	rabdomijolizi ¹
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni hafna:	għeja
Komuni:	astenja, deni ¹ , telqa ġenerali ¹
<i>Investigazzjonijiet:</i>	
Komuni:	Elevazzjonijiet CPK, żieda fil-piż
Rari:	elevazzjoni tal-amilażi ¹
¹ Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata minn studji kliniċi jew l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq għal dolutegravir, abacavir jew lamivudine meta jintużaw ma' antiretrovirali oħra jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ma' Triumeq.. ***flimkien ma' żieda fit-transaminases .	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kemm abacavir kif ukoll dolutegravir huma assoċjati ma' riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR), li kienu osservati aktar komunement b'abacavir. Ir-reazzjoni ta' sensittività eċċessiva osservata għal kull wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali (deskritti hawn taħt) tikkondividi xi karatteristiċi komuni bħal deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw involviment ta' ħafna organi. Il- ħin għall-feġġa kien tipikament 10-14-il jum kemm għal reazzjonijiet assoċjati ma' abacavir kif ukoll ma' dolutegravir, għalkemm ir-reazzjonijiet għal abacavir jistgħu jseħħu fi kwalunkwe żmien matul it-terapija. It-trattament b'Triumeq għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien jekk ma tkunx tista' tiġi eskluża fuq raġunijiet kliniċi, u t-terapija b'Triumeq jew prodotti oħra li fihom abacavir jew dolutegravir ma għandha terġa' tinbeda qatt. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 għal aktar dettalji dwar il-ġestjoni tal-pazjenti fil-każ ta' HSR suspettata għal Triumeq.

Sensittività eċċessiva għal Dolutegravir

Is-sintomi inkludew raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluz reazzjonijiet severi tal-fwied.

Sensittività eċċessiva għal Abacavir

Is-sinjali u s-sintomi ta' din l-HSR huma elenkati hawn taħt. Dawn ġew identifikati jew mill-istudji kliniċi jew minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Dawk irrapportati **f'tal-anqas 10% tal-pazjenti** b'reazzjoni ta' sensittività eċċessiva huma b'tipa grassa.

Kważi l-pazjenti kollha li jiżviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sejjer ikollhom deni u/jew raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarja) bħala parti mis-sindromu, madankollu seħħew reazzjonijiet mingħajr raxx jew deni. Sintomi ewlenin oħrajn jinkludu sintomi gastrointestinali, respiratorji jew kostituzzjonali bħal letarġija u telqa.

<i>Ġilda</i>	Raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarja)
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Dardir, rimettar, dijarea, uġiġh ta' żaqq , ulċeri fil-ħalq
<i>Passaġġ respiratorju</i>	Dispneja, sogħla , uġiġh fil-grizmejn, sindromu ta' diffikultà biex jittiehed nifs fl-adulti, insuffiċjenza respiratorja
<i>Varji</i>	Deni, letarġija, thossok ma tiflahx , edema, limfadenopatija, pressjoni baxxa, konguntivite, anafilassi
<i>Newroloġiċi/Psikjatriċi</i>	Uġiġh ta' ras , parasteżija
<i>Ematoloġika</i>	Limfopenija
<i>Fwied/frixa</i>	Testijiet ta' funzjoni tal-fwied , epatite, insuffiċjenza epatika
<i>Muskoluskeletrali</i>	Mijaġġa , rament mijolisi, artralġja, kreatina tal-fosfokinażi għolja
<i>Uroloġija</i>	Kreatina għolja, insuffiċjenza renali

Is-sintomi relatati ma' HSR imorru għall-aġar b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja u f'każ rari, kienu fatali.

L-għoti mill-ġdid ta' HSR b'abacavir jirriżulta f'ritorn minnufih ta' sintomi fi f'it sigħat. Din ir-rikorrenza tal-HSR ġeneralment hija aktar severa milli tkun fil-bidu, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' theddida għall-ħajja u mewt. Reazzjonijiet simili għal dawn ma tantx seħħew lanqas wara l-għoti mill-ġdid ta' abacavir f'pazjenti li kellhom biss wieħed mis-sintomi ewlenin ta' sensittività eċċessiva

(ara hawn fuq) qabel ma twaqqaf abacavir; u f'kazijiet rari biss ġew osservati wkoll f'pazjenti li kienu bdew terapija mill-ġdid mingħajr sintomi preċedenti ta' HSR (jiġifieri pazjenti li qabel kienu kkunsidrati bħala tolleranti għal abacavir).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Ġew irrapportati kazijiet ta' osteonekrozi, b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju generalment magħrufa, b'marda tal-HIV avvanzata jew espożizzjoni fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' din mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu ta' riattivazzjoni immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa meta tinbeda s-CART, jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwali. Ġew irrapportati disturbi tas-sistema awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni); madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar vijabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Bidliet fil-kimiċi tal-laboratorju

Kien hemm żidiet fil-kreatinina tas-serum matul l-ewwel ġimgħa ta' trattament b'dolutegravir u dawn baqgħu stabbli matul is-96 ġimgħa. Fl-istudju SINGLE, kienet osservata bidla medja mil-linja bażi ta' 12.6 µmol/L wara 96 ġimgħa ta' trattament. Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti peress li ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari.

Ġew irrapportati elevazzjonijiet fil-fosfokinażi tal-kreatina (CPK) asintomatika prinċipalment flimkien mal-eżerċizzju bit-terapija b'dolutegravir.

Ko-infezzjoni b'Epatite B jew C

Fl-istudji ta' Fazi III b'dolutegravir, setgħu jirreġistraw il-pazjenti bil-ko-infezzjoni B u/jew C sakemm it-testijiet tal-kimika fil-fwied ta' linja bażi ma kinux jaqbzu b'5 darbiet il-limitu superjuri tan-normal (ULN). Globalment, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti ko-infettati b'epatite B u/jew C kien simili għal dak osservat f'pazjenti mingħajr il-ko-infezzjoni ta' epatite B jew C, għalkemm ir-rati ta' annormalitajiet AST u ALT kienu għoljin fis-sottogrupp bil-ko-infezzjoni ta' epatite B u/jew C għall-gruppi ta' trattament kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm ebda *data* dwar l-istudju kliniku fuq l-effetti ta' Triumeq fil-popolazzjoni pedjatrika. Komponenti individwali ġew investigati fit-trabi, fit-tfal u fl-adolesxenti.

Abbażi tad-*data* disponibbli b'dolutegravir użata flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra biex jiġu ttrattati t-trabi, it-tfal u l-adolesxenti, ma ġew identifikati ebda kwistjonijiet addizzjonali ta' sigurtà lil hinn minn dawk osservati fil-popolazzjoni tal-adulti.

Il-preparazzjonijiet individwali ta' abacavir u lamivudine ġew investigati b'mod separat, u bħala l-baży doppja tan-nukleosidi, fit-terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi infettati naive għall-ART u esperjenzati bl-ART (*data* disponibbli dwar l-użu ta' abacavir u lamivudine fi trabi li għandhom anqas minn tliet xhur hija limitata). Ma ġew osservati ebda tipi addizzjonali ta' reazzjonijiet avversi lil hinn dawk ikkaratterizzati għall-popolazzjoni tal-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġie identifikat ebda sintomu jew sinjal speċifiku wara doża eċċessiva akuta b' dolutegravir, abacavir jew lamivudine, apparti minn dawk elenkati bhala reazzjonijiet avversi.

Ġestjoni ulterjuri għandha tkun indikata klinikament jew kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn ikun disponibbli. M'hemm ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Triumeq. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata trattament ta' sostenn b' monitoraġġ xieraq kif meħtieġ. Peress li lamivudine huwa dijalisu kontinwa, tista' tintuża emodijalisi kontinwa fit-trattament ta' doża eċċessiva, għalkemm din ma ġietx studjata. Mhuwiex magħruf jekk abacavir jistax jiġi eliminat b' dijalisu peritoneali jew emodijalisi. Peress li dolutegravir jehel b' mod qawwi ma' proteini fil-plażma, huwa improbabli li sejjer jitneħħa f' ammonti sinifikanti bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija fatmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR13

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dolutegravir jinibixxi l-integrasi tal-HIV billi jehel mas-sit attiv tal-integrasi u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-istrand tal-integrazzjoni ta' Deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

Abacavir u lamivudine huma inibituri selettivi qawwija ta' HIV-1 u HIV-2. Kemm abacavir kif ukoll lamivudine huma metabolizzati sekwenzjalment b' kinases intraċellulari mal-5'-triphosphate (TP) rispettiv li huma l-parti attiva b' half-lives intraċellulari estenzi li jappoġġjaw dożaġġ ta' darba kuljum (ara sezzjoni 5.2). Lamivudine-TP (analogu għal cytidine) u carbovir-TP (il-forma trifosfata attiva ta' abacavir, analogu għal guanosine) huma sottostrati għal inibituri kompetittivi ta' HIV reverse transcriptase (RT). Madankollu, l-attività antivirali ewlenija tagħhom hija permezz tal-inkorporazzjoni tal-forma monofosfata fil-katina tad-DNA virali, u din tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina. It-trifosfati ta' abacavir u lamivudine juru ferm anqas affinità għall-polymerases tad-DNA taċ-ċelloli ospitanti.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali in vitro

Dolutegravir, abacavir u lamivudine ntwerew li jinibixxu r-replikazzjoni ta' razez fil-laboratorju u iżolati kliniċi ta' HIV f' numru ta' tipi ta' ċelluli, inklużi linji taċ-ċelloli T trasformati, linji derivati mill-monoċiti/makrofaġi u kulturi primarji ta' ċelluli mononukleari tad-demem periferali (PMBCs) attivati u monoċiti/makrofaġi. Il-konċentrazzjoni ta' sustanza attiva meħtieġa biex tiġi effettwata r-replikazzjoni virali b' 50% (nofs konċentrazzjoni inibitorja massima – IC₅₀) varjat skont il-virus u it-tip ta' ċellula ospitanti.

L-IC₅₀ għal dolutegravir f' diversi razez tal-laboratorju permezz ta' PBMC kien 0.5 nM, u meta ntużaw ċelloli MT-4, varja minn 0.7-2 nM. IC₅₀s simili ntwerew għal iżolati kliniċi mingħajr ebda differenza ewlenija bejn is-sottotipi; f' pannel ta' 24 iżolati ta' HIV-1 ta' clades A, B, C, D, E, F u G u grupp O, il-valur IC₅₀ kien 0.2 nM (medda ta' 0.02-2.14). L-IC₅₀ medja għal 3 iżolati ta' HIV-2 kienet 0.18 nM (medda 0.09-0.61).

L-IC₅₀ medju għal abacavir meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-1IIIIB u HIV-1HXB2 varja minn 1.4 sa 5.8 µM. Il-valuri IC₅₀ medjani jew medji għal lamivudine meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-1 varjaw minn 0.007 sa 2.3 µM. L-IC₅₀ medju meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-2 (LAV2 u EHO) varja minn 1.57 sa 7.5 µM għal abacavir u minn 0.16 sa 0.51 µM għal lamivudine.

Il-valuri IC₅₀ ta' abacavir meta mqabbel mas-sottotipi tal-Grupp M ta' HIV-1 (A-G) varjaw minn 0.002 sa 1.179 µM, meta mqabbel mal-Grupp O minn 0.022 sa 1.21 µM, u meta mqabbel mal-iżolati ta' HIV-2, minn 0.024 sa 0.49 µM. Għal lamivudine, il-valuri IC₅₀ meta mqabbel mas-sottotipi ta' HIV-1 (A-G) varjaw minn 0.001 sa 0.170 µM, meta mqabbel mal-Grupp O minn 0.030 għal 0.160 µM u meta mqabbel mal-iżolati ta' HIV-2 minn 0.002 sa 0.120 µM f' ċelloli mononukleari tad-demmi periferali.

Iżolati tal-HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; u s-Sottotip C jew CRF_AC, n=13) minn 37 pazjent mhux ttrattati fl-Afrika u l-Asja kienu suxxettibbli għal abacavir (bidliet fil-valur ta' IC₅₀ ta' < 2.5 darbiet), u lamivudine (bidla fil-valur ta' IC₅₀ ta' < 3.0 darbiet), hlief għall-iżolati ta' CRF02_AG b'bidla fil-valur ta' 2.9 u 3.4 darbiet għal abacavir. L-iżolati tal-Grupp O minn pazjenti naïve għall-antivirali ttestjati għall-attività ta' lamivudine kienu sensitivi hafna.

Il-kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine wriet attività antivirali fil-kultura taċ-ċelloli kontra iżolati mhux tas-sottotip B u l-iżolati tal-HIV-2 b'attività antivirali ekwivalenti bhall-iżolati tas-sottotip B.

Attività antivirali f' kombinazzjoni ma' agenti antivirali oħra

Ma ntwera ebda effett antagonistiku *in vitro* b' dolutegravir u antiretrovirali oħra (agenti ttestjati: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir u raltegravir). Barra minn hekk, ribavirin ma kellu ebda effett evidenti fuq l-attività ta' dolutegravir.

L-attività antivirali ta' abacavir fil-kultura taċ-ċelloli ma kinitx antagonizzata meta kkombinata mal-inibituri nucleoside reverse transcriptase (NRTIs) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine jew zidovudine, l-inibitur non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI) nevirapine, jew l-inibitur protease (PI) amprenavir.

Ma ntwera ebda effett antagonistiku *in vitro* b' lamivudine u antiretrovirali oħrajn (agenti ttestjati: abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine, u zidovudine).

Effett tas-serum tal-bniedem

F'serum tal-bniedem 100%, il-bidla medja fil-valur għall-attività ta' dolutegravir kienet ta' 75 darba, u dan irriżulta f' IC₉₀ aġġustat għall-proteina ta' 0.064 ug/mL. L-istudji *in vitro* ta' twaħħil tal-proteina mal-plażma jindikaw li abacavir jehel biss f' livell baxx sa moderat (~49%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem f' konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Lamivudine jesibixxi farmakokinetika lineari fuq il-medda tad-doża terapewtika u juri twaħħil mal-proteina tal-plażma baxx (anqas minn 36%).

Reżistenza

Reżistenza in vitro: (dolutegravir)

Jintuża passaggġ tas-serje biex tiġi studjata l-evoluzzjoni tar-reżistenza *in vitro*. Meta tintuża r-razza tal-laboratorju HIVIII matul il-passaggġ f' 112 jum, il-mutazzjonijiet magħżula dehru bil-mod, b' sostituzzjonijiet f' pożizzjonijiet S153Y u F. Dawn il-mutazzjonijiet ma kinux magħżula f' pazjenti

ttrattati b' dolutegravir fl-istudji kliniċi. Permezz tar-razza NL432 intgħażlu l-mutazzjonijiet E92Q (bidla fil-valur ta' 3 darbiet) u G193E (bidla fil-valur ta' 3 darbiet). Dawn il-mutazzjonijiet intgħażlu f'pazjenti b'reżistenza għal raltegravir pre-eżistenti u li mbaġħad kienu ttrattati b' dolutegravir (elenkati bhala mutazzjonijiet sekondarji għal dolutegravir).

F'esperimenti ta' għażla oħrajn permezz ta' iżolati kliniċi tas-sottotip B, ġiet osservata mutazzjoni R263K fil-hames iżolati kollha (minn 20 ġimgħa 'l quddiem). Fl-iżolati tas-sottotip C (n=2) u A/G (n=2) intgħażlet is-sostituzzjoni tal-integrasi R263K f'izolat wieħed, u G118R f'żewġ iżolati. R263K kien irrapportat minn żewġ pazjenti individwali bis-sottotip B u s-sottotip C fil-programm kliniku għal individwi naive għal INI, esperjenzati b'ART, iżda mingħajr effetti fuq is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir *in vitro*. G118R ibaxxi s-suxxettibbiltà għal dolutegravir f' mutanti diretti lejn is-sit (bidla fil-valur ta' 10 darbiet), iżda ma ġiex identifikat f'pazjenti li jirċievu dolutegravir fil-programm tal-Fażi III.

Il-mutazzjonijiet primarji għal raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ma jaffettwawx is-suxxettibbiltà *in vitro* ta' dolutegravir bhala mutazzjonijiet uniċi. Meta jiżdiedu l-mutazzjonijiet elenkati bhala mutazzjonijiet assoċjati ma' inibitur tal-integrasi sekondarju (għal raltegravir/elvitegravir) mal-mutazzjonijiet primarji (eskluz f'Q148) f'esperimenti bil-mutanti diretti lejn is-sit, is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir tibqa' fil-livell wildtype jew viċin tiegħu. Fil-każ tal-virus tal-mutazzjoni Q148, iż-żieda tal-bidla fil-valur ta' dolutegravir hija kkunsidrata bhala n-numru ta' židiet fil-mutazzjonijiet sekondarji. L-effett tal-mutazzjonijiet ibbażati fuq Q148 (H/R/K) kienu wkoll konsistenti mal-esperimenti fil-passaġġ *in vitro* bil-mutanti diretti lejn is-sit. F'passaġġ serjali bil-mutanti diretti lejn is-sit ibbażati fuq ir-razza NL432 f'N155H jew E92Q, ma ntweriet ebda għażla oħra ta' reżistenza (bidla fil-valur l-istess madwar darba). B'kuntrast, il-bidu b'passaġġ b' mutanti li għandhom mutazzjoni Q148H (bidla fil-valur ta' darba), varjetà ta' mutazzjonijiet sekondarji assoċjati ma' raltegravir akkumulati b'żieda konsegwenti ta' bidla fil-valur ta' >10 darbiet. Ma ġiex iddeterminat valur cut-off fenotipiku klinikament rilevanti (bidla fil-valur vs virus tat-tip wild); reżistenza ġenotipika kienet previżjoni aħjar għall-eżitu.

Ġew analizzati seba' mija u hames iżolati reżistenti għal raltegravir minn pazjenti esperjenzati b'raltegravir għal suxxettibbiltà għal dolutegravir. Dolutegravir għandu bidla fil-valur ta' <10 darbiet meta mqabbel ma' 94% tas-705 iżolat kliniku.

Reżistenza in vivo: (dolutegravir)

F'pazjenti mhux ittrattati qabel li jirċievu dolutegravir + 2 NRTIs fil-Fażi IIb u l-Fażi III, ma ntweri ebda żvilupp għal reżistenza għal klassi ta' integrasi, jew għall-klassi NRTI (n=876, segwitu ta' 48-96 ġimgħa).

F'pazjenti b'terapiji li ma rnexxewx preċedentement, iżda naïve għall-klassi ta' integrasi (studju SAILING), kienu osservati sostituzzjonijiet tal-inibitur integrasi f'4/354 pazjent (segwitu ta' 48 ġimgħa) ittrattati b' dolutegravir, li ngħata flimkien ma' reġim ta' sfond (BR) magħżul mill-investigatur. Minn dawn l-erbgha, żewġ individwi kellhom sostituzzjoni unika ta' integrasi R263K, b'bidla fil-valur massima ta' 1.93 darba, individwu kellu sostituzzjoni ta' integrasi V151V/I polimorfika, b'bidla massima fil-valur ta' 0.92 darba, u individwu wiħed kellu mutazzjonijiet ta' integrasi pre-eżistenti u huwa preżunt li kien esperjenzat b'integrasi jew infettat b'virus reżistenti għal integrasi b'trażmissjoni. Il-mutazzjoni R263K kienet ukoll magħżula *in vitro* (ara hawn fuq).

Reżistenza in vitro u in vivo: (abacavir u lamivudine)

Iżolati ta' HIV-1 reżistenti għal abacavir intgħażlu *in vitro* u *in vivo* u huma assoċjanti ma' bidliet ġenotipici speċifiċi fir-reġun tal-codon RT (codons M184V, K65R, L74V u Y115F). Matul selezzjoni ta' abacavir *in vitro*, l-ewwel seħħet il-mutazzjoni M184V u rriżultat f'madwar żieda ta' darbtejn f'IC₅₀, taħt il-cut-off kliniku ta' abacavir ta' bidla fil-valur ta' 4.5 darbiet. Passaġġ kontinwu f'koncentrazzjonijiet dejjem jiżdiedu tal-medicina rriżultaw fl-għażla għal mutanti RT doppji 65R/184V u 74V/184V jew mutant RT triplu 74V/115Y/184V. Żewġ mutazzjoni kkonferew bidla fil-

valur ta' 7 sa 8 darbjet fis-suxxettibbiltà għal abacavir u kienet meħtieġa kombinazzjoni ta' tliet mutazzjonijiet biex tiġi kkonferita aktar minn bidla fil-valur ta' 8 darbjet fis-suxxettibbiltà.

Reżistenza tal-HIV-1 għal lamivudine tinvolvi l-iżvilupp ta' bidla fl-aċidu amino M184I jew M184V għas-sit attiv tal-RT virali. Dan il-varjant jiffaċċa kemm *in vitro* kif ukoll f'pazjenti infettati bl-HIV-1 ittrattati b'terapija antiretrovirali li fiha lamivudine. Il-mutanti M184V juru suxxettibbiltà mnaqqa ħafna għal lamivudine u juru kapaċità replikattiva virali mnaqqa *in vitro*. M184V huwa assoċjat ma' zieda ta' madwar darbtejn fir-reżistenza għal abacavir iżda ma jikkonferixxix reżistenza klinika għal abacavir.

L-iżolati reżistenti għal abacavir jaf juru wkoll tnaqqis fis-sensittività għal lamivudine. Il-kombinazzjoni ta' abacavir/lamivudine wriet tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal viruses bis-sostituzzjonijiet K65R bis-sostituzzjoni M184V/I jew mingħajrha, u għall-viruses bi L74V flimkien mas-sostituzzjoni M184V/I.

Reżistenza inkroċjata bejn dolutegravir jew abacavir jew lamivudine u antiretrovirali minn klassijiet oħrajn eż. PIs jew NNRTIs hija improbabbli.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Ma ntwerew ebda effetti rilevanti fuq l-intervall QTc, b'dozi ta' dolutegravir li jaqbz u d-doża klinika b'madwar 3 darbjet. Ma twettqux studji simili la b'abacavir u lanqas b'lamivudine.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Triumeq f'individwi naive għal terapija, infettati b'HIV hija bbażata fuq l-analiżijiet tad-*data* minn numru ta' provi. L-analiżijiet inkludew żewġ provi kkontrollati b'mod attiv, double-blind, internazzjonali, randomizzati SINGLE (ING114467) u SPRING-2 (ING113086), il-prova internazzjoni, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollata b'mod attiv FLAMINGO (ING114915) u l-istudju mhux ta' inferjorità, randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multiċentriku, ARIA (ING117172).

L-istudju STRIVING (201147), kien studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multiċentriku, tal-qlib, mhux ta' inferjorità, f'individwi mrażżna virologikament bl-ebda storja dokumentata ta' reżistenza għal ebda klassi.

F'SINGLE, 833 pazjent ġew ittrattati b'dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum flimkien ma' doża fissa ta' abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC) jew efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) b'doża fissa. Fil-linja bażi, l-età medja tal-pazjenti kienet 35 sena, 16% kienu nisa, 32 mhux bojod, 7% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite C u 4% kienu tal-Klassi C ta' CDC, dawn il-karatteristiċi kienu simili fil-gruppi ta' trattament kollha. L-eżiti tal-48 ġingħa (inkluż l-eżiti skont il-kovarjanti ewlenin tal-linja bażi) huma indikati fit-Tabella 3.

Tabella 3: Eżiti Virloġiċi tat-Trattament Randomizzat ta' SINGLE fl-48 Ġimgha (Algoritmu snapshot)

	48 ġimgha	
	DTG 50 mg + ABC/3TC darba kuljum N=414	EFV/TDF/FTC darba kuljum N=419
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	88%	81%
Differenza fit-Trattament*	7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	5%	6%
Ebda data viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgha	7%	13%
<u>Raġunijiet</u>		
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	2%	10%
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	5%	3%
Data nieqsa matul it-tieqa iżda fl-istudju	0	<1%

HIV-1 RNA <50 kopja/mL skont kovarjanti tal-linja baži		
Tagħbija Virali fil-Plazma tal-Linja Baži (kopji/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Linja Baži CD4+ (ċelloli/mm ³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 sa <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Ġeneru sesswali		
Raġel	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Mara	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Razza		
Amerikan-Afrikan Abjad/eredità Afrikana/ Oħra	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Età (snin)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Aġġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja baži. † Jinkludi individwi li waqfu t-ttrattament qabel it-48 Ġimgha minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgha. ‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn It-tieqa tal-analiżi tal-Jum 1 sat-48 Ġimgha jekk din ma rrizultat f'ebda <i>data</i> viroloġika dwar trattament matul it-tieqa tal-analiżi. § Jinkludi raġunijiet bħall-kunsens għall-irtirar, telf għas-segwitu, imċaqlaq, devjazzjoni mill-protokoll. Noti: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudine 300 mg fl-għamla ta' kombinazzjoni ta' doża fissa (FDC) ta' Kivexa/Epzicom EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabine 200 mg fil-forma ta' Atripla FDC.</p>		

Fl-analiżi primarja ta' 48 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti b'suppressjoni viroloġika fil-fergħa dolutegravir + ABC/3TC, kien superjuri għall-fergħa ta' EFV/TDF/FTC, $p=0.003$, l-istess differenza fit-ttrattament kien osservat fl-individwi ddefiniti mil-livell HIV RNA tal-linja baži (< jew > 100,000 kopja/mL). Il-hin medju għal suppressjoni virali kien iqsar b'ABC/3TC + DTG (28 vs 84 jum, $p<0.0001$). Il-bidla medja aġġustata fl-għadd ta' ċelloli CD4+ T mil-linja baži kienet 267 ċellola meta mqabbel ma' 208 ċellola/mm³, rispettivament, ($p<0.001$). Kemm iż-żmien għal suppressjoni virali kif ukoll il-bidla mill-analiżijiet tal-linja baži kienu speċifikati minn qabel u aġġustati għal multiplikità. Fis-96 ġimgha, ir-rispons kien 80 % vs 72%, rispettivament. Id-differenza fil-punt ta' tmiem baqa' statistikament sinifikanti, [$p=0.006$]. Ir-risponsi statistikament oghla fuq DTG+ABC/3TC kienu xprunati minn rata oghla ta' rtirar minhabba AEs fil-fergħa EFV/TDF/FTC, irrispettivament mill-istrata ta' tagħbija virali. Id-differenzi globali fit-ttrattament fis-96 Ġimgha huma applikabbli għall-pazjenti b'tagħbijiet virali tal-Linja Baži għoljin u baxxi. F'ġimgha 144 fil-faži bit-tikketta mikxufa ta' SINGLE, it-trażzin viroloġiku nżamm, il-fergħa DTG +ABC/3TC (71%) kienet superjuri għall-fergħa EFV/TDF/FTC (63%), id-differenza fit-ttrattament kien 8.3% (2.0, 14.6).

Fi SPRING-2, 822 pazjent ġew ittrattati jew b'dolutegravir 50 mg pilloli miksjin b'rita darba kuljum jew b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (blinded), kemm b'ABC/3TC (madwar 40%) jew TDF/FTC (madwar 60%) ta' doża fissa, mogħtija *open-label*. Demografici tal-linja baži u r-riżultati huma

mogħtija fil-qosor fit-Tabella 4. Dolutegravir ma kienx inferjuri għal raltegravir, inkluż fi hdan is-subsett ta' pazjenti bir-regimen ta' sfond ta' abacavir/lamivudine.

Tabella 4: Demografija u eżiti viroloġiċi ta' trattament randomizzat ta' SPRING-2 (algoritmu snapshot)

	DTG 50 mg darba kuljum + 2 NRTI N=411	RAL 400mg darbtejn kuljum + 2 NRTI N=411
Demografija		
Età Medja (snin)	37	35
Mara	15 %	14 %
Mhux bojod	16%	14 %
Epatite B u/jew C	13%	11%
CDC klassi C	2%	2%
Baži ta' ABC/3TC	41%	40%
Riżultati tal-effikaċja tal-48 ġimgha		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	88%	85%
Differenza fit-trattament*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	5%	8%
Ebda <i>data</i> viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgha	7%	7%
Raġunijiet		
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	2%	1%
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal dawk fuq ABC/3TC	86%	87%
Riżultati tal-effikaċja tas-96 ġimgha		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	81%	76%
Differenza fit-trattament*	4.5% (95% CI: -1.1%, 10.0%)	
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal dawk fuq ABC/3TC	74%	76%
* Aġġustat għall-fattori tal-istratifikazzjoni tal-linja baži.		
† Jinkludi individwi li waqfu t-trattament qabel it-48 Ġimgha minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgha.		
‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' zmien minn-l-Jum 1 sat-48 Ġimgha jekk din ma rriżultat f'ebda <i>data</i> viroloġika dwar trattament matul it-tieqa tal-analiżi.		
§ Jinkludi raġunijiet bħad-devjazzjoni mill-protokoll, telf għas-segwitu, u kunsens għall-irtirar.		
Noti: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

Fi FLAMINGO, 485 pazjent ġew ittrattati b' dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b' rita darba kuljum jew darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg darba kuljum, kemm bi ABC/3TC (madwar 33%) jew bi TDF/FTC (madwar 67%). Il-kuri kollha ngħataw bit-tikketta mikxufa. Id-demografiċi u l-eżiti prinċipali huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5: Demografija u eżiti viroloġiċi ta' Ġimgħa 48 ta' trattament randomizzat ta' FLAMINGO (algoritmu snapshot)

	DTG 50 mg darba kuljum + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg + 100mg darba kuljum +2 NRTI N=242
Demografija		
Età Medja (snin)	34	34
Mara	13%	17%
Mhux bojod	28%	27%
Epatite B u/jew C	11%	8%
CDC klassi C	4%	2%
Baži ta' ABC/3TC	33%	33%

Riżultati tal-Effikaċja tal-48 Ġimgħa		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	90%	83%
Differenza fit-Trattament*	7.1% (95% CI: 0.9%, 13.2%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	6%	7%
Ebda <i>data</i> viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgħa	4%	10%
<u>Raġunijiet</u>		
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	1%	4%
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	2%	5%
<i>Data</i> nieqsa matul it-tieqa iżda fl-istudju	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal dawk fuq ABC/3TC	90%	85%
Żmien medju għas-suppressjoni virali**	28 jum	85 jum
<p>* Aġġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja baži, p=0.025. † Jinkludi individwi li waqfu t-trattament qabel it-48 Ġimgħa minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgħa. ‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien mill-Jum 1 sat-48 Ġimgħa jekk din ma rriżultat f'ebda <i>data</i> viroloġika dwar trattament matul it-tieqa tal-analiżi. § Jinkludi raġunijiet bħall-kunsens għall-irtirar, telf għas-segwitu, devjazzjoni mill-protokoll. ** p<0.001. Noti: DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

Wara 96 ġimgħa, it-trażzin viroloġiku fil-grupp ta' dolutegravir (80%) kien superjuri għall-grupp DRV/r (68%), (differenza fit-trattament aġġustat [DTG-(DRV+RTV)]: 12.4%; 95% CI: [4.7, 20.2]). Ir-rati ta' rispons wara 96 ġimgħa kienu 82% għal DTG+ABC/3TC u 75% għal DRV/r+ABC/3TC.

F'ARIA (ING117172), studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multicentriku, bi grupp parallel, mhux ta' inferjorità, 499 mara adulta li qatt ma ġew ittrattati qabel b'ART u infettati bl-HIV-1 ġew randomizzati 1:1 biex jingħataw jew; DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita; jew atazanavir 300 mg flimkien ma' ritonavir 100 mg flimkien ma' tenofovir disproxil / emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), li lkoll ingħataw darba kuljum.

Tabella 6: Demografika u eżiti viroloġiċi wara Ġimgħa 48 ta' trattament randomizzat ta' ARIA (algoritmu snapshot)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demografika		
Età Medjana (snin)	37	37
Nisa	100 %	100 %
Mhux Bojod	54 %	57 %
Epatite B u/jew Ċ	6 %	9 %
CDC klassi C	4 %	4 %
Riżultati tal-Effikaċja Wara Ġimgħa 48		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	82 %	71 %
Differenza fit-trattament	10.5 (3.1% to 17.8%) [p=0.005].	
Falliment Viroloġiku	6 %	14 %
<u>Raġunijiet</u>		
<i>Data</i> fl-intervall ta' żmien mhux taħt il-limitu ta' 50 c/mL	2 %	6 %
Imwaqqaf minhabba nuqqas ta' effikaċja	2 %	<1 %
Imwaqqaf minhabba raġunijiet oħra waqt li ma kienx taħt il-livell limitu	3 %	7 %
L-Ebda <i>Data</i> Viroloġika	12 %	15 %
Imwaqqaf minhabba AE jew mewt	4 %	7 %
Imwaqqaf minhabba raġunijiet oħra	6 %	6 %
<i>Data</i> nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda qed jiġi studjat	2 %	2 %

AE = Episodju avvers.

HIV 1 - virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1

DTG/ABC/3TC FDC - kombinazzjoni ta' doża fissa ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine

ATV+RTV+TDF/FTC FDC -kominazzjoni ta' doża fissa ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir flimkien ma' tenofovir disproxil/emtricitabine

STRIIVING (201147) huwa studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multiċentriku, mhux ta' inferjorità ta' 48 ġimgħa fuq pazjenti mingħajr ebda falliment tat-trattament preċedenti, u mingħajr ebda reżistenza dokumentata għal xi klassi. L-individwi mraġżna viroloġikament (HIV-1 RNA <50 c/mL) ġew assenjati b'mod każwali (1:1) biex ikomplu bir-reġim ART attwali tagħhom (2 NRTIs flimkien ma' PI, NNRTI, jew INI), jew jaqilbu għal ABC/DTG/3TC FDC pilloli miksijin b'rita darba kuljum (Qlib Bikri). L-infezzjoni fl-istess hin tal-Epatite B kienet waħda mill-kriterji ta' esklużjoni.

Il-pazjenti kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom bojod (66%) jew suwed (28%) ta' sess maskili (87%). Ir-rotot ta' trażmissjoni ewlenin preċedenti kienu kuntatt omosesswali (73%) jew eterosesswali (29%). Il-proporzjon b'seroloġija HCV pożittiva kien ta' 7%. Iż-żmien medjan mill-bidu tal-ewwel ART kien ta' madwar 4.5 snin.

Tabella 7: Eżiti ta' trattament randomizzat ta' STRIIVING (algoritmu snapshot)

Eżiti ta' Studju (Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL) wara Ġimgħa 24 u Ġimgħa 48 – Analizi Snapshot (Popolazzjoni ITT-E)

	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	ART Attwali N=278 n (%)	Qlib Bikri ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Qlib Tardiv ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Punt tal-Hin tal-Eżitu	Jum 1 sa Ġ 24	Jum 1 sa Ġ 24	Jum 1 sa Ġ 48	Ġ 24 sa Ġ 48
Suċċess Viroloġiku	85 %	88 %	83 %	92 %
Falliment Viroloġiku	1 %	1 %	<1 %	1 %
Raġunijiet				
<i>Data fl-intervall ta' zmien mhux taht il-livell limitu</i>	1 %	1 %	<1 %	1 %
L-Ebda Data Viroloġika	14 %	10 %	17 %	7 %
Imwaqqaf minhabba AE jew mewt	4 %	0 %	4 %	2 %
Imwaqqaf minhabba raġunijiet ohra	9 %	10 %	12 %	3 %
<i>Data nieqsa matul l-intervall ta' zmien iżda qed jiġi studjat</i>	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = Kombinazzjoni ta' doża fissa ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine; AE = episodju avvers; ART = terapija antiretrovirali; HIV-1 = virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1; ITT-E = intenzjoni li tittratta esposta; Ġ = ġimgħa.				

Trażzin viroloġiku (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ABC/DTG/3TC FDC (85%) kien statistikament mhux inferjuri għall-gruppi ART attwali (88%) wara 24 ġimgħa. Id-differenzi aġġustati fil-proporzjon u 95% CI [ABC/DTG/3TC vs ART attwali] kienu ta' 3.4%; 95% CI: [-9.1, 2.4]. Wara 24 ġimgħa l-individwi kollha li kien fadal qalbu għal ABC/DTG/3TC FDC (Qlib Tardiv). Wara 48 ġimgħa, inżammu livelli simili ta' trażzin viroloġiku kemm fil-Grupp Bikri kif ukoll f'dak Tardiv.

Reżistenza *De novo* f'pazjenti li ma tirnaxxilhomx it-terapija f'SINGLE, SPRING-2 u FLAMINGO

Ma gietx skoperta reżistenza de novo għall-klassi integrase jew il-klassi NRTI fi kwalunkwe pazjent li kien ittrattati b'dolutegravir + abacavir/lamivudine fit-tliet studji msemmija.

Għall-komparaturi, giet identifikata reżistenza tipika b'TDF/FTC/EFZ (SINGLE; sitta b'reżistenza assoċjata ma' NNRTI u waħda b'reżistenza NRTI ewlenija waħda) u 2 NRTIs + raltegravir (SPRING-2; erbġha b'reżistenza NRTI ewlenija u reżistenza għal raltegravir waħda) iżda ma giet skoperta ebda reżistenza de novo f'pazjenti trattati b'NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju li għadu għaddej b'tikketta miftuħa, multiċentriku ta' 48 ġimgħa ta' Fażi I/II (IMPAACT, P1093/ING112578), il-parametri tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja ta' dolutegravir ġew evalwati f'kombinazzjoni ta' reġimi fi trabi, tfal u adoloxxenti b'etajiet ≥ 4 ġimgħat sa < 18 -il sena, li l-parti kbira tagħhom kienu diġà rċevew xi trattament.

Dolutegravir flimkien ma' prodotti mediċinali ohra antiretrovirali ġie evalwat f'suġġetti infettati bl-HIV-1, li qatt ma kienu ħadu INSTI, kienu rċevew jew qatt ma kienu rċevew xi trattament t'età ta' mill-inqas 4 ġimgħat sa 18-il sena f'studju kliniku li għadu għaddej, *open-label*, multiċentriku magħmul biex tinstab id-doża, IMPAACT P1093. Is-suġġetti ġew imqasma skont koort t'età; is-suġġetti mill-età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena ġew irreġistrati f'Koorti I u s-suġġetti mill-età ta' 6 sa inqas minn 12-il sena ġew irreġistrati f'Koorti IIA. Fiz-żewġ koorti, 67% (16/24) tas-suġġetti li

rċevew id-doża rrakkomandata (skont il-piż u l-età) kisbu HIV-1 RNA ta' inqas minn 50 kopja għal kull mL f'Ġimġha 48 (*Snapshot algorithm*).

Abacavir u lamivudine darba kuljum, flimkien mat-tielet prodott mediċinali antiretrovirali, kienu evalwati f'prova multiċentrika magħmula b'mod arbitrarju (ARROW) f'suġġetti infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu rċevew trattament. Is-suġġetti li b'mod arbitrarju ngħataw dożaġġ ta' darba kuljum ($n = 331$) u li kienu jiżnu mill-inqas 25 kg irċevew abacavir 600 mg u lamivudine 300 mg, bħala entitajiet separati jew bħala FDC. F'Ġimġha 96, 69% tas-suġġetti li rċevew abacavir u lamivudine darba kuljum flimkien mat-tielet prodott mediċinali antiretrovirali kellhom HIV-1 RNA ta' inqas minn 80 kopja f'kull mL.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-pillola miksija b'rita ta' Triumeq intweriet li hija bijoekwivalenti għal pillola miksija b'rita b'doża waħda u pillola ta' kombinazzjoni b'doża fissa ta' abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC) mogħtija separatament. Dan intwera fi studju ta' bijoekwivalenza crossover miż-żewġ naħat, b'doża waħda ta' Triumeq (sajjem) meta mqabbel ma' 1 x 50 mg pillola ta' dolutegravir, flimkien ma' pillola ta' 1 x 600 mg abacavir/300 mg lamivudine (sajjem) f'individwi b'saħħithom ($n=66$).

Il-bijodisponibilità relattiva ta' abacavir u lamivudine mogħtija f'forma ta' pillola li tinxtered hija komparabbli għall-pilloli miksijin b'rita. Il-bijodisponibilità relattiva ta' dolutegravir mogħtija f'forma ta' pillola li tinxtered hija madwar 1.7 darbiet oġhla meta mqabbla mal-pilloli miksijin b'rita. Għalhekk, il-pilloli li jinxterdu Triumeq ma jistgħux jitbiddlu b'mod dirett mal-pilloli miksijin b'rita Triumeq (ara sezzjoni 4.2).

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' dolutegravir, lamivudine u abacavir kienu deskritti hawn taħt.

Assorbiment

Dolutegravir, abacavir u lamivudine huma assorbiti rapidament wara għoti fil-ħalq. Il-bijodisponibilità assoluta ta' dolutegravir għadha ma gietx stabbilita. Il-bijodisponibilità assoluta ta' abacavir u lamivudine orali fl-adulti hija madwar 83% u 80-85% rispettivament. Il-hin medju għall-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum (t_{max}) huwa madwar sagħtejn sa 3 sigħat (wara d-doża għal formulazzjoni f'pillola), siegħa u nofs u siegħa għal dolutegravir, abacavir u lamivudine, rispettivament.

L-espożizzjoni għal dolutegravir kienet ġeneralment simili bejn l-individwi b'saħħithom u l-individwi infettati bl-HIV-1. F'individwi adulti infettati bl-HIV-1 wara dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum, il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss (medja ġeometrika [%CV]) abbażi tal-analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni kienu $AUC_{(0-24)} = 53.6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $C_{max} = 3.67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$, u $C_{min} = 1.11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Wara doża unika ta' 600 mg ta' abacavir, is- C_{max} medja (CV) huwa 4.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) u l- AUC_{∞} (CV) medja hija 11.95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Wara għoti orali ta' diversi doži ta' lamivudine 300 mg darba kuljum għal sebat ijiem, is- C_{max} fi stat fiss (CV) medju huwa 2.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) u l- AUC (CV) medju₂₄ huwa 8.87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

L-effett ta' ikla li fiha ħafna xaħam fuq il-pillola miksija b'rita Triumeq ġie evalwat f'sottogrupp ta' suġġetti ($n=12$) tal-istudju ta' bijoekwivalenza b'doża waħda, fejn is-suġġetti nqalbu fuq iż-żewġ trattamenti. C_{max} u AUC tal-plażma ta' dolutegravir wara l-għoti tal-pilloli miksijin b'rita Triumeq b'ikla b'ħafna xaħam kienu 37% u 48% oġhla, rispettivament, minn dawk mogħtija wara l-għoti tal-pilloli miksijin b'rita Triumeq fl-istat sajjem. Għal abacavir kien hemm tnaqqis f' C_{max} b'23% u AUC baqa' l-istess. L-espożizzjoni ta' lamivudine kienet simili mal-ikel u fuq stonku vojta. Dawn ir-riżultati jindikaw li Triumeq pilloli miksijin b'rita jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' dolutegravir (wara għoti orali ta' formulazzjoni ta' sospensjoni, Vd/F) huwa stmat f' 12.5 L. Studji ġol-vina b' abacavir u lamivudine urew li l-volum medju evidenti ta' distribuzzjoni hu 0.8 u 1.3 l/kg rispettivament.

Dolutegravir jeħel hafna (> 99%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem abbażi tad-*data in vitro*. It-twaħħil ta' dolutegravir mal-proteini tal-plażma huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet totali fil-konċentrazzjoni ta' radjuattività relatata mal-mediċina fil-plażma u d-demm kellhom medja ta' bejn 0.441 sa 0.535, u dan jindika assoċjazzjoni minima ta' radjuattività mal-komponenti ċellulari tad-demm. Il-frazzjoni mhux marbuta ta' dolutegravir fil-plażma tiżdied f' livelli baxxi ta' albumin fis-serum (<35 g/L) kif jidher f' individwi b' indeboliment epatiku moderat. L-istudji *in vitro* ta' twaħħil tal-proteina mal-plażma jindikaw li abacavir jeħel biss f' livell baxx sa moderat (~49%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem f' konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Lamivudine jesibixxi farmakokinetika lineari fuq il-medda tad-doża terapewtika u juri twaħħil mal-proteina tal-plażma baxx *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abacavir u lamivudine huma preżenti fil-fluwidu ċerobrospinali (CSF).

Fi 13-il individwu naïve għat-trattament fuq reġim stabbli ta' dolutegravir flimkien ma' abacavir/lamivudine, il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kellha medja ta' 18 ng/mL (komparabbli mal-konċentrazzjoni mhux marbuta fil-plażma, u 'l fuq mill-IC₅₀). L-istudji b' abacavir urew proporzjon AUC ta' CSF għal plażma ta' bejn 30 sa 44%. Il-valuri osservati tal-ogħla konċentrazzjonijiet huma 9 darbiet akbar mill-IC₅₀ ta' abacavir ta' 0.08 µg/ml jew 0.26 µM meta abacavir jingħata 600 mg darbtejn kuljum. Il-proporzjon medju ta' konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-CSF/serum ta' lamivudine 2-4 sigħat wara l-għoti orali kien madwar 12%. Il-firxa reali ta' penetrazzjoni CNS ta' lamivudine u r-relazzjoni tagħha ma' kwalunkwe effikaċja klinika mhijiex magħrufa.

Dolutegravir huma preżenti fil-passaġġ tal-ġenitali tal-mara u r-raġel. L-AUC fil-fluwidu ċervikovaġinali, it-tessut ċervikali u tessut vaġinali kienet 6-10% ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss. L-AUC fl-isperma kienet ta' 7% u 17% fit-tessut rettali ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss.

Bijotrasformazzjoni

Dolutegravir huwa prinċipalment metabolizzat permezz ta' UGT1A1 b'komponent minuri ta' CYP3A (9.7% tad-doża totali mogħtija fi studju tal-piż tal-bilanċ tal-piż tal-bniedem). Dolutegravir huwa l-komponenti li jiċċirkola prinċipalment fil-plażma; it-tneħħija mill-kliewi ta' sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1% tad-doża). Tlieta u ħamsin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa kif inhi fl-ippurgar. Mhuwiex magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex dovut għal sustanza attiva mhux assorbita jew eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronidate, li tista' tiġi ddegradata aktar biex jiġi ffurmat il-kompost ewlieni fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali titneħħja fl-awrina, irrappreżentata minn glucuronide ether ta' dolutegravir (18.9% tad-doża totali), metabolit N-dealkylation (3.6% tad-doża totali), u metabolit ffurmat bl-ossidazzjoni fil-karbonju benzylic (3.0% tad-doża totali).

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied b' madwar 2% tad-doża mogħtija titneħħa mill-fwied, bħala kompost mhux mibdul. Il-passaġġi prinċipali tal-metabolizmu fl-irġiel huma bl-alkoħol dehydrogenase u bil-glukuronidazzjoni biex jiġi prodott l-aċidu 5' carboxylic u 5' -glucuronide li jirrappreżentaw 66% tad-doża mogħtija. Dawn il-metaboliti jitneħħew mal-awrina.

Il-metabolizmu ta' lamivudine huwa rotta minuri ta' eliminazzjoni. Lamivudine jitneħħa prinċipalment b' eskrezzjoni renali ta' lamivudine mhux mibdul. Il-probabbiltà ta' interazzjonijiet metaboliki tal-mediċina ma' lamivudine hija baxxa minħabba l-firxa żgħira ta' metabolizmu epatiku

(5-10%).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

In vitro, dolutegravir ma wera ebda, inibizzjoni diretta jew dgħajfa ($IC_{50} > 50 \mu M$) tal-enzimi ta' ċitokromju P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT 1A1 jew UGT2B7, jew it-trasportaturi Pgp, BCRP, BSEP, polypeptide 1B1 ta' trasportazzjoni anjonika organika (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina 2 assoċjata mar-reżistenza għal hafna mediċini (MRP2) jew MRP4. *In vitro*, dolutegravir ma induċix CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Abbażi ta' din id-*data*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' enzimi jew trasportaturi magħguri (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, dolutegravir ma kienx sottostrat ta' OATP 1B1, OATP 1B3 jew OCT 1 tal-bniedem.

In vitro, abacavir ma inibixxiex jew ma induċix enzimi CYP (barra minn CYP1A1 u CYP3A4 [potenzjal limitat], ara sezzjoni 4.5 u ma wera l-ebda inibizzjoni jew wera inibizzjoni dgħajfa ta' OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP u P-gp jew MATE2-K. Għalhekk abacavir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi.

Abacavir ma ġiex metabolizzat b'mod sinifikanti minn enzimi CYP. *In vitro*, abacavir ma kienx sottostrat ta' OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 jew MRP4 għalhekk il-prodotti mediċinali li jimmodulaw dawn it-trasportaturi mhumiex mistennija li jaffettwaw il-konċentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma.

In vitro, lamivudine ma inibixxiex jew ma induċix enzimi CYP (bħal CYP3A4, CYP2C9 jew CYP2D6) u ma wera ebda inibizzjoni jew wera inibizzjoni dgħajfa ta' OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 jew MATE2-K. Għalhekk lamivudine mhuwiex mistenni li jaffettwa l-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi.

Lamivudine ma ġiex metabolizzat b'mod sinifikanti minn enzimi CYP.

Eliminazzjoni

Dolutegravir għandu half-life terminali ta' 14-il siegħa. It-tneħħija orali evedenti (CL/F) hija madwar 1 L/hr f'pazjenti infettati b'HIV abbażi ta' analiżi tal-farmokinetika tal-popolazzjoni.

Il-half-life medja ta' abacavir hija ta' madwar siegħa u nofs. Il-half-life terminali medja geometrika ta' carbovirtriphosphate moiety (TP) attiv ġoċ-ċelloli fi stat fiss hija ta' 20.6 siegħa. Wara dozi orali multipli ta' abacavir 300 mg darbtejn kuljum, m'hemm ebda akkumulazzjoni sinifikanti ta' abacavir. L-eliminazzjoni ta' abacavir permezz tal-metaboliżmu epaitku bi tneħħija sussegwenti ta' metaboliti prinċiplament fl-awrina. Il-metaboliti u abacavir mhux mibdul jammontaw għal madwar 83% tad-doża mogħtija ta' abacavir fl-awrina. Il-bqija huwa eliminat fl-ippurgar.

Il-half-life ta' eliminazzjoni osservata ta' lamivudine hija 18 sa 19-il siegħa. Għal pazjenti li jirċievu lamivudine 300 mg darba kuljum, il-half-life intraċellulari terminali ta' lamivudine-TP kienet 16 sa 19-il siegħa. It-tneħħija sistemika medja ta' lamivudine hija madwar 0.32 l/h/kg, fil-biċċa kbira bi tneħħija mill-kliewi (> 70%) permezz tas-sistema ta' trasport katjonika organika. L-istudji f'pazjenti b'indeboliment renali juru li l-eliminazzjoni ta' lamivudine hija affettwata minn disfunzjoni renali. Huwa meħtieġ tnaqqis fid-doża għal pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 50 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Relazzjoni(jiet) farmokokinetika/farmakodinamika

Fi prova randomizzata b'varjazzjoni fid-doża, l-individwi infettati b'HIV-1 ittrattati b'monoterapija b'dolutegravir (ING111521) urew attività antivirali rapida u dipendenti fuq id-doża u b'tnaqqis medju fl-HIV-1 RNA ta' 2.5 log₁₀ fil-11-il jum għal doża ta' 50 mg. Ir-rispons antivirali nżamm għal 3 sa 4 ijiem wara l-ahħar doża fil-grupp ta' 50 mg.

Farmakokinetika intraċellulari

Il-half-life intraċellulari ta' carbovir-TP terminali medja ġeometrika fi stat fiss kienet 20.6 sigħat, meta mqabbel mal-half-life medja ġeometrika ta' abacavir ta' 2.6 sigħat. Il-half-life intraċellulari terminali ta' lamivudine-TP kienet imtawla għal 16-19-il siegħa, li tappoġġja dożaġġ ta' kuljum wiehed ta' ABC u 3TC.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Inkisbet *data* farmakokinetika għal olutegravir, abacavir u lamivudine, b'mod separat.

Dolutegravir huwa metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Doża waħda ta' 50 mg ta' dolutegravir ingħatat lil 8 individwi b'indeboliment epatiku moderat (klassi B ta' Child-Pugh) u lil 8 kontrolli ta' adulti b'saħħithom imqabbla. Filwaqt li l-konċentrazzjoni totali ta' dolutegravir fil-plażma kienet simili, kienet osservata żieda ta' darba u nofs sa darbtejn f'espożizzjoni mhux marbuta ma' dolutegravir f'individwi b'indeboliment epatiku moderat meta mqabbel ma' kontrolli sani. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment epatiku sever fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir ma' ġiex studjat.

Abacavir huwa metabolizzat prinċipalment mill-fwied. Il-farmakokinetika ta' abacavir ġiet studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (punteġġ 5-6 ta' Child-Pugh) li jingħataw doża waħda ta' 600 mg. Ir-risultati urew li kien hemm żieda medja ta' 1.89 darba [1.32; 2.70] fl-AUC ta' abacavir, u 1.58 [1.22; 2.04] darba fil-half-life ta' eliminazzjoni. Mhija possibbli ebda rakkomandazzjoni dwar it-tnaqqis fid-doża b'indeboliment epatiku ħafif minħabba varjabbiltà sostanzjali tal-espożizzjoni għal abacavir.

Id-*data* miksuba f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever turi li l-farmakokinetika ta' lamivudine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti minn disfunzjoni epatika.

Abbażi tad-*data* miksuba għal abacavir, Triumeq mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

Indeboliment renali

Inkisbet *data* dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir, lamivudine u abacavir b'mod separat.

It-tneħħija renali ta' sustanza attiva mhux mibdula huwa passaġġ minuri ta' eliminazzjoni għal dolutegravir. Twettaq studju tal-farmakokinetika ta' dolutegravir f'individwi b'indeboliment renali sever (CrCl <30 mL/min). Ma' ġew osservati ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn l-individwi b'indeboliment renali sever (CrCl <30 mL/min) u l-individwi b'saħħithom korrispondenti. Dolutegravir ma' ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalisi, għalkemm mhumiex mistennija differenzi fl-espożizzjoni.

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied b'madwar 2% ta' abacavir eliminat mhux mibdul fl-awrina. Il-farmakokinetika ta' abacavir f'pazjenti b'marda renali fl-istadju finali hija simili għal pazjenti b'funzjoni renali normali.

Studji b'lamivudine juru li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma (AUC) jiżdiedu f'pazjenti b'disfunzjoni renali minħabba tnaqqis fit-tneħħija.

Abbaži tad-*data* dwar lamivudine, Triumeq mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 50 ml/min.

Anzjani

L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dolutegravir permezz ta' *data* minn adulti infettati b'HIV-1 uriet li ma kien ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir.

Id-*data* dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir, abacavir u lamivudine f'individwi >65 sena ta' età hija limitata.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir pilloli miksjin b'rita u dawk li jinxterdu f'trabi, f'tfal u f'adolesxenti infettati bl-HIV-1 b'etajiet minn ≥ 4 gimghat sa < 18-il sena giet evalwata f'zewg studji li huma għaddejnin (IMPAACT P1093/ING112578 u ODYSSEY/201296). L-AUC_{0-24h} u s-C_{24h} ta' dolutegravir f'suġġetti pedjatriki infettati bl-HIV-1 li jiżnu mill-inqas 14-il kg kienu komparabbli għal dawk fl-adulti wara 50 mg darba kuljum u 50 mg darbtejn kuljum. Is-C_{max} medju kien oġhla fil-pedjatrija iżda iż-żieda mhijiex meqjusa bhala klinikament sinifikanti peress li l-profilu ta' sigurtà kienu komparabbli bejn is-suġġetti pedjatriki u dawk adulti.

Tagħrif farmakokinetiku huwa disponibbli għal abacavir u lamivudine fit-tfal u fl-adolesxenti li rċevew skedi rrakkomandati ta' doži bil-formulazzjonijiet tas-soluzzjoni orali u tal-pillola. Il-parametri farmakokinetiċi huma komparabbli għal dawk irrapporati fl-adulti. Fit-tfal u fl-adolesxenti li jiżnu 14-il kg sa inqas minn 25 kg, f'doži rrakkomandati, l-espożizzjonijiet antiċipati (AUC_{0-24h}) għal abacavir u lamivudine bil-pilloli li jinxterdu Triumeq huma fil-limiti antiċipati ta' espożizzjoni tal-komponenti individwali abbaži ta' simulazzjoni u mmudellar ta' popolazzjoni farmakokinetika.

Polimorfizmi fl-enżimi li jimmetabolizzaw il-medicina

M'hemm ebda evidenza li l-polimorfizmi komuni fl-enżimi li jimmetabolizzaw il-medicina jibdlu l-farmakokinetika ta' dolutegravir għal estent klinikament sinifikanti. F'meta-analiżi permezz tal-kampjuni tal-farmakoġenomika miġbura fi studji kliniċi f'individwi b'saħħithom, individwi b'ġenotipi UGT1A1 (n=7) li jikkonferixxu metabolizmu hażin ta' dolutegravir kellhom tneħħija ta' 32% aktar baxxa ta' dolutegravir u 46% AUC oġhla meta mqabbel ma' individwi b'ġenotipi assoċjati b'metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1 (n=41).

Ġeneru sesswali

L-analiżijiet tal-PK tal-popolazzjoni li jużaw *data* farmakokinetika miġbura minn provi fuq l-adulti ta' Fażi IIB u Fażi III ma żvelaw ebda effett klinikament rilevanti tal-ġeneru sesswali fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir. M'hemm ebda evidenza li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine abbaži tal-effetti tal-ġeneru sesswali fuq il-parametri PK.

Razza

L-analiżijiet tal-PK tal-popolazzjoni li jużaw *data* farmakokinetika miġbura minn provi fuq l-adulti ta' Fażi IIB u Fażi III ma żvelaw ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir. Il-farmakokinetika ta' dolutegravir wara għoti orali ta' doża waħda lil individwi Ġappuniżi tidher simili għal parametri osservati fl-individwi tal-Punent (Stati Uniti). M'hemm ebda evidenza li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine abbaži tal-effetti tar-razza fuq il-parametri PK.

Ko-infezzjoni b'Epatite B jew C

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-ko-infezzjoni tal-virus tal-epatite C ma kellha ebda effett rilevanti fuq l-espożizzjoni għal dolutegravir. Hemm *data* farmakokinetika limitata dwar is-suġġetti b' infezzjoni tal-epatite B (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

M'hemm ebda *data* disponibbli dwar l-effetti tal-kombinazzjoni ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine fl-annimali, hliet test tal-mikronukleu tal-firien *in vivo* li ttestja l-effetti tal-kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine.

Mutaġenicità u karċinoġenicità

Dolutegravir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku permezz ta' testijiet *in vitro* fil-batterja u ċ-ċelloli tal-mammiferi kulturati, u f'analizi tal-mikronukleu tar-roditori *in vivo*.

La abacavir u lanqas lamivudine ma kienu mutaġeniċi fit-testijiet tal-batterja, iżda kienu konsistenti ma' analogi ta' nukleosidi oħra, jinibixxu r-replikazzjoni tad-DNA ċellulari f'testijiet tal-mammiferi *in vitro* bħal analizi tal-limfoma fil-ġrieden. Ir-riżultati ta' test tal-mikronukleu tal-firien *in vivo* b'abacavir u lamivudine f'daqqa kienu negattivi.

Lamivudine ma wera ebda attività ġenotossika fl-istudji *in vivo*. Abacavir għandu potenzjali dgħajjef li jikkawża hsara fil-kromożomi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* f'konċentrazzjonijiet għolja ttestjati.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' kombinazzjoni ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine ma ġiex ittestjat. Dolutegravir ma kienx karċinoġeniku fi studji fit-tul fil-ġrieden u l-firien. Fi studji orali fit-tul tal-karċinoġenicità fil-firien u l-ġrieden, lamivudine ma wera ebda potenzjal karċinoġeniku. L-istudji dwar il-karċinoġenicità b'abacavir li jingħata fil-ħalq fil-ġrieden u l-firien urew żieda fl-inċidenza ta' tumuri malinni u mhux malinni. Sehħew tumuri malinni fil-glandola tal-prepużju tal-irġiel u l-glandola klitorali tan-nisa taż-żewġ speċi, u fil-firien fil-glandola tat-tirojde tal-irġiel u fil-fwied, il-bużżieqa tal-awrina, in-noduli tal-limfi u s-subkute tan-nisa.

Il-biċċa l-kbira ta' dawn it-tumuri sehħew fl-ogħla doża ta' abacavir ta' 330 mg/kg/kuljum fil-ġrieden u 600 mg/kg/kuljum fil-firien. L-eċċezzjoni kienet it-tumur tal-glandola tal-prepużju li sehħ f'doża ta' 110 mg/kg fil-ġrieden. L-espożizzjoni sistemika fil-livell ta' ebda effett fil-ġrieden u l-firien kienet ekwivalenti għal 3 u 7 darbiet l-espożizzjoni sistemika tal-bniedem matul it-terapija. Filwaqt li r-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa, din id-*data* tissuggerixxi li riskju ta' karċinoġenicità potenzjali għall-bnedmin huwa anqas mill-benefiċċju kliniku.

Tossiċità minn doża ripetuta

L-effett ta' trattament ta' kuljum fit-tul b'doži għoljin ta' dolutegravir ġie evalwat fi studji tat-tossiċità b'doża orali ripetuta fil-firien (sa 26 ġimgha) u fix-xadini (sa 38 ġimgha). L-effett primarju ta' dolutegravir kien intolleranza gastrointestinali jew irritazzjoni fil-firien u x-xadini b'doži li jipproduċu espożizzjonijiet sistemici ta' madwar 38 u darba u nofs l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem abbażi tal-AUC, rispettivament. Peress li l-intolleranza gastrointestinali (GI) hija kkunsidrata dovuta għall-għoti ta' sustanza attiva lokali, il-metrika mg/kg jew mg/m² hija xierqa għal determinati xierqa ta' kopertura tas-sigurtà għal din it-tossiċità. Intolleranza GI fix-xadini sehħet fi 30 darba d-doża ekwivalenti mg/kg tal-bniedem (abbażi ta' 50 kg tal-bniedem), u 11-il darba d-doża ekwivalenti mg/m² tal-bniedem għal doża klinika ta' kuljum totali ta' 50 mg.

Fi studji dwar it-tossiċità abacavir intwera li jżid il-piż tal-fwied fil-firien u x-xadini. Ir-rilevanza klinika ta' dan mhijiex magħrufa. M'hemm ebda evidenza minn studji klinici li abacavir huwa tossiku għall-fwied. Barra minn hekk, ma ġiex osservata l-awtoinduzzjoni tal-metaboliżmu ta' abacavir jew l-induzzjoni tal-metaboliżmu ta' prodotti mediċinali oħra metabolizzati fil-fwied.

Kienet osservata degenerazzjoni mijokardjali hafifa fil-qalb tal-ġrieden u l-firien wara għoti ta' abacavir għal sentejn. L-espożizzjonijiet sistemici kienu ekwivalenti għal 7 sa 21 darba l-espożizzjoni sistemika mistennija fil-bnedmin. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma ġiex iddeterminata.

Tossikoloġija riproduttiva

Fl-istudji dwar it-tossicità riproduttiva fl-annimali, dolutegravir, lamivudine u abacavir intwerew li jidhlu fil-placenta.

L-ġhoti orali ta' dolutegravir lill-firien tqal f' doži sa 1000 mg/kg kuljum mis-6 sa 17-jiem 6 sa 17 tal-ġestjoni ma wassalx għal tossicità materna, tossicità tal-iżvilupp jew teratoġenicità (50 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir lamivudine abbaži ta' AUC).

L-ġhoti orali ta' dolutegravir lil fniek tqal f' doži sa 1000 mg/kg kuljum mis-6 sat-18-il jum tal-ġestjoni ma wassalx għal tossicità fl-iżvilupp jew teratoġenicità (0.74 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir u lamivudine abbaži ta' AUC). Fil-fniek, kienet osservata tossicità materna (tnaqqis fil-konsum tal-ikel, insuffiċjenti, ebda ppurgar/awrina jew skarsa, zieda fil-piż tal-ġisem imrażżna) f' 1000 mg/kg (0.74 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir u lamivudine abbaži ta' AUC).

Lamivudine ma kienx teratoġeniku fi studji dwar l-annimali, iżda kien hemm indikazzjonijiet ta' zieda fl-imwiet bikrija tal-embrijuni fi fniek f' espożizzjonijiet sistemici relattivament baxxi, komparabbli ma' dawk miksuba fil-bnedmin. Ma ntwera ebda effett fi fniek anki f' espożizzjoni sistemika għolja hafna.

Abacavir wera tossicità għal-embriju u l-fetu fil-firien li qegħdin jiżviluppaw, iżda mhux fil-fniek. Dawn is-sejbiet inkludew tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, edema tal-fetu, u zieda fil-varjazzjonijiet/malformazzjonijiet skeletali, imwiet bikrija intra-uterini u trabi li jitwiieldu mejta. Ma tista' tittiehed ebda konklużjoni fir-rigward tal-potenzjal teratoġeniku ta' abacavir minhabba din it-tossicità embrijo-fetali.

L-istudji dwar il-fertilità fil-firien urew li dolutegravir, abacavir u lamivudine ma għandhom ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose

Povidone (K29/32)

Sodium starch glycollate

Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Poly(vinyl) alcohol – parzjalment idrolizzat

Titanium dioxide

Macrogol

Talc

Iron oxide black

Iron oxide red

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali ta' temperatura.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-HDPE (polietilene ta' densità għolja) magħluqin b'għeluq rezistenti għat-tfal tal-polipropilene, b'liner għas-siġill tas-sħana ta' induzzjoni miksi bil-politilene. Kull flixxkun fih 30 pillola miksija b'rita u dessikant.

Pakketti multipli li fihom 90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksijin b'rita. Kull pakkett ta' 30 pillola miksijin b'rita fih dessikant.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitqegħdu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP AmersfoortL-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 ta' Settembru 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Ġunju 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg pilloli li jinxterdu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinxtered fiha 5 mg dolutegravir (bħala sodju), 60 mg ta' abacavir (bħala sulfat) u 30 mg ta' lamivudine.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinxtered

Pilloli li jinxterdu, f'forma ta' kapsula bikonvessa, madwar 14 x 7 mm, imnaqqxa b'"SV WTU" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Triumeq huwa indikat għat-trattament ta' adulti infettati b'Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV), adoloxxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 25 kg (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li fihom abacavir, għandu jitwettaq eżami għall-preżenza tal-allel HLA-B*5701 fi kwalunkwe pazjent infettat bl-HIV, irrISPettivament mill-origini etnika (ara sezzjoni 4.4). Abacavir ma għandux jintuża f'pazjenti li huma magħrufa li għandhom l-allel HLA-B*5701.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tingħata b'riċetta minn tabib esperjenzat fil-ġestjoni ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Tfal (li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg)

Id-doża rakkomandata ta' Triumeq pilloli li jinxterdu hija ddeterminata skont il-piż (Ara tabella 1).

Tabella 1 Rakkomandazzjonijiet tad-doża tal-pillola li tinxtered fit-tfal li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum	Numru ta' pilloli
14 sa inqas minn 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC darba kuljum	Ħamsa
20 sa inqas minn 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC darba kuljum	Sitta

--	--	--

DTG= dolutegravir, ABC= abacavir, 3TC= lamivudine.

Tfal (li jiżnu mill-inqas 14-il kg), mogħtija flimkien ma' stimulatori qawwijin tal-enzima
 Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tiġi mmodifikata meta Triumeq pilloli li jinxterdu jingħataw flimkien ma' etravirine (mingħajr inibituri ibbustjati ta' protease), efavirenz, nevirapine, rifampicin, tipranavir/ritonavir, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital u St. John's wort (ara tabella 2).

Tabella 2 Rakkomandazzjonijiet tad-doża tal-pillola li tinxtered fit-tfal li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg meta mogħtija flimkien ma' stimulatori qawwijin tal-enzima

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum	Numru ta' pilloli
14 sa inqas minn 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC darba kuljum U Doża żejda ta' 25 mg ta' dolutegravir pilloli li jinxterdu mogħtija madwar 12-il siegħa wara Triumeq.* JEW Doża żejda ta' 40 mg ta' dolutegravir pilloli miksija b'rita mogħtija madwar 12-il siegħa wara Triumeq.*	Ħamsa U Irreferi għat-tikkettar tal-pilloli li jinxterdu ta' dolutegravir. JEW Irreferi għat-tikkettar tal-pilloli miksijin b'rita ta' dolutegravir.
20 sa inqas minn 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC darba kuljum U Doża żejda ta' 30 mg ta' dolutegravir pilloli li jinxterdu mogħtija madwar 12-il siegħa wara Triumeq.* JEW Doża żejda ta' 50 mg ta' dolutegravir pilloli miksija b'rita mogħtija madwar 12-il siegħa wara Triumeq.*	Sitta U Irreferi għat-tikkettar tal-pilloli li jinxterdu ta' dolutegravir. . JEW Irreferi għat-tikkettar tal-pilloli miksijin b'rita ta' dolutegravir.

*F'dawn il-każijiet l-ispeċjalista għadu jirreferi għal-informazzjoni individwali tal-prodott għal dolutegravir.

Preparazzjonijiet separati ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine huma disponibbli f'każijiet fejn huwa indikat twaqqif jew aġġustament fid-doża ta' waħda mis-sustanzi attivi. F'dawn il-każijiet, it-tabib għandu jirreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott individwali għal dawn il-prodotti mediċinali.

Hija applikabbli doża separata ta' dolutegravir (pilloli miksijin b'rita jew pilloli li jinxterdu) fejn huwa indikat aġġustament fid-doża minhabba interazzjonijiet mediċinali (eż. rifampicin,

carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (mingħajr inibituri tal-protease msaħħa), efavirenz, nevirapine, jew tipranavir/ritonavir (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Pilloli miksijin b'rita

Triumeq huwa disponibbli bħala pilloli miksijin b'rita għal pazjenti li jiżnu mill-inqas 25 kg. Il-bijodisponibilità ta' dolutegravir mill-pilloli miksijin b'rita u mill-pilloli li jinxtardu mhijiex komparabbli; għalhekk ma jistgħu jintużaw bħala sostituzzjoni diretta ta' xulxin (ara sezzjoni 5.2)

Doża li ma tteħditx

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Triumeq, il-pazjent għandu jieħdu malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx trid tittiehed fi żmien 4 sigħat. Jekk id-doża li jmiss tkun trid tittiehed fi żmien 4 sigħat, il-pazjent ma għandux jieħu d-doża maqbuza u għandu sempliċement ikompli l-iskeda ta' dożagġ tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. M'hemm ebda evidenza li pazjenti anzjani jehtieġu doża differenti minn pazjenti adulti iżgħar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' lamivudine fit-tfal b'indeboliment renali li jiżnu inqas minn 25 kg. Għalhekk, Triumeq mhux irrakkomandat għall-użu fl-adolexxenti jew fit-tfal li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg b'tneħhija tal-kreatinina ta' inqas minn 50 mL/min (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Abacavir huwa primarjament metabolizzat fil-fwied. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever, għalhekk l-użu ta' Triumeq f'dawn il-pazjenti mhux irrakkomandat sakemm ma jkunx meqjus neċessarju. F'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (puntegġ 5-6 ta' Child-Pugh) huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib, inkluż monitoraġġ tal-livelli tal-plażma ta' abacavir jekk dan ikun fattibbli (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Triumeq fi tfal li li jiżnu inqas minn 14-il kg ma ġewx determinati s'issa. It-tagħrif li hemm disponibbli bħalissa huwa deskritt f'sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal uzu orali

Triumeq jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Triumeq irid jinħall f' ilma tajjeb għax-xorb. Il-pillola(i) għandhom jinxtardu kompletament f'20 mL ta' ilma tajjeb għax-xorb, qabel ma jinbelgħu. Togħmodx, taqtax jew tkissirx il-pilloli. Id-doża tal-prodott mediċinali għandha tingħata fi żmien 30 minuta mill-preparazzjoni. Jekk ikunu għaddew aktar minn 30 minuta id-doża trid tintrema u tiġi ppreparata doża ġdida (ara sezzjoni 6.6 u l-istruzzjonijiet għall-użu pass wara pass).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

It-teħid flimkien ma' prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiku dejjaq, li huma sustrati tal-*organic cation transporter* (OCT) 2, inkluż imma mhux limitat għal fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine; ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.8)

Kemm abacavir kif ukoll dolutegravir huma assoċjati ma' riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR) (ara sezzjoni 4.8), u jikkondividu xi karatteristiċi komuni bħal deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw involviment ta' hafna organi. Klinikament mhuwiex possibbli li tiddetermina jekk HSR b'Triumeq tkunx ikkawżata minn abacavir jew dolutegravir. Intwerew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva l-aktar b'abacavair, li xi whud minnhom kienu ta' theddida għall-ħajja, u f'każijiet rari fatali, meta ma g'ewx g'estiti b'mod xieraq. Ir-riskju ta' HSR b'abacavir huwa għoli għal pazjenti li huma ttestjati pożittivi għall-allele HLA-B*5701. Madankollu, il-pazjenti li ma jkollhomx preżenti din l-allele xorta wahda żviluppaw din l-HSR iżda b'frekwenza baxxa.

Għalhekk, dan li ġej għandu dejjem jiġi segwit:

- l-istatus ta' HLA-B*5701 għandu dejjem jiġi ddokumentat qabel jinbeda t-trattament.

- Triumeq qatt ma għandu jinbeda f'pazjenti bi status HLA-B*5701 pożittiv, lanqas f'pazjenti bi status HLA-B*5701 negattiv li kellhom HSR ta' abacavir suspettat fuq reġiment preċedenti li kien fih abacavir.

- **Triumeq għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien**, anke fin-nuqqas tal-allele HLA-B*5701 jekk ikun hemm suspett ta' HSR. Id-dewmien fil-waqfien tat-trattament bi Triumeq wara l-fegġa ta' sensittività eċċessiva jista' jirriżulta f'reazzjoni immedjata u ta' theddida għall-ħajja. L-istat kliniku li jinkludi aminotransferases tal-fwied u bilirubin għandu jiġi ssorveljat.

- Wara l-waqfien tat-trattament bi Triumeq għal raġunijiet ta' HSR suspettata, **Triumeq jew kwalunkwe prodott mediċinali ieħor li jkun fih abacavir jew dolutegravir ma għandu jerġa' jinbeda qatt.**

- L-għoti mill-ġdid ta' prodotti li fihom abacavir wara HSR suspettata b'abacavir jista' jirriżulta f'dehra mill-ġdid ta' sintomi fi ftit sigħat. Din ir-rikorrenza generalment hija aktar severa milli tkun fil-bidu, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' theddida għall-ħajja u mewt.

- Sabiex jiġi evitat il-bidu mill-ġdid ta' abacavir u delotegravir, il-pazjenti li jkunu esperjenzaw HSR suspettata għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jarmu l-pilloli li jifdalhom ta' Triumeq.

Deskrizzjoni klinika tal-HSRs

Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f' <1% tal-pazjenti ttrattati b'dolutegravir fi studji kliniċi, u kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluż reazzjonijiet severi tal-fwied.

L-HSR ta' abacavir ġie kkaratterizzat sew matul l-istudji kliniċi kollha u matul il-follow-up ta' wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi generalment deheru fl-ewwel sitt ġimgħat (żmien medju sal-bidu l-1-il jum) tal-bidu tat-trattament b'abacavir, **għalkemm dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħhu fi kwalunkwe żmien matul it-terapija.**

Kważi l-HSR kollha għal abacavir jinkludu deni u/jew raxx. Sinjali u sintomi oħra li ġew osservati bħala parti minn HSR b'abacavir huma deskritti fid-dettall fis-sezzjoni 4.8 (Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula), inkluż sintomi respiratorji u gastrointestinali. Importanti huwa l-fatt li, sintomi bħal dawn **jistgħu jwasslu għal dijanjożi hażina ta' HSR bħal mard respiratorju (pnewmonja, bronkite, farinġite), jew gastroenterite**. Is-sintomi relatati ma' HSR imorru għall-agħar b'terapija kontinwa u **jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja**. Dawn is-sintomi ġeneralment jgħaddu meta jitwaqqaf abacavir.

B'mod rari, pazjenti li waqfu abacavir għal raġunijiet differenti minn sintomi ta' HSR, esperjenzaw ukoll reazzjonijiet ta' theddid għall-hajja fi żmien sigħat minn mindu reġġu bdew it-trattament b'abacavir (ara Sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula) L-għoti mill-ġdid ta' abacavir f'tali pazjenti għandu jsir f'ambjent fejn l-assistenza medika hija disponibbli minnufih.

Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu relatati ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi u l-piż, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu gestiti b'mod klinikament xieraq.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Triumeq ma ġietx determinata s'issa f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sinifikanti ewlenin. Triumeq mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Il-pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied pre-eżistenti, inkluż epatite attiva kronika għandhom frekwenza miżjuda ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied matul terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, u għandhom jiġu sorveljati skont il-prattika standard. Jekk hemm evidenza ta' aggravar ta' mard tal-fwied f'tali pazjenti, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament.

Pazjenti b'epatite kronika B jew C

Il-pazjenti b'epatite kronika B jew C u ttrattati b'terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni huma f'riskju miżjud ta' reazzjonijiet epatici avversi severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għal epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Triumeq jinkludi lamivudine, li huwa attiv kontra l-epatite B. Abacavir u dolutegravir huwa nieqes minn tali attività. Il-monoterapija b'Lamivudine ġeneralment mhijiex ikkunsidrata bħala trattament xieraq għal epatite B, peress li r-riskju għal żvilupp ta' reżistenza għal epatite B huwa għoli. Jekk Triumeq jintuża f'pazjenti ko-infettati b'epatite B, huwa ġeneralment meħtieġ antivirali addizzjonali. Għandhom isiru referenzi għal-linji gwida tat-trattament.

Jekk Triumeq jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B, huwa rrakkomandat monitoraġġ perjodiku kemm tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kif ukoll il-markaturi tar-replikazzjoni HBV, peress li t-twaqqif ta' lamivudine jista' jwassal f'aggravar akut tal-epatite.

Sindromu ta' Riattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa meta tinbeda t-terapija antiretrovirali b'kombinazzjoni (CART), tista' tirriżulta reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwi u tikkawża kundizzjonijiet klinikament serji, jew aggravar tas-sintomi. Ġeneralment, tali reazzjonijiet ġew osservati fl-ewwel ftit ġimġat jew xhur minn meta tinbeda s-

CART. Eżempji rilevanti huma retinite taç-çitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis jirovecii* (hafna drabi ssir referenza għaliha bħala PCP). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandu jinbeda trattament meta jkun meħtieġ. Ġew irrapportati wkoll li seħħew disturbi tas-sistema awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) fir-reattivazzjoni tal-immunità; madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar vijabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tat-trattament.

Kienu osservati elevazzjonijiet kimiçi fil-fwied konsistenti mas-sindromu ta' rikostituzzjoni immunitarja f'xi pazjenti b'epatite B u/jew C ko-infettati fil-bidu tat-terapija b'dolutegravir. Huwa rrakkomandat monitoraġġ tas-sustanzi kimiçi fil-fwied f'pazjenti b'infezzjoni ta' epatite B u/jew C. (Ara 'Pazjenti b'epatite kronika B jew C' qabel f'din is-sezzjoni u ara wkoll is-sezzjoni 4.8).

Disfunzjoni mitokondrijali wara espożizzjoni *in utero*

Nukleosidi u nukleotidi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li l-aktar li huwa nnotat huwa bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleosidi, dawn kien jikkonċernaw b'mod predominanti trattament b'korsijiet li fihom zidovudine. Ir-reazzjonijiet avversi ewlenin irrapportati huma disturbi ematoloġiçi (anemija, newtropsenja), u disturbi metaboliçi (iperlaktatemija, iperlipożemja). Dawn ir-reazzjonijiet hafna drabi kien tranzitorji. Ġew irrapportati b'mod rari xi disturbi newroloġiçi li jibdew tard (ipertonja, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Fil-preżent mhux magħruf jekk disturbi newroloġiçi bħal dawn humiex temporarji jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kwalunkwe tarbija esposta *in utero* għal analogi ta' nukleosidi u nukleotidi, li jkollhom sejbiet kliniçi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari sejbiet newroloġiçi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali attwali biex tintuża terapija antiretrovirali f'nisa tqal biex tiġi evitata trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Avvenimenti kardjovaskulari

Għalkemm id-*data* disponibbli minn studji kliniçi u osservazzjonali b'abacavir turi riżultati inkonsistenti, bosta studji jissuggerixxu zieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari (l-aktar infart mijokardijaku) f'pazjenti ttrattati b'abacavir. Għalhekk, meta jkun preskritt Triumeq, għandha tittiehed kull azzjoni biex timminimizza kull fattur ta' riskju li jista' jinbidel (e.ż. tipjip, pressjoni għolja tad-dem, u xaħam għoli fid-dem). Barra minn hekk, wieħed għandu jikkunsidra l-possibbiltà ta' trattamenti alternattivi għall-iskeda li fiha abacavir waqt it-trattament ta' pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattorjali (inkluż użu ta' kortikosteroidi, bisfosfonati, il-konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiçi tal-massa tal-ġisem oġġla), ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi partikolarment f'pazjenti b'mard HIV avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu rrakkomandati biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Infezzjonijiet opportunistiçi

Il-pazjenti għandhom jiġu rrakkomandati li Triumeq jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma tittrattax infezzjoni tal-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiçi u kumplikazzjonijiet oħra ta' infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja esperjenzati fit-trattament ta' dan il-mard HIV assoċjat.

Reżistenza għal prodotti mediċinali

L-użu ta' Triumeq mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b'reżistenza għall-inibitur integrase minhabba li m'hemmx biżżejjed ta'għrif biex tiġi rakkomandata doża ta' dolutegravir fl-adolexxenti, fit-tfal u fit-trabi reżistenti għall-inibitur integrase.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tiġi aġġustata meta tingħata flimkien ma' rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St.John's wort, etravirine (mingħajr inibituri tal-protease msahħa), efavirenz, nevirapine, jew tipranavir/ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

Triumeq ma għandux jingħata flimkien ma' antaċidi polivalenti li fihom katjoni. Triumeq huwa rakkomandat li jingħata saġhtejn qabel jew 6 sigħat wara dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.5).

Meta jittiehed mal-ikel, Triumeq u supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju jistgħu jittiehdu fl-istess hin. Jekk Triumeq jingħata taht kundizzjonijiet ta' sawm, huma rakkomandati li jittiehdu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju saġhtejn wara jew 6 sigħat qabel Triumeq (ara sezzjoni 4.5).

Dolutegravir zied il-konċentrazzjonijiet ta' metformin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jkun qed jinbada u jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm il-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.5). Metformin jiġi eliminat mill-kliwi u għalhekk huwa importanti li waqt l-għoti flimkien ma' dolutegravir tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliwi. Din il-kombinazzjoni tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina fl-istadju 3a [CrCl] 45– 59 mL/min) u huwa rakkomandat approċċ kawt. Tnaqqis fid-doża ta' metformin għandu jiġi kkunsidrat bis-serjetà.

Il-kombinazzjoni ta' lamivudine ma' cladribine mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

Triumeq ma għandux jittiehed ma' xi prodott mediċinali iehor li fih dolutegravir, abacavir, lamivudine jew emtricitabine, ħlief fejn huwa indikat aġġustament fid-doża ta' dolutegravir minhabba interazzjonijiet mediċinali (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Triumeq fih inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tghid essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Triumeq fih dolutegravir, abacavir u lamivudine, għalhekk kwalunkwe interazzjoni identifikata għal dawn individwalment hija rilevanti għal Triumeq. Mhuma mistennija ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-mediċina bejn dolutegravir, abacavir u lamivudine.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine

Dolutegravir huwa eliminat prinċipalment mill-metaboliżmu permezz ta' uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1. Dolutegravir huwa wkoll sottostrat ta' UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glikoproteina-P (P-gp), u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP). L-għoti flimkien ta' Triumeq u prodotti mediċinali oħra li jinibixxu UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, u/jew P-gp jista' għalhekk iżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir. Il-prodotti mediċinali li jinduċu dawn l-enzimi jew trasportaturi jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir u jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' dolutegravir (ara Tabella 3).

L-assorbiment ta' dolutegravir jitnaqqas minn ċerti prodotti mediċinali kontra l-aċidi (ara Tabella 3).

Abacavir huwa metabolizzat minn UGT (UGT2B7) u dehydrogenase tal-alkoħol; l-għoti flimkien ta' indutturi (eż. rifampicin, carbamazepine u phenytoin) jew inibituri (eż. valproic acid) tal-enzimi ta' UGT jew b'sustanzi komposti permezz ta' dehydrogenase tal-alkoħol jista' jibdel l-esponiment għal abacavir.

Lamivudine jitneħħa mill-kliewi. Is-sekrezzjoni tal-kliewi attiva ta' lamivudine fl-awrina hija medjata permezz ta' trasportatur ta' kazzjonijiet organiċi (OCT) 2 u trasportaturi ta' aktar minn mediċina waħda u ta' estrużjoni ta' tossini (MATE1 u MATE-2K). Trimethoprim (inibitur ta' dawn it-trasportaturi tal-mediċina) intwera li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fil-plażma, madankollu iż-żieda li tirriżulta ma kinitx klinikament sinifikanti (ara Tabella 1). Dolutegravir huwa inibitur OCT2 u MATE1, madankollu, il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine kienu simili kemm bl-għoti flimkien ma' dolutegravir kif ukoll mingħajru abbażi ta' analiżi inkroċjata tal-istudju, li tindika li dolutegravir ma għandu ebda effett fuq l-esponiment ta' lamivudine in vivo. Lamivudine huwa wkoll sottostrat tat-trasportatur tat-teħid epatiku OCT1. Peress li l-eliminazzjoni epatika għandha rwol żgħir fit-tneħħija ta' lamivudine, l-interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali minhabba l-inibizzjoni ta' OCT1 aktarx mhumiex ta' sinifikat kliniku.

Għalkemm abacavir u lamivudine huma sottostrati ta' BCRP u P-gp *in vitro*, minhabba l-bijodisponibbiltà assoluta għolja ta' abacavir u lamivudine, (ara sezzjoni 5.2), l-inibituri ta' dawn it-trasportaturi tal-effluss aktarx ma jirriżultawx f'impatt klinikament rilevanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' abacavir jew ta' lamivudine.

Effett ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

In vivo, dolutegravir ma kelluxeffett fuq midazolam, probe ta' CYP3A4. Abbażi ta' *data in vivo* u/jew *in vitro*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' kwalunkwe trasportatur jew enzima maġġuri bħal CYP3A4, CYP2C9 u P-gp (għal aktar informazzjoni are sezzjoni 5.2)

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi renali OCT2 u MATE1. *In vivo*, kien osservat tnaqqis ta' 10-14% ta' tneħħija tal-kreatinina (frazzjoni tas-sekretorji hija dipendenti fuq it-trasport ta' OCT2 u MATE-1) fil-pazjenti. *In vivo*, dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OCT2 u/jew MATE-1 (eż. fampridine [magħruf ukoll bħala dalfampridine], metformin) (ara Tabella 3).

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi anion organiċi ta' teħid renali (OAT1) u OAT3. Abbażi tan-nuqqas ta' effett fuq il-farmakokinetika *in vivo* tas-sottostrat OAT tenfovir, l-inibizzjoni *in vivo* ta' OAT1 mhijiex probabbli. L-inibizzjoni ta' OAT3 ma gietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OAT3.

In vitro, abacavir wera l-potenzjal li jinibixxi CYP1A1 u potenzjal limitat li jinibixxi metabolizmu medjat b'CYP3A4. Abacavir kien inibitur ta' MATE1; il-konsegwenzi kliniċi mhumiex magħrufa.

In vitro, lamivudine kien inibitur ta' OCT1 u OCT2; il-konsegwenzi kliniċi mhumiex magħrufa.

L-interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi bi prodotti mediċinali antiretrovirali u li mhumiex antiretrovirali huma elenkati fit-Tabella 3.

Tabella ta' interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn dolutegravir, abacavir, lamivudine u prodotti mediċi li jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 3 (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, ebda bidla bħala “↔”, erja taħt il-konċentrazzjoni meta mqabbel mal-kurva tal-ħin bħala “AUC”, konċentrazzjoni massima

osservata bħala “C_{max}”, konċentrazzjoni fl-ahħar tal-intervall tad-dożaġġ bħala “Cr”). It-tabella ma għandhiex tiġi kkunsidrata bħala eżawrjenti iżda hija rappreżentattiva tal-klassijiet studjati.

Tabella 3: Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Bidla medja fl-Interazzjoni Ġeometrika (%)	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ġhoti flimkien
Prodotti mediċinali antiretrovirali		
<i>Inibituri non-nucleotide reverse transcriptase</i>		
Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirine ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa naqqas il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma. Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tkun aġġustata għal pazjenti li jkunu qed jiehdu etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa. Tfal li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg: Ir-rakkomandazzjonijiet fid-doża huma pprovduti f' Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2)
Lopinavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Darunavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (kontrolli storiċi) (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tkun aġġustata meta jingħata flimkien ma' efavirenz. Tfal li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg: Ir-rakkomandazzjonijiet fid-doża huma pprovduti f' Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2)
Nevirapine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma ġiex studjat, huwa mistenni tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif osservat	L-ġhoti flimkien ma' nevirapine jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir minhabba l-induzzjoni tal-enzima u ma ġiex studjat. L-effett ta' nevirapine fuq l-espożizzjoni

	b'efavirenz, minħabba l-induzzjoni)	b' dolutegravir x'aktarx li jkun simili jew anqas minn dak ta' efavirenz. Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tkun aġġustata meta jingħata flimkien ma' nevirapine. Tfal li jiżnu mill-inqas 14 -il kg sa inqas minn 25 kg: Ir-rakkomandazzjonijiet fid-doża huma pprovduti f' Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2)
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs)</i>		
Tenofovir Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ L-interazzjoni ma gietx studjata	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża meta Triumeq jingħata flimkien ma' inibituri nucleoside reverse transcript. Triumeq mhuwiex irrakkomandat għall-użu flimkien ma' prodotti li fihom emtricitabine, peress li t-tnejn li huma fihom lamivudine (f' Triumeq) u emtricitabine huma analogi taċ-ċitidina (jiġifieri, hemm riskju għal interazzjonijiet intracellulari (ara sezzjoni 4.4))
<i>Inibituri ta' protease</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (kontrolli storiċi) (inibizzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47%	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tkun aġġustata meta jingħata flimkien ma' tipranavir/ritonavir.

	<p>C_{τ} ↓ 76%</p> <p>Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	<p>Tfal li jiżnu mill-inqas 14 -il kg sa inqas minn 25 kg: Ir-rakkomandazzjonijiet fid-doża huma pprovduti f' Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2)</p>
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{\max} ↓ 24% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Fosamprenavir/ritonavir inaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' dolutegravir, iżda abbażi ta' <i>data</i> limitata, ma rriżultax fi tnaqqis tal-effikaċja fl-istudji ta' Fażi III. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{\max} ↔ 0% C_{24} ↔ 6%</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔</p>	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	<p>Abacavir AUC ↓ 32%</p>	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{\max} ↓ 11% C_{τ} ↓ 38%</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Aġenti antivirali oħrajn		
Daclatasvir/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{\max} ↑ 29% C_{τ} ↑ 45%</p> <p>Daclatasvir ↔</p>	Daclatasvir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma b' mod klinikament rilevanti. Dolutegravir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' daclatasvir fil-plażma. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Prodotti kontra l-infezzjonijiet		

Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' Triumeq, sakemm il-pazjent ma jkollux indeboliment renali (Ara Sezzjoni 4.2).
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160mg/800mg darba kuljum għal 5 ijiem/300mg doża waħda)	Lamivudine: AUC ↑43% C _{max} ↑7% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazole: AUC ↔ (inibizzjoni tat-trasportatur tal-cation organika)	
Antimikobatteriċi		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tkun aġġustata meta jingħata flimkien ma' rifampicin. <i>Tfal li jiżnu mill-inqas 14 -il kg sa inqas minn 25 kg:</i> Ir-rakkomandazzjonijiet fid-doża huma pprovduti f' Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2)
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Antikonvulsanti		
Carbamazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tkun aġġustata meta jingħata flimkien ma' carbamazepine. <i>Tfal li jiżnu mill-inqas 14 -il kg sa inqas minn 25 kg:</i> Ir-rakkomandazzjonijiet fid-doża huma pprovduti f' Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2)
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma giex studjat, tnaqqis mistenni minhabba l-induzzjoni ta' enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b' carbamazepine)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tkun aġġustata meta jingħata flimkien ma' stimulatori metabolici. <i>Tfal li jiżnu mill-inqas 14 -il kg sa inqas minn 25 kg:</i> Ir-rakkomandazzjonijiet fid-doża huma pprovduti f' Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2)
Antistamini (antagonisti tar-riċettur tal-istamina H2)		

Ranitidine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhuwa mehtieg ebda agğustament fid-doża.
Cimetidine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhuwa mehtieg ebda agğustament fid-doża.
Ċitotossiċi		
Cladribine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>In vitro</i> lamivudine jinibixxi l-fosforilazzjoni intracellulari ta' cladribine u jwassal għal riskju potenzjali ta' telf ta' effikaċja ta' cladribine fil-każ ta' kombinazzjoni fl-iffissar kliniku. Xi sejbiet kliniċi jappoġġjaw ukoll interazzjoni possibbli bejn lamivudine u cladribine	L-użu konkomitanti ta' Triumeq ma' cladribine mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Opjojdi		
Methadone/Abacavir (40 sa 90 mg darba kuljum għal doża waħda ta' 14-il jum/600 mg, imbagħad 600 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum)	Abacavir: AUC ↔ Cmax ↓35% Methadone: CL/F ↑22%	L-agğustament ta' doża ta' methadone probabbilment mhux mehtieg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti; xi drabi jaf tkun mehtieġa titrazzjoni mill-ġdid.
Retinojdi		
Komposti ta' retinojdi (eż. Isotretinoin)	L-interazzjoni ma gietx studjata Interazzjoni possibbli fid-dawl tal-passaġġ possibbli permezz tal-alkoħol dehydrogenase (komponent ta' abacavir).	<i>Data</i> insuffiċjenti biex jiġi rakkomandat agğustament fid-doża.
Varji		
<i>Alkoħol</i>		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/Lamivudine Ethanol/Abacavir (doża waħda ta' 0.7 g/kg/ doża waħda ta' 600 mg)	L-interazzjoni ma gietx studjata (Inibizzjoni ta' alkoħol dehydrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41% Ethanol: AUC ↔	Mhuwa mehtieg ebda agğustament fid-doża.

<i>Sorbitol</i>		
Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/Lamivudine	Doża waħda ta' lamivudine soluzzjoni orali 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Meta possibbli, evita l-għoti flimkien kroniku ta' Triumeq ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkohol iehor b'azzjoni ożmotika jew alkohol monosakkaridu (eż: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HIV-1 meta l-għoti flimkien kroniku ma' jkunx jista' jiġi evitat.
Imlokkaturi tal-kanal tal-potassju		
Fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine)/Dolutegravir	Fampridine ↑	It-teħid flimkien ma' dolutegravir għandu l-potenzjal li jikkawża konvulżjonijiet minħabba żieda fil-koncentrazzjoni ta' fampridine fil-plażma permezz tal-inibizzjoni tat-trasportatur OCT2; it-teħid flimkien ma' ġieħ studjat. It-teħid flimkien ta' fampridine ma' Triumeq huwa kontraindikatur (ara sezzjoni 4.3).
<i>Antaċidi u supplimenti</i>		
Manjesju/ antaċidi li fihom l-aluminju/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	Antaċidi li fihom l-aluminju/manjesju għandhom jittieħdu ukoll seperati fil-ħin mill-għoti ta' Triumeq (tal-anqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel it-teħid ta' Triumeq).
Supplimenti ta' kalċju/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	- Meta jittieħed mal-ikel, Triumeq u supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju jistgħu jittieħdu fl-istess ħin. - Jekk Triumeq jittieħed fi stat ta' sawm, dawn is-supplimenti għandhom jittieħdu mill-inqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel it-teħid ta' Triumeq.
Supplimenti tal-hadid/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	It-tnaqqis iddikjarat fl-esponiment għal dolutegravir kien osservat bit-teħid ta' dolutegravir u dawn is-supplimenti f'kundizzjonijiet ta' sawm. Fi stat mhux sajjem, il-bidliet fl-esponiment wara t-teħid flimkien ma' supplimenti tal-kalċju jew tal-hadid ġew modifikati mill-effett tal-ikel, li rriżultaw f'esponiment simili għal dak miksub b'dolutegravir mogħti fl-istat ta' sawm.
Multivitamni (li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikosteroidi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Antidijabetiċi</i>		

Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50mg darba kuljum: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50mg darbtejn kuljum: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Għandu jiġi kkunsidrat agġustament fid-doża meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm kontroll glicemiku. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi għandu jiġi kkunsidrat agġustament fid-doża ta' metformin meta jingħata flimkien ma' dolutegravir, minhabba r-riskju akbar ta' aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi minhabba zieda fil-koncentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
<i>Prodotti erbali</i>		
St. John's wort/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma ġiex studjat, tnaqqis mistenni minhabba l-induzzjoni ta' enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b' carbamazepine)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir għandha tkun agġustata meta jingħata flimkien ma' St. John's Wort. <i>Tfal li jiżnu mill-inqas 14 -il kg sa inqas minn 25 kg:</i> Ir-rakkomandazzjonijiet fid-doża huma pprovduti f'Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2)
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl estradiol (EE) u Norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Effett ta' dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effett ta' dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir ma kellu ebda effett farmakodinamiku fuq l-Ormon Lewtanizzanti (LH), l-Ormon Stimulanti tal-Follikuli (FSH) u l-progesteron. Mhuwa meħtieġ ebda agġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali meta jingħata flimkien ma' Triumeq.
<i>Antiipersensittiv</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , abacavir jinibixxi CYP1A1. Għoti konkomitanti ta' doża waħda ta' riociguat (0.5 mg) lill-pazjenti bl-HIV li jirċievu Triumeq wassal għal AUC _(0-∞) ta' riociguat kważi tliet darbiet oghla meta mqabbel mal-AUC _(0-∞) storiku ta' riociguat irrapportat f'individwi b'saħħithom.	Id-doża ta' riociguat jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas, ikkonsulta l-informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' riociguat għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali ta' difetti fit-tubu newrali b'dolutegravir (komponent ta' Triumeq, ara taħt), inkluż kunsiderazzjoni ta' miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi.

Jekk mara tippjana tqala, il-benefiċċji u r-riskji tat-tkomplija tat-trattament bi Triumeq għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta.

Tqala

Esperjenza umana minn studju ta' sorveljanza ta' eżiti tat-twelid f'Botswana turi żieda żgħira fid-difetti fit-tubu newrali; 7 każijiet minn 3,591 hlas (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) lil ommijiet li kienu qed jieħdu reġimens li fihom dolutegravir fil-ħin tal-konċepiment meta mqabbel ma' 21 każ minn 19,361 hlas (0.11%; 95% CI 0.07%, 0.17%) lil nisa esposti għal reġimens li ma fihomx dolutegravir fil-ħin tal-konċepiment.

L-inċidenza ta' difetti fit-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5-1 każ għal kull 1,000 twelid (0.05-0.1%). Il-biċċa l-kbira tad-difetti fit-tubu newrali jsehħu fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat tal-iżvilupp tal-embrijun wara l-konċepiment (madwar 6 ġimgħat wara l-aħħar perjodu ta' mestruwazzjoni). Jekk tiġi kkonfermata tqala fl-ewwel trimestru waqt li l-pazjenta tkun fuq Triumeq, il-benefiċċji u r-riskji tat-tkomplija ta' Triumeq kontra l-qlib għal reġimen antiretrovirali ieħor għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta billi jiġu kkunsidrati l-età ta' ġestazzjoni u l-perjodu ta' żmien kritiku għall-iżvilupp ta' difetti fit-tubu newrali.

Data analizzata mir-Registru ta' Tqala Antiretrovirali ma tindikax riskju miżjud ta' difetti kbar fit-twelid f'aktar minn 600 mara esposti għal dolutegravir waqt it-tqala iżda attwalment mhix biżżejjed biex tindirizza r-riskju ta' difetti fit-tubu newrali.

Fi studji dwar tossikoloġija riproduttiva f'annimali b'dolutegravir, ma ġie identifikat l-ebda riżultat avvers fuq l-iżvilupp, inkluż difetti fit-tubu newrali (ara sezzjoni 5.3).

Aktar minn 1000 riżultat minn esponiment għal dolutegravir waqt tqala fit-tieni u fit-tielet trimestru ma jindikaw l-ebda evidenza ta' żieda fir-riskju ta' tossiċità fil-fetu/tarbija ta' twelid. Triumeq jista' jingħata waqt it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala meta l-benefiċċju mistenni għall-omm jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Fil-bniedem, dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta. F'nisa tqal li qed jgħixu bl-HIV, il-konċentrazzjoni medjana ta' dolutegravir fil-kurdun umbilicali tal-fetu kienet madwar 1.3 darbiet aktar meta mqabbla mal-konċentrazzjoni periferali fil-plażma tal-omm.

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fuq it-trabi ta' twelid.

Fir-rigward ta' lamivudine, ammont kbir ta' *data* (aktar minn 5200 eżitu mill-ewwel trimestru) ma jindika ebda tossiċità malformattiva. Ammont moderat ta' *data* (aktar minn 1200 eżitu mill-ewwel trimestru) ma jindika ebda tossiċità malformattiva għal abacavir.

Abacavir u lamivudine jaf jinibixxu r-replikazzjoni tad-DNA ċellulari u ntwera li abacavir huwa karcinogeniku f'mudelli ta' annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijex magħrufa.

Disfunzjoni mitokondrijali

Intwera li nukleosidi u nukleotidi *in vitro* u *in vivo* jikkagunaw gradi varjabbli ta' hsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleosidi (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Dolutegravir huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar (għe muri proporzjon medjan ta' dolutegravir fil-ħalib tas-sider għal dak fil-plażma tal-omm ta' 0.033). M'hemm tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fi trabi tat-twelid/trabi.

Abacavir u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib tal-firien li jkunu qegħdin iredgħu. Abacavir jiġi eliminat ukoll fil-ħalib tal-bniedem.

Abbaži ta' aktar minn 200 par ta' omm/wild ittrattati għall-HIV, il-koncentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum fi trabi mreddgħin ta' ommijiet ittrattati għal HIV huma baxxi ħafna (< 4% tal-koncentrazzjonijiet fis-serum maternali) u jonqsu progressivament għal livelli li ma jiġux rilevati meta trabi mreddgħin jilħqu l-età ta' 24 gimgħa. Ma hemm ebda *data* disponibbli dwar is-sigurtà ta' lamivudine meta mogħti lil trabi li għandhom inqas minn tliet xhur.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jghixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

M'hemm *data* jew hemm *data* limitata dwar l-effetti ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine fuq il-fertilità tan-nisa u l-irgħiel. Studji f'animali ma jindikaw ebda effett ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine fuq il-fertilità tan-nisa u l-irgħiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Triumeq m'għandu ebda effett jew ftit li xejn ta' effetti fuq il-kapaċità li ssuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li għe rapportat sturdament matul it-trattament b'dolutegravir.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar frekwenti b'rabta ma' dolutegravir u abacavir/lamivudine kienu dardir (12%), insomnja (7%) sturdament (6%) u uġiġħ ta' ras (6%).

ħafna minn dawn ir-reazzjonijiet avversi elenkati fit-tabella ta' hawn taħt isehħu b'mod komuni (dardir, rimettar, dijarea, deni, letargija, raxx) f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal abacavir. Għalhekk, il-pazjenti b'wieħed minn dawn is-sintomi għandhom jiġu evalwati bir-reqqa għall-preżenza ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportati każijiet rari ħafna ta' eritema multiforme, sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekrolisi epidermali tossika fejn ma setgħetx tiġi eskluża sensittività eċċessiva għal abacavir. F'każijiet bħal dawn, il-prodotti mediċinali li fihom abacavir għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti.

Ir-reazzjoni avvera l-aktar serja relatata mat-trattament b'dolutegravir u abacavir/lamivudine, li ntweraw f'pazjenti individwali, kien reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li inkludiet raxx u effetti serji fuq il-fwied (ara sezzjoni 4.4 u Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula f'din is-sezzjoni).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi mal-komponenti ta' Triumeq mill-istudju kliniku u l-esperjenza wara t-tqeghid fis-suq fit-Tabella 4 mis-sistema tal-gisem, il-klassi tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma ddefiniti bhala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10,000$).

Tabella 4: Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-kombinazzjoni ta' dolutegravir + abacavir/lamivudine f' analiżi tad-*data* miġbura minn: studji kliniċi ta' Fażi I Ib sal-Fażi IIIb jew esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq; u reazzjonijiet avversi għat-trattament b' dolutegravir, abacavir u lamivudine minn provi kliniċi u l-esperjenza wara t-tqeghid fis-suq, meta jintuza ma' antiretrovirali oħra

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	
Mhux komuni:	Newtropa ¹ , anemia ¹ , trombocitopenja ¹
Rari hafna:	aplasija pura taċ-ċelluli ħomor ¹
<i>Disturbi fis-sistema immunitarja:</i>	
Komuni:	sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)
Mhux komuni:	sindromu tar-rikostituzzjoni immunitarja (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni:	anoressija ¹
Rari hafna:	aċidożi lattika ¹
Mhux komuni:	ipertrigliceridimja, iperglicemija
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	
Komuni hafna:	insomnja
Komuni:	ħolm mhux normali, dipressjoni, ansjetà ¹ , ħolm ikrah, disturbi fl-irqad
Mhux komuni:	ħsibijiet ta' suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju (b' mod partikolari f'pazjenti bi storja medika pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku), attakk ta' paniku
Rari	suwiċidju rrealizzat (speċjalment f'pazjenti b' passat mediku eżistenti minn qabel ta' dipressjoni jew mard psikjatriku)
<i>Disturbi fis-sistema nervuza:</i>	
Komuni hafna:	uġiġħ ta' ras
Komuni:	sturdament, nġhas, letarġija ¹
Rari hafna:	newropatija periferali ¹ , parasteżija ¹
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	
Komuni:	sogħla ¹ , sintomi nażali ¹
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	
Komuni hafna:	dardir, dijarea
Komuni:	rimettar, gass, uġiġħ fl-addome ¹ , uġiġħ fl-addome ta' fuq, neġħa addominali, skonfort addominali, marda ta' rifluss gastro-esofagali, dispepsja

Rari:	pankreatite ¹
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	Żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) u/jew fl-Aspartate aminotransferase (AST)
Mhux komuni:	epatite
Rari:	insuffiċjenza epatika akuta ¹ , żieda fil-bilirubina***
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni:	raxx, ħakk, alopeċja ¹
Rari ħafna:	eritema multiformi ¹ , sindromu ta' Stevens-Johnson ¹ , nekroliżi epidermali tossika ¹
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Komuni:	artralġja ¹ , disturbi fil-muskoli ¹ (inkluż mijalġja ¹)
Rari:	rabdomijoliżi ¹
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	għeja
Komuni:	astenja, deni ¹ , telqa ġenerali ¹
<i>Investigazzjonijiet:</i>	
Komuni:	Elevazzjonijiet CPK, żieda fil-piż
Rari:	elevazzjoni tal-amilażi ¹
¹ Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata minn studji kliniċi jew l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq għal dolutegravir, abacavir jew lamivudine meta jintużaw ma' antiretrovirali oħra jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ma' Triumeq. ***flimkien ma' żieda fit-transaminases .	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Kemm abacavir kif ukoll dolutegravir huma assoċjati ma' riskju ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (HSR), li kienu osservati aktar komunement b'abacavir. Ir-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva osservata għal kull wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali (deskritti hawn taħt) tikkondividi xi karatteristiċi komuni bħal deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw involviment ta' ħafna organi. Il- ħin għall-feġġa kien tipikament 10-14-il jum kemm għal reazzjonijiet assoċjati ma' abacavir kif ukoll ma' dolutegravir, għalkemm ir-reazzjonijiet għal abacavir jistgħu jsejnhu fi kwalunkwe żmien matul it-terapija. It-trattament b'Triumeq għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien jekk ma jkunx jista' jiġi eskluż fuq raġunijiet kliniċi, u t-terapija b'Triumeq jew prodotti oħra li fihom abacavir jew dolutegravir ma għandha terġa' tinbeda qatt. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 għal aktar dettalji dwar il-ġestjoni tal-pazjenti fil-każ ta' HSR suspettata għal Triumeq.

Sensitività eċċessiva għal Dolutegravir

Is-sintomi inkludew raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluż reazzjonijiet severi tal-fwied.

Sensitività eċċessiva għal Abacavir

Is-sinjali u s-sintomi ta' din l-HSR huma elenkati hawn taht. Dawn ġew identifikati jew mill-istudji kliniċi jew minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Dawk irrapportati **f'tal-anqas 10% tal-pazjenti** b'reazzjoni ta' sensitività eċċessiva huma b'tipa grassa.

Kważi l-pazjenti kollha li jiżviluppaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sejjer ikollhom deni u/jew raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarja) bħala parti mis-sindromu, madankollu sehhew reazzjonijiet mingħajr raxx jew deni. Sintomi ewlenin oħrajn jinkludu sintomi gastrointestinali, respiratorji jew kostituzzjonali bħal letarġija u telqa.

<i>Ġilda</i>	Raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarja)
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Dardir, rimettar, dijarea, uġiġh ta' żaqq , ulċeri fil-ħalq
<i>Passaġġ respiratorju</i>	Dispneja, sogħla , uġiġh fil-grizmejn, sindromu ta' diffikultà biex jittiehed nifs fl-adulti, insuffiċjenza respiratorja
<i>Varji</i>	Deni, letarġija, thossok ma tiflahx , edema, limfadenopatija, pressjoni baxxa, konguntivite, anafilassi
<i>Newroloġiċi/Psikjatriċi</i>	Uġiġh ta' ras , parasteżija
<i>Ematoloġika</i>	Limfopenija
<i>Fwied/frixa</i>	Testijiet ta' funzjoni tal-fwied , epatite, insuffiċjenza epatika
<i>Muskoluskeletrali</i>	Mijaġġa , rament mijolisi, artralġija, kreatina tal-fosfokinażi għolja
<i>Uroloġija</i>	Kreatina għolja, insuffiċjenza renali

Is-sintomi relatati ma' HSR imorru għall-aġħar b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja u f'każ rari, kienu fatali.

L-għoti mill-ġdid ta' HSR b'abacavir jirriżulta f'ritorn minnufih ta' sintomi fi ftit sigħat. Din ir-rikorrenza tal-HSR ġeneralment hija aktar severa milli tkun fil-bidu, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' theddida għall-ħajja u mewt. Reazzjonijiet simili għal dawn ma tantx sehhew lanqas wara l-għoti mill-ġdid ta' abacavir f'pazjenti li kellhom biss wieħed mis-sintomi ewlenin ta' sensitività eċċessiva (ara hawn fuq) qabel ma twaqqaf abacavir; u f'każijiet rari biss ġew osservati wkoll f'pazjenti li kienu bdew terapija mill-ġdid mingħajr sintomi preċedenti ta' HSR (jigifieri pazjenti li qabel kienu kkunsidrati bħala tolleranti għal abacavir).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi, b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment magħrufa, b'marda tal-HIV avvanzata jew espożizzjoni fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' din mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu ta' riattivazzjoni immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa meta tinbeda s-CART, jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwali. Ġew irrapportati disturbi tas-sistema awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni); madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar vijabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tat-ttrattament (ara sezzjoni 4.4).

Bidliet fil-kimiċi tal-laboratorju

Kien hemm żidiet fil-kreatinina tas-serum matul l-ewwel ġimgħa ta' trattament b'dolutegravir u dawn baqgħu stabbli matul is-96 ġimgħa. Fl-istudju SINGLE, kienet osservata bidla medja mil-linja bażi ta' 12.6 µmol/L wara 96 ġimgħa ta' trattament. Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti peress li ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari.

Ġew irrapportati elevazzjonijiet fil-fosfokinażi tal-kreatina (CPK) asintomatika prinċipalment flimkien mal-eżerċizzju bit-terapija b'dolutegravir.

Ko-infezzjoni b'Epatite B jew C

Fl-istudji ta' Fażi III b'dolutegravir, setgħu jirreġistraw il-pazjenti bil-ko-infezzjoni B u/jew C sakemm it-testijiet tal-kimika fil-fwied ta' linja bażi ma kinux jaqbzu b'5 darbiet il-limitu superjuri tan-normal (ULN). Globalment, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti ko-infettati b'epatite B u/jew C kien simili għal dak osservat f'pazjenti mingħajr il-ko-infezzjoni ta' epatite B jew C, għalkemm ir-rati ta' annormalitajiet AST u ALT kienu għoljin fis-sottogrupp bil-ko-infezzjoni ta' epatite B u/jew C għall-gruppi ta' trattament kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm ebda *data* dwar l-istudju kliniku fuq l-effetti ta' Triumeq fil-popolazzjoni pedjatrika. Komponenti individwali ġew investigati fit-trabi, fit-tfal u fl-adoloxxenti.

Abbażi tad-*data* disponibbli b'dolutegravir użata flimkien ma' agenti antiretrovirali oħra biex jiġu ttrattati t-trabi, it-tfal u l-adoloxxenti, ma ġew identifikati ebda kwistjonijiet addizzjonali ta' sigurtà lil hinn minn dawk osservati fil-popolazzjoni tal-adulti.

Il-preparazzjonijiet individwali ta' abacavir u lamivudine ġew investigati b'mod separat, u bħala l-baży doppja tan-nukleosidi, fit-terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi infettati naive għall-ART u esperjenzati bl-ART (*data* disponibbli dwar l-użu ta' abacavir u lamivudine fi trabi li għandhom anqas minn tliet xhur hija limitata). Ma ġew osservati ebda tipi addizzjonali ta' reazzjonijiet avversi lil hinn dawk ikkaratterizzati għall-popolazzjoni tal-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġie identifikat ebda sintomu jew sinjal speċifiku wara doża eċċessiva akuta b'dolutegravir, abacavir jew lamivudine, apparti minn dawk elenkati bħala reazzjonijiet avversi.

Ġestjoni ulterjuri għandha tkun indikata klinikament jew kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn ikun disponibbli. M'hemm ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Triumeq. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata trattament ta' sostenn b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ. Peress li lamivudine huwa dijalisu kontinwa, tista' tintuża emodijalisi kontinwa fit-trattament ta' doża eċċessiva, għalkemm din ma ġietx studjata. Mhuwiex magħruf jekk abacavir jistax jiġi eliminat b'dijalisi peritoneali jew emodijalisi. Peress li dolutegravir jehel b'mod qawwi ma' proteini fil-plażma, huwa improbabbli li sejjer jitneħħa f'ammonti sinifikanti bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija fatmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR13

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dolutegravir jinibixxi l-integrasi tal-HIV billi jeħel mas-sit attiv tal-integrasi u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-istrand tal-integrazzjoni ta' Deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

Abacavir u lamivudine huma inibituri selettivi qawwija ta' HIV-1 u HIV-2. Kemm abacavir kif ukoll lamivudine huma metabolizzati sekwenzjalment b'kinasi intracellulari mal-5'-triphosphate (TP) rispettiv li huma l-parti attiva b'half-lives intracellulari estenzi li jappoġġjaw dożaġġ ta' darba kuljum (ara sezzjoni 5.2). Lamivudine-TP (analogu għal cytidine) u carbovir-TP (il-forma trifosfata attiva ta' abacavir, analogu għal guanosine) huma sottostrati għal inibituri kompetittivi ta' HIV reverse transcriptase (RT). Madankollu, l-attività antivirali ewlenija tagħhom hija permezz tal-inkorporazzjoni tal-forma monofosfata fil-katina tad-DNA virali, u din tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina. It-trifosfati ta' abacavir u lamivudine juru ferm anqas affinità għall-polymerases tad-DNA taċ-ċelloli ospitanti.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali in vitro

Dolutegravir, abacavir u lamivudine ntwerew li jinibixxu r-replikazzjoni ta' razez fil-laboratorju u iżolati kliniċi ta' HIV f'numru ta' tipi ta' ċelluli, inklużi linji taċ-ċelloli T trasformati, linji derivati mill-monoċiti/makrofaġi u kulturi primarji ta' ċelluli mononukleari tad-demem periferali (PMBCs) attivati u monoċiti/makrofaġi. Il-koncentrazzjoni ta' sustanza attiva meħtieġa biex tiġi effettwata r-replikazzjoni virali b'50% (nofs koncentrazzjoni inibitorja massima - IC₅₀) varjat skont il-virus u it-tip ta' ċellula ospitanti.

L-IC₅₀ għal dolutegravir f'diversi razez tal-laboratorju permezz ta' PBMC kien 0.5 nM, u meta ntużaw ċelloli MT-4, varja minn 0.7-2 nM. IC₅₀s simili ntwerew għal iżolati kliniċi mingħajr ebda differenza ewlenija bejn is-sottotipi; f'pannell ta' 24 iżolati ta' HIV-1 ta' clades A, B, C, D, E, F u G u grupp O, il-valur IC₅₀ kien 0.2 nM (medda ta' 0.02-2.14). L-IC₅₀ medja għal 3 iżolati ta' HIV-2 kienet 0.18 nM (medda 0.09-0.61).

L-IC₅₀ medju għal abacavir meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-1IIIIB u HIV-1HXB2 varja minn 1.4 sa 5.8 µM. Il-valuri IC₅₀ medjani jew medji għal lamivudine meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-1 varjaw minn 0.007 sa 2.3 µM. L-IC₅₀ medju meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-2 (LAV2 u EHO) varja minn 1.57 sa 7.5 µM għal abacavir u minn 0.16 sa 0.51 µM għal lamivudine.

Il-valuri IC₅₀ ta' abacavir meta mqabbel mas-sottotipi tal-Grupp M ta' HIV-1 (A-G) varjaw minn 0.002 sa 1.179 µM, meta mqabbel mal-Grupp O minn 0.022 sa 1.21 µM, u meta mqabbel mal-iżolati ta' HIV-2, minn 0.024 sa 0.49 µM. Għal lamivudine, il-valuri IC₅₀ meta mqabbel mas-sottotipi ta' HIV-1 (A-G) varjaw minn 0.001 sa 0.170 µM, meta mqabbel mal-Grupp O minn 0.030 għal 0.160 µM u meta mqabbel mal-iżolati ta' HIV-2 minn 0.002 sa 0.120 µM f'ċelloli mononukleari tad-demem periferali.

Iżolati tal-HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; u s-Sottotip C jew CRF_AC, n=13) minn 37 pazjent mhux ittrattati fl-Afrika u l-Asja kienu suxxettibbli għal abacavir (bidliet fil-valur ta' IC₅₀ ta' < 2.5 darbiet), u lamivudine (bidla fil-valur ta' IC₅₀ ta' < 3.0 darbiet), ħlief għall-iżolati ta' CRF02_AG b'bidla fil-valur ta' 2.9 u 3.4 darbiet għal abacavir. L-iżolati tal-Grupp O minn pazjenti naïve għall-antivirali ttestjati għall-attività ta' lamivudine kienu sensitivi ħafna.

Il-kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine write attività antivirali fil-kultura taċ-ċelloli kontra iżolati mhux tas-sottotip B u l-iżolati tal-HIV-2 b'attività antivirali ekwivalenti bħall-iżolati tas-sottotip B.

Attività antivirali f'kombinazzjoni ma' aġenti antivirali oħra

Ma ntwera ebda effett antagonistiku *in vitro* b'dolutegravir u antiretrovirali oħra (aġenti ttestjati: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir u raltegravir). Barra minn hekk, ribavirin ma kellu ebda effett evidenti fuq l-attività ta' dolutegravir.

L-attività antivirali ta' abacavir fil-kultura taċ-ċelloli ma kinitx antagonizzata meta kkombinata mal-inibituri nucleoside reverse transcriptase (NRTIs) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine jew zidovudine, l-inibitur non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI) nevirapine, jew l-inibitur protease (PI) amprenavir.

Ma ntwera ebda effett antagonistiku *in vitro* b'lamivudine u antiretrovirali oħrajn (aġenti ttestjati: abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine, u zidovudine).

Effett tas-serum tal-bniedem

F'serum tal-bniedem 100%, il-bidla medja fil-valur għall-attività ta' dolutegravir kienet ta' 75 darba, u dan irriżulta f'IC₉₀ aġġustat għall-proteina ta' 0.064 ug/mL. L-istudji *in vitro* ta' twaħħil tal-proteina mal-plażma jindikaw li abacavir jehel biss f'livell baxx sa moderat (~49%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Lamivudine jesibixxi farmakokinetika lineari fuq il-medda tad-doża terapewtika u juri twaħħil mal-proteina tal-plażma baxx (anqas minn 36%).

Reżistenza

Reżistenza in vitro: (dolutegravir)

Jintuża passagg tas-serje biex tiġi studjata l-evoluzzjoni tar-reżistenza *in vitro*. Meta tintuża r-razza tal-laboratorju HIVIII matul il-passagg f'112 jum, il-mutazzjonijiet magħżula dehru bil-mod, b'sostituzzjonijiet f'pożizzjonijiet S153Y u F. Dawn il-mutazzjonijiet ma kinux magħżula f'pazjenti ttrattati b'dolutegravir fl-istudji kliniċi. Permezz tar-razza NL432 intgħażlu l-mutazzjonijiet E92Q (bidla fil-valur ta' 3 darbiet) u G193E (bidla fil-valur ta' 3 darbiet). Dawn il-mutazzjonijiet intgħażlu f'pazjenti b'reżistenza għal raltegravir pre-eżistenti u li mbagħad kienu ttrattati b'dolutegravir (elenkati bħala mutazzjonijiet sekondarji għal dolutegravir).

F'esperimenti ta' għażla oħrajn permezz ta' iżolati kliniċi tas-sottotip B, ġiet osservata mutazzjoni R263K fil-ħames iżolati kollha (minn 20 ġimgħa 'l quddiem). Fl-iżolati tas-sottotip C (n=2) u A/G (n=2) intgħażlet is-sostituzzjoni tal-integrase R263K f'iżolat wieħed, u G118R f'żewġ iżolati. R263K kien irrapportat minn żewġ pazjenti individwali bis-sottotip B u s-sottotip C fil-programm kliniku għal individwi naïve għal INI, esperjenzati b'ART, iżda mingħajr effetti fuq is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir *in vitro*. G118R ibaxxi s-suxxettibbiltà għal dolutegravir f'mutanti diretti lejn is-sit (bidla fil-valur ta' 10 darbiet), iżda ma ġiex identifikat f'pazjenti li jirċievu dolutegravir fil-programm tal-Fażi III.

Il-mutazzjonijiet primarji għal raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ma jaffettwawx is-suxxettibbiltà *in vitro* ta' dolutegravir bħala mutazzjonijiet uniċi. Meta jiżiedu l-mutazzjonijiet elenkati bħala mutazzjonijiet assoċjati ma' inibitur tal-integrase sekondarju (għal raltegravir/elvitegravir) mal-mutazzjonijiet primarji (eskluz f'Q148) f'esperimenti bil-mutanti diretti lejn is-sit, is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir tibqa' fil-livell wildtype jew viċin tiegħu. Fil-każ tal-virus tal-mutazzjoni Q148, iż-żieda tal-bidla fil-valur ta' dolutegravir hija kkunsidrata bħala n-

numru ta' żidiet fil-mutazzjonijiet sekondarji. L-effett tal-mutazzjonijiet ibbażati fuq Q148 (H/R/K) kienu wkoll konsistenti mal-esperimenti fil-passaġġ *in vitro* bil-mutanti diretti lejn is-sit. F'passaġġ serjali bil-mutanti diretti lejn is-sit ibbażati fuq ir-razza NL432 f'N155H jew E92Q, ma ntweriet ebda għażla oħra ta' reżistenza (bidla fil-valur l-istess madwar darba). B'kuntrast, il-bidu b'passaġġ b'mutanti li għandhom mutazzjoni Q148H (bidla fil-valur ta' darba), varjetà ta' mutazzjonijiet sekondarji assoċjati ma' raltegravir akkumulati b'żieda konsegwenti ta' bidla fil-valur ta' >10 darbiet. Ma ġiex iddeterminat valur cut-off fenotipiku klinikament rilevanti (bidla fil-valur vs virus tat-tip wild); reżistenza ġenotipika kienet previżjoni aħjar għall-eżitu.

Ġew analizzati seba' mija u hames iżolati reżistenti għal raltegravir minn pazjenti esperjenzati b'raltegravir għal suxxettibilità għal dolutegravir. Dolutegravir għandu bidla fil-valur ta' <10 darbiet meta mqabbel ma' 94% tas-705 iżolat kliniku.

Reżistenza in vivo: (dolutegravir)

F'pazjenti mhux ittrattati qabel li jirċievu dolutegravir + 2 NRTIs fil-Fażi IIb u l-Fażi III, ma ntweraw l-ebda żvilupp għal reżistenza għal klassi ta' integrase, jew għall-klassi NRTI (n=876, segwitu ta' 48-96 ġimgħa).

F'pazjenti b'terapiji li ma rnexxewx preċedentement, iżda naïve għall-klassi ta' integrase (studju SAILING), kienu osservati sostituzzjonijiet tal-inibitur integrase f'4/354 pazjent (segwitu ta' 48 ġimgħa) ittrattati b'dolutegravir, li ngħata flimkien ma' reġim ta' sfond (BR) magħżul mill-investigatur. Minn dawn l-erbgha, żewġ individwi kellhom sostituzzjoni unika ta' integrase R263K, b'bidla fil-valur massima ta' 1.93 darba, individwu kellu sostituzzjoni ta' integrase V151V/I polimorfika, b'bidla massima fil-valur ta' 0.92 darba, u individwu wiħed kellu mutazzjonijiet ta' integrase pre-eżistenti u huwa preżunt li kien esperjenzat b'integrase jew infettat b'virus reżistenti għal integrase b'trażmissjoni. Il-mutazzjoni R263K kienet ukoll magħżula *in vitro* (ara hawn fuq).

Reżistenza in vitro u in vivo: (abacavir u lamivudine)

Iżolati ta' HIV-1 reżistenti għal abacavir intgħażlu *in vitro* u *in vivo* u huma assoċjanti ma' bidliet ġenotipici speċifiċi fir-reġjun tal-codon RT (codons M184V, K65R, L74V u Y115F). Matul selezzjoni ta' abacavir *in vitro*, l-ewwel seħħet il-mutazzjoni M184V u rriżultat f'madwar żieda ta' darbtejn f'IC₅₀, taħt il-cut-off kliniku ta' abacavir ta' bidla fil-valur ta' 4.5 darbiet. Passaġġ kontinwu f'koncentrazzjonijiet dejjem jżiedu tal-medicina rriżultaw fl-għażla għal mutanti RT doppji 65R/184V u 74V/184V jew mutant RT triplu 74V/115Y/184V. Żewġ mutazzjoni kkonferew bidla fil-valur ta' 7 sa 8 darbiet fis-suxxettibilità għal abacavir u kienet meħtieġa kombinazzjoni ta' tliet mutazzjonijiet biex tiġi kkonferita aktar minn bidla fil-valur ta' 8 darbiet fis-suxxettibilità.

Reżistenza tal-HIV-1 għal lamivudine tinvolvi l-iżvilupp ta' bidla fl-aċidu amino M184I jew M184V għas-sit attiv tal-RT virali. Dan il-varjant jitfaċċa kemm *in vitro* kif ukoll f'pazjenti infettati bl-HIV-1 ittrattati b'terapija antiretrovirali li fiha lamivudine. Il-mutanti M184V juru suxxettibilità mnaqqsa ħafna għal lamivudine u juru kapaċità replikattiva virali mnaqqsa *in vitro*. M184V huwa assoċjat ma' żieda ta' madwar darbtejn fir-reżistenza għal abacavir iżda ma jikkonferixxix reżistenza klinika għal abacavir.

L-iżolati reżistenti għal abacavir jaf juru wkoll tnaqqis fis-sensittività għal lamivudine. Il-kombinazzjoni ta' abacavir/lamivudine wriet tnaqqis fis-suxxettibilità għal viruses bis-sostituzzjonijiet K65R bis-sostituzzjoni M184V/I jew mingħajrha, u għall-viruses bi L74V flimkien mas-sostituzzjoni M184V/I.

Reżistenza inkroċjata bejn dolutegravir jew abacavir jew lamivudine u antiretrovirali minn klassijiet oħrajn eż. PIs jew NNRTIs hija improbabbli.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Ma ntwerew ebda effetti rilevanti fuq l-intervall QTc, b'dozi ta' dolutegravir li jaqbzū d-doza klinika

b'madwar 3 darbiet. Ma twettqux studji simili la b'abacavir u lanqas b'lamivudine.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Triumeq f'individwi naive għal terapija, infettati b'HIV hija bbażata fuq l-analizzijiet tad-*data* minn numru ta' provi. L-analizzijiet inkludew żewġ provi kkontrollati b'mod attiv, double-blind, internazzjonali, randomizzati SINGLE (ING114467) u SPRING-2 (ING113086), il-prova internazzjoni, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollata b'mod attiv FLAMINGO (ING114915) u l-istudju mhux ta' inferjorità, randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multiċentriku, ARIA (ING117172).

L-istudju STRIVING (201147), kien studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multiċentriku, tal-qlib, mhux ta' inferjorità, f'individwi mrażżna viroloġikament bl-ebda storja dokumentata ta' rezistenza għal ebda klassi.

F'SINGLE, 833 pazjent ġew ittrattati b'dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum flimkien ma' doża fissa ta' abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC) jew efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) b'doża fissa. Fil-linja bażi, l-età medja tal-pazjenti kienet 35 sena, 16% kienu nisa, 32 mhux bojod, 7% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite C u 4% kienu tal-Klassi C ta' CDC, dawn il-karatteristiċi kienu simili fil-gruppi ta' trattament kollha. L-eżiti tal-48 ġimgha (inkluż l-eżiti skont il-kovarjanti ewlenin tal-linja bażi) huma indikati fit-Tabella 5.

Tabella 5: Eżiti Virloġiċi tat-Trattament Randomizzat ta' SINGLE fl-48 Ġimgha (Algoritmu snapshot)

	48 ġimgha	
	DTG 50 mg + ABC/3TC darba kuljum N=414	EFV/TDF/FTC darba kuljum N=419
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	88%	81%
Differenza fit-Trattament*	7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	5%	6%
Ebda <i>data</i> viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgha	7%	13%
<u>Raġunijiet</u>		
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	2%	10%
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	5%	3%
<i>Data</i> nieqsa matul it-tieqa iżda fl-istudju	0	<1%

HIV-1 RNA <50 kopja/mL skont kovarjanti tal-linja baži		
Tagħbija Virali fil-Plażma tal-Linja Baži (kopji/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Linja Baži CD4+ (ċelloli/mm ³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 sa <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Ġeneru sesswali		
Raġel	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Mara	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Razza		
Amerikan-Afrikan Abjad/eredità Afrikana/ Oħra	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Età (snin)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Aġġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja baži. † Jinkludi individwi li waqfu t-trattament qabel it-48 Ġimgha minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgha. ‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn It-tieqa tal-analiżi tal-Jum 1 sat-48 Ġimgha jekk din ma rrizultat f'ebda <i>data</i> viroloġika dwar trattament matul it-tieqa tal-analiżi. § Jinkludi raġunijiet bħall-kunsens għall-irtirar, telf għas-segwitu, imċaqlaq, devjazzjoni mill-protokoll. Noti: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudine 300 mg fl-għamla ta' kombinazzjoni ta' doża fissa (FDC) ta' Kivexa/Epzicom EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabine 200 mg fil-forma ta' Atripla FDC.</p>		

Fl-analiżi primarja ta' 48 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti b'suppressjoni viroloġika fil-fergħa dolutegravir + ABC/3TC, kien superjuri għall-fergħa ta' EFV/TDF/FTC, $p=0.003$, l-istess differenza fit-trattament kienet osservata fl-individwi ddefiniti mil-livell HIV RNA tal-linja baži (< jew > 100,000 kopja/mL). Il-hin medju għal suppressjoni virali kien iqsar b'ABC/3TC + DTG (28 vs 84 jum, $p<0.0001$). Il-bidla medja aġġustata fl-għadd ta' ċelloli CD4+ T mil-linja baži kienet 267 ċellola meta mqabbel ma' 208 ċellola/mm³, rispettivament, ($p<0.001$). Kemm iż-żmien għal suppressjoni virali kif ukoll il-bidla mill-analiżijiet tal-linja baži kienu speċifikati minn qabel u aġġustati għal multipliċità. Fis-96 ġimgha, ir-rispons kien 80 % vs 72%, rispettivament. Id-differenza fil-punt ta' tmiem baqa' statistikament sinifikanti, [$p=0.006$]. Ir-risponsi statistikament oġhla fuq DTG+ABC/3TC kienu xprunati minn rata oġhla ta' rtirar minhabba AEs fil-fergħa EFV/TDF/FTC, irrispettivament mill-istrata ta' tagħbija virali. Id-differenzi globali fit-trattament fis-96 Ġimgha huma applikabbli għall-pazjenti b'tagħbijiet virali tal-Linja Baži għoljin u baxxi. F'ġimgha 144 fil-faži bit-tikketta mikxufa ta' SINGLE, it-trażzin viroloġiku nżamm, il-fergħa DTG +ABC/3TC (71%) kienet superjuri għall-fergħa EFV/TDF/FTC (63%), id-differenza fit-trattament kienet 8.3% (2.0, 14.6).

Fi SPRING-2, 822 pazjent ġew ittrattati jew b'dolutegravir 50 mg pilloli miksjin b'rita darba kuljum jew b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (blinded), kemm b'ABC/3TC (madwar 40%) jew TDF/FTC (madwar 60%) ta' doża fissa, mogħtija *open-label*. Demografici tal-linja baži u r-riżultati huma

mogħtija fil-qosor fit-Tabella 6. Dolutegravir ma kienx inferjuri għal raltegravir, inkluż fi hdan is-subsett ta' pazjenti bir-regimen ta' sfond ta' abacavir/lamivudine.

Tabella 6: Demografija u eżiti viroloġiċi ta' trattament randomizzat ta' SPRING-2 (algoritmu snapshot)

	DTG 50 mg darba kuljum + 2 NRTI N=411	RAL 400mg darbtejn kuljum + 2 NRTI N=411
Demografija		
Età Medja (snin)	37	35
Mara	15 %	14 %
Mhux bojod	16%	14 %
Epatite B u/jew C	13%	11%
CDC klassi C	2%	2%
Baži ta' ABC/3TC	41%	40%
Riżultati tal-effikaċja tal-48 ġimgha		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	88%	85%
Differenza fit-trattament*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	5%	8%
Ebda <i>data</i> viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgha	7%	7%
Raġunijiet		
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	2%	1%
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal daww fuq ABC/3TC	86%	87%
Riżultati tal-effikaċja tas-96 ġimgha		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	81%	76%
Differenza fit-trattament*	4.5% (95% CI: -1.1%, 10.0%)	
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal daww fuq ABC/3TC	74%	76%
* Aġġustat għall-fattori tal-istratifikazzjoni tal-linja baži.		
† Jinkludi individwi li waqfu t-trattament qabel it-48 Ġimgha minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgha.		
‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' zmien minn-l-Jum 1 sat-48 Ġimgha jekk din ma rriżultat f'ebda <i>data</i> viroloġika dwar trattament matul it-tieqa tal-analiżi.		
§ Jinkludi raġunijiet bħad-devjazzjoni mill-protokoll, telf għas-segwitu, u kunsens għall-irtirar.		
Noti: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

Fi FLAMINGO, 485 pazjent ġew ittrattati b' dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b' rita darba kuljum jew darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg darba kuljum, kemm bi ABC/3TC (madwar 33%) jew bi TDF/FTC (madwar 67%). Il-kuri kollha ngħataw bit-tikketta mikxufa. Id-demografiċi u l-eżiti prinċipali huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 7.

Tabella 7: Demografija u eżiti viroloġiċi ta' Ġimgħa 48 ta' trattament randomizzat ta' FLAMINGO (algoritmu snapshot)

	DTG 50 mg darba kuljum + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg + 100mg darba kuljum +2 NRTI N=242
Demografija		
Età Medja (snin)	34	34
Mara	13%	17%
Mhux bojod	28%	27%
Epatite B u/jew C	11%	8%
CDC klassi C	4%	2%
Baži ta' ABC/3TC	33%	33%

Riżultati tal-Effikaċja tal-48 Ġimgħa		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	90%	83%
Differenza fit-Trattament*	7.1% (95% CI: 0.9%, 13.2%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	6%	7%
Ebda <i>data</i> viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgħa	4%	10%
<u>Raġunijiet</u>		
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	1%	4%
Studju/prodott mediċinali ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	2%	5%
<i>Data</i> nieqsa matul it-tieqa iżda fl-istudju	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal dawk fuq ABC/3TC	90%	85%
Żmien medju għas-suppressjoni virali**	28 jum	85 jum
<p>* Aġġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja baži, p=0.025. † Jinkludi individwi li waqfu t-trattament qabel it-48 Ġimgħa minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgħa. ‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien mill-Jum 1 sat-48 Ġimgħa jekk din ma rriżultat f'ebda <i>data</i> viroloġika dwar trattament matul it-tieqa tal-analiżi. § Jinkludi raġunijiet bħall-kunsens għall-irtirar, telf għas-segwitu, devjazzjoni mill-protokoll. ** p<0.001. Noti: DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

Wara 96 ġimgħa, it-trażzin viroloġiku fil-grupp ta' dolutegravir (80%) kien superjuri għall-grupp DRV/r (68%), (differenza fit-trattament aġġustata [DTG-(DRV+RTV)]: 12.4%; 95% CI: [4.7, 20.2]). Ir-rati ta' rispons wara 96 ġimgħa kienu 82% għal DTG+ABC/3TC u 75% għal DRV/r+ABC/3TC.

F'ARIA (ING117172), studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multicentriku, bi grupp parallel, mhux ta' inferjorità, 499 mara adulta li qatt ma ġew ittrattati qabel b'ART u infettati bl-HIV-1 ġew randomizzati 1:1 biex jingħataw jew; DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksiġin b'rita; jew atazanavir 300 mg flimkien ma' ritonavir 100 mg flimkien ma' tenofovir disproxil / emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), li lkoll ingħataw darba kuljum.

Tabella 8: Demografika u eżiti viroloġiċi wara Ġimgħa 48 ta' trattament randomizzat ta' ARIA (algoritmu snapshot)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demografika		
Età Medjana (snin)	37	37
Nisa	100 %	100 %
Mhux Bojod	54 %	57 %
Epatite B u/jew Ċ	6 %	9 %
CDC klassi C	4 %	4 %
Riżultati tal-Effikaċja Wara Ġimgħa 48		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	82 %	71 %
Differenza fit-trattament	10.5 (3.1% to 17.8%) [p=0.005].	
Falliment Viroloġiku	6 %	14 %
<u>Raġunijiet</u>		
<i>Data</i> fl-intervall ta' żmien mhux taħt il-limitu ta' 50 c/mL	2 %	6 %
Imwaqqaf minħabba nuqqas ta' effikaċja	2 %	<1 %
Imwaqqaf minħabba raġunijiet oħra waqt li ma kienx taħt il-livell limitu	3 %	7 %
L-Ebda <i>Data</i> Viroloġika	12 %	15 %
Imwaqqaf minħabba AE jew mewt	4 %	7 %
Imwaqqaf minħabba raġunijiet oħra	6 %	6 %
<i>Data</i> nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda qed jiġi studjat	2 %	2 %

AE = Episodju avvers.

HIV 1 - virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1

DTG/ABC/3TC FDC - kombinazzjoni ta' doża fissa ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine

ATV+RTV+TDF/FTC FDC -kominazzjoni ta' doża fissa ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir flimkien ma' tenofovir disproxil/emtricitabine

STRIVING (201147) huwa studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multiċentriku, mhux ta' inferjorità ta' 48 ġimgħa fuq pazjenti mingħajr ebda falliment tat-trattament preċedenti, u mingħajr ebda reżistenza dokumentata għal xi klassi. L-individwi mraġżna viroloġikament (HIV-1 RNA <50 c/mL) ġew assenjati b'mod każwali (1:1) biex ikomplu bir-reġim ART attwali tagħhom (2 NRTIs flimkien ma' PI, NNRTI, jew INI), jew jaqilbu għal ABC/DTG/3TC FDC pilloli miksijin b'rita darba kuljum (Qlib Bikri). L-infezzjoni fl-istess hin tal-Epatite B kienet waħda mill-kriterji ta' esklużjoni.

Il-pazjenti kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom bojod (66%) jew suwed (28%) ta' sess maskili (87%). Ir-rotot ta' trażmissjoni ewlenin preċedenti kienu kuntatt omosesswali (73%) jew eterosesswali (29%). Il-proporzjon b'seroloġija HCV pożittiva kien ta' 7%. Iż-żmien medjan mill-bidu tal-ewwel ART kien ta' madwar 4.5 snin.

Tabella 9: Eżiti ta' trattament randomizzat ta' STRIIVING (algoritmu snapshot)

Eżiti ta' Studju (Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL) wara Ġimgha 24 u Ġimgha 48 – Analizi Snapshot (Popolazzjoni ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	ART Attwali N=278 n (%)	Qlib Bikri ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Qlib Tardiv ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Punt tal-Hin tal-Eżitu	Jum 1 sa Ġ 24	Jum 1 sa Ġ 24	Jum 1 sa Ġ 48	Ġ 24 sa Ġ 48
Suċċess Viroloġiku	85 %	88 %	83 %	92 %
Falliment Viroloġiku	1 %	1 %	<1 %	1 %
Raġunijiet				
<i>Data</i> fl-intervall ta' żmien mhux taħt il-livell limitu	1 %	1 %	<1 %	1 %
L-Ebda <i>Data</i> Viroloġika	14 %	10 %	17 %	7 %
Imwaqqaf minhabba AE jew mewt	4 %	0 %	4 %	2 %
Imwaqqaf minhabba raġunijiet oħra	9 %	10 %	12 %	3 %
<i>Data</i> nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda qed jiġi studjat	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = Kombinazzjoni ta' doża fissa ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine; AE = episodju avvers; ART = terapija antiretrovirali; HIV-1 = virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1; ITT-E = intenzjoni li tittratta esposta; Ġ = ġimgha.				

Trażżin viroloġiku (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ABC/DTG/3TC FDC (85%) kien statistikament mhux inferjuri għall-gruppi ART attwali (88%) wara 24 ġimgha. Id-differenzi agġustati fil-proporzjon u 95% CI [ABC/DTG/3TC vs ART attwali] kienu ta' 3.4%; 95% CI: [-9.1, 2.4]. Wara 24 ġimgha l-individwi kollha li kien fadal qalbu għal ABC/DTG/3TC FDC (Qlib Tardiv). Wara 48 ġimgha, inżammu livelli simili ta' trażżin viroloġiku kemm fil-Grupp Bikri kif ukoll f'dak Tardiv.

Reżistenza *De novo* f'pazjenti li ma tirnexxilhomx it-terapija f' SINGLE, SPRING-2 u FLAMINGO

Ma gietx skoperta reżistenza *de novo* għall-klassi integrase jew il-klassi NRTI fi kwalunkwe pazjent li kien ittrattat b' dolutegravir + abacavir/lamivudine fit-tliet studji msemmija.

Għall-komparaturi, giet identifikata reżistenza tipika b'TDF/FTC/EFZ (SINGLE; sitta b'reżistenza assoċjata ma' NNRTI u waħda b'reżistenza NRTI ewlenija waħda) u 2 NRTIs + raltegravir (SPRING-2; erbgha b'reżistenza NRTI ewlenija u reżistenza għal raltegravir waħda) iżda ma giet skoperta ebda reżistenza *de novo* f'pazjenti ttrattati b'NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju li huwa għaddej b'tikketta miftuħa, multiċentriku ta' 48 ġimgha ta' Fażi I/II (IMPAACT, P1093/ING112578), il-parametri tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja ta' dolutegravir ġew evalwati f'kombinazzjoni ta' reġimi fi trabi, tfal u adoloxxenti b'etajiet ≥ 4 ġimghat sa < 18 -il sena, li l-parti kbira tagħhom kienu diġà rċevew xi trattament.

Dolutegravir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali ġie evalwat f'suġġetti infettati bl-HIV-1, li qatt ma kienu hađu INSTI, kienu rċevew jew qatt ma kienu rċevew xi trattament t'età ta'

mill-inqas 4 ġimġat sa 18-il sena f' studju kliniku li huwa għaddej, b'tikketta miftuħa, multiċentriku u magħmul biex tinstab id-doża, IMPAACT P1093. Is-sugġetti ġew imqasma skont koort t'età; is-sugġetti mill-età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena ġew irregistrati f' Koorti I u s-sugġetti mill-età ta' 6 sa inqas minn 12-il sena ġew irregistrati f' Koorti IIA. Fiz-żewġ koorti, 67% (16/24) tas-sugġetti li rċevew id-doża rrakkomandata (skont il-piż u l-età) kisbu HIV-1 RNA ta' inqas minn 50 kopja għal kull mL f' Ġimġa 48 (*Snapshot algorithm*).

Abacavir u lamivudine darba kuljum, flimkien mat-tielet prodott mediċinali antiretrovirali, kienu evalwati f' prova multiċentrika magħmula b' mod arbitrarju (ARROW) f' sugġetti infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu rċevew trattament. Is-sugġetti li b' mod arbitrarju ngħataw dożaġġ ta' darba kuljum (n = 331) u li kienu jiżnu mill-inqas 25 kg irċevew abacavir 600 mg u lamivudine 300 mg, bhala entitajiet separati jew bhala FDC. F' Ġimġa 96, 69% tas-sugġetti li rċevew abacavir u lamivudine darba kuljum flimkien mat-tielet prodott mediċinali antiretrovirali kellhom HIV-1 RNA ta' inqas minn 80 kopja f' kull mL.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-pillola miksija b'rita ta' Triumeq intweriet li hija bijoekwivalenti għal pillola miksija b'rita b' doża waħda u pillola ta' kombinazzjoni b' doża fissa ta' abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC) mogħtija separatament. Dan intwera fi studju ta' bijoekwivalenza crossover miż-żewġ naħat, b' doża waħda ta' Triumeq (sajjem) meta mqabbel ma' 1 x 50 mg pillola ta' dolutegravir, flimkien ma' pillola ta' 1 x 600 mg abacavir/300 mg lamivudine (sajjem) f' individwi b' saħħithom (n=66).

Il-bijodisponibilità relattiva ta' abacavir u lamivudine mogħtija f' forma ta' pillola li tinxtered hija komparabbli għall-pilloli miksijin b'rita. Il-bijodisponibilità relattiva ta' dolutegravir mogħtija f' forma ta' pillola li tinxtered hija madwar 1.7 darbiet oġhla meta mqabbla mal-pilloli miksijin b'rita. Għalhekk, il-pilloli li jinxterdu Triumeq ma jistgħu jitbiddlu b' mod dirett mal-pilloli miksijin b'rita Triumeq (ara sezzjoni 4.2).

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' dolutegravir, lamivudine u abacavir kienu deskritti hawn taht.

Assorbiment

Dolutegravir, abacavir u lamivudine huma assorbiti rapidament wara għoti fil-halq. Il-bijodisponibilità assoluta ta' dolutegravir għadha ma ġietx stabbilita. Il-bijodisponibilità assoluta ta' abacavir u lamivudine orali fl-adulti hija madwar 83% u 80-85% rispettivament. Il-hin medju għall-koncentrazzjonijiet massimi fis-serum (t_{max}) huwa madwar sagħtejn sa 3 sigħat (wara d-doża għal formulazzjoni f' pillola), siegħa u nofs u siegħa għal dolutegravir, abacavir u lamivudine, rispettivament.

L-espożizzjoni għal dolutegravir kienet ġeneralment simili bejn l-individwi b' saħħithom u l-individwi infettati bl-HIV-1. F' individwi adulti infettati bl-HIV-1 wara dolutegravir 50 mg pilloli miksijin b'rita darba kuljum, il-parametri farmakokinetiċi fi stat fess (medja ġeometrika [%CV]) abbaži tal-analizijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni kienu $AUC_{(0-24)} = 53.6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $C_{max} = 3.67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$, u $C_{min} = 1.11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Wara doża unika ta' 600 mg ta' abacavir, is- C_{max} medja (CV) huwa 4.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) u l- AUC_{∞} (CV) medja hija 11.95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Wara għoti orali ta' diversi dozi ta' lamivudine 300 mg darba kuljum għal sebat ijiem, is- C_{max} fi stat fess (CV) medju huwa 2.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) u l- AUC (CV) medju₂₄ huwa 8.87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

L-effett ta' ikla li fiha ħafna xaham fuq il-pillola miksija b'rita Triumeq ġie evalwat f' sottogrupp ta' sugġetti (n=12) tal-istudju ta' bijoekwivalenza b' doża waħda, fejn is-sugġetti nqalbu fuq iż-żewġ trattamenti. C_{max} u AUC tal-plażma ta' dolutegravir wara l-għoti tal-pilloli miksijin b'rita Triumeq b' ikla b' ħafna xaham kienu 37% u 48% oġhla, rispettivament, minn dawm mogħtija wara l-għoti tal-pilloli miksijin b'rita Triumeq fl-istat sajjem. Għal abacavir kien hemm tnaqqis f' C_{max} b' 23% u AUC

baqa' l-istess. L-espozizzjoni ta' lamivudine kienet simili mal-ikel u fuq stonku vojtt. Dawn ir-riżultati jindikaw li Triumeq pilloli miksijin b'rita jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojtt.

Distribuzzjoni

Il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' dolutegravir (wara għoti orali ta' formulazzjoni ta' sospensjoni, Vd/F) huwa stmat f' 12.5 L. Studji ġol-vina b'abacavir u lamivudine urew li l-volum medju evidenti ta' distribuzzjoni hu 0.8 u 1.3 l/kg rispettivament.

Dolutegravir jehel hafna (> 99%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem abbażi tad-*data in vitro*. It-twaħħil ta' dolutegravir mal-proteini tal-plażma huwa indipendenti mill-koncentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet totali fil-koncentrazzjoni ta' radjuattività relatata mal-medicina fil-plażma u d-demm kellhom medja ta' bejn 0.441 sa 0.535, u dan jindika assoċjazzjoni minima ta' radjuattività mal-komponenti ċellulari tad-demm. Il-frazzjoni mhux marbuta ta' dolutegravir fil-plażma tiżdied f'livelli baxxi ta' albumin fis-serum (<35 g/L) kif jidher f'individwi b'indeboliment epatiku moderat. L-istudji *in vitro* ta' twaħħil tal-proteina mal-plażma jindikaw li abacavir jehel biss f'livell baxx sa moderat (~49%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi. Lamivudine jesibixxi farmakokinetika lineari fuq il-medda tad-doża terapewtika u juri twaħħil mal-proteina tal-plażma baxx *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abacavir u lamivudine huma preżenti fil-fluwidu ċerobrospinali (CSF).

Fi 13-il individwu naïve għat-trattament fuq reġim stabbli ta' dolutegravir flimkien ma' abacavir/lamivudine, il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kellha medja ta' 18 ng/mL (komparabbli mal-koncentrazzjoni mhux marbuta fil-plażma, u 'l fuq mill-IC₅₀). L-istudji b'abacavir urew proporzjon AUC ta' CSF għal plażma ta' bejn 30 sa 44%. Il-valuri osservati tal-ogħla koncentrazzjonijiet huma 9 darbiet akbar mill-IC₅₀ ta' abacavir ta' 0.08 µg/ml jew 0.26 µM meta abacavir jingħata 600 mg darbtejn kuljum. Il-proporzjon medju ta' konċetrazzjonijiet ta' lamivudine fis-CSF/serum ta' lamivudine 2-4 sigħat wara l-għoti orali kien madwar 12%. Il-firxa reali ta' penetrazzjoni CNS ta' lamivudine u r-relazzjoni tagħha ma' kwalunkwe effikaċja klinika mhijiex magħrufa.

Dolutegravir huma preżenti fil-passaġġ tal-ġenitali tal-mara u r-raġel. L-AUC fil-fluwidu ċervikovaġinali, it-tessut ċervikali u tessut vaġinali kienet 6-10% ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss. L-AUC fl-isperma kienet ta' 7% u 17% fit-tessut rettali ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss.

Bijotrasformazzjoni

Dolutegravir huwa prinċipalment metabolizzat permezz ta' UGT1A1 b'komponent minuri ta' CYP3A (9.7% tad-doża totali mogħtija fi studju tal-piż tal-bilanċ tal-piż tal-bniedem). Dolutegravir huwa l-komponenti li jiċċirkola prinċipalment fil-plażma; it-tneħħija mill-kliewi ta' sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1% tad-doża). Tlieta u ħamsin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa kif inhi fl-ippurgar. Mhuwiex magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex dovut għal sustanza attiva mhux assorbita jew eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronidate, li tista' tiġi ddegradata aktar biex jiġi ffurmat il-kompost ewlieni fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali titneħħja fl-awrina, irrappreżentata minn glucuronide ether ta' dolutegravir (18.9% tad-doża totali), metabolit N-dealkylation (3.6% tad-doża totali), u metabolit ffurmat bl-ossidazzjoni fil-karbonju benzylic (3.0% tad-doża totali).

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied b'madwar 2% tad-doża mogħtija titneħħa mill-fwied, bħala kompost mhux mibdul. Il-passaġġi prinċipali tal-metabolizmu fl-irġiel huma bl-alkoħol dehydrogenase u bil-glucuronidazzjoni biex jiġi prodott l-aċidu 5' carboxylic u 5'-glucuronide li jirrappreżentaw 66% tad-doża mogħtija. Dawn il-metaboliti jitneħħew mal-awrina.

Il-metabolizmu ta' lamivudine huwa rotta minuri ta' eliminazzjoni. Lamivudine jitneħħa prinċipalment b'eskrezzjoni renali ta' lamivudine mhux mibdul. Il-probabbiltà ta' interazzjonijiet metabolici tal-medicina ma' lamivudine hija baxxa minhabba l-firxa żgħira ta' metabolizmu epatiku (5-10%).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

In vitro, dolutegravir ma wera ebda, inibizzjoni diretta jew dgħajfa ($IC_{50} > 50 \mu M$) tal-enzimi ta' ċitokromju P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT 1A1 jew UGT2B7, jew it-trasportaturi Pgp, BCRP, BSEP, polypeptide 1B1 ta' trasportazzjoni anjonika organika (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina 2 assoċjata mar-reżistenza għal ħafna mediċini (MRP2) jew MRP4. *In vitro*, dolutegravir ma induċix CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Abbażi ta' din id-data, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' enzimi jew trasportaturi maġġuri (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, dolutegravir ma kienx sottostrat ta' OATP 1B1, OATP 1B3 jew OCT 1 tal-bniedem.

In vitro, abacavir ma inibixxiex jew ma induċix enzimi CYP (barra minn CY1A1 u CYP3A4 [potenzjal limitat], ara sezzjoni 4.5 u ma wera l-ebda inibizzjoni jew wera inibizzjoni dgħajfa ta' OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP u P-gp jew MATE2-K. Għalhekk abacavir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi.

Abacavir ma ġiex metabolizzat b'mod sinifikanti minn enzimi CYP. *In vitro*, abacavir ma kienx sottostrat ta' OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 jew MRP4 għalhekk il-prodotti mediċinali li jimmodulaw dawn it-trasportaturi mhuwiex mistennija li jaffettwaw il-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma.

In vitro, lamivudine ma inibixxiex jew ma induċix enzimi CYP (bħal CYP3A4, CYP2C9 jew CYP2D6) u ma wera ebda inibizzjoni jew wera inibizzjoni dgħajfa ta' OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 jew MATE2-K. Għalhekk lamivudine mhuwiex mistenni li jaffettwa l-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi.

Lamivudine ma ġiex metabolizzat b'mod sinifikanti minn enzimi CYP.

Eliminazzjoni

Dolutegravir għandu half-life terminali ta' 14-il siegħa. It-tneħħija orali evedenti (CL/F) hija madwar 1 L/hr f'pazjenti infettati b'HIV abbażi ta' analiżi tal-farmokinetika tal-popolazzjoni.

Il-half-life medja ta' abacavir hija ta' madwar siegħa u nofs. Il-half-life terminali medja ġeometrika ta' carbovirtriphosphate moiety (TP) attiv ġoċ-ċelloli fi stat fiss hija ta' 20.6 siegħa. Wara dożi orali multipli ta' abacavir 300 mg darbtejn kuljum, m'hemm ebda akkumulazzjoni sinifikanti ta' abacavir. L-eliminazzjoni ta' abacavir permezz tal-metabolizmu epatiku bi tneħħija sussegwenti ta' metaboliti prinċiplament fl-awrina. Il-metaboliti u abacavir mhux mibdul jammontaw għal madwar 83% tad-doża mogħtija ta' abacavir fl-awrina. Il-bqija huwa eliminat fl-ippurgar.

Il-half-life ta' eliminazzjoni osservata ta' lamivudine hija 18 sa 19-il siegħa. Għal pazjenti li jirċievu lamivudine 300 mg darba kuljum, il-half-life intracellulari terminali ta' lamivudine-TP kienet 16 sa 19-il siegħa. It-tneħħija sistemika medja ta' lamivudine hija madwar 0.32 l/h/kg, fil-biċċa kbira bi tneħħija mill-kliewi (> 70%) permezz tas-sistema ta' trasport katjonika organika. L-istudji f'pazjenti b'indeboliment renali juru li l-eliminazzjoni ta' lamivudine hija affettwata minn disfunzjoni renali. Huwa meħtieġ tnaqqis fid-doża għal pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 50 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Relazzjoni(jiet) farmokokinetika/farmakodinamika

Fi prova randomizzata b'varjazzjoni fid-doża, l-individwi infettati b'HIV-1 ittrattati b'monoterapija b'dolutegravir (ING111521) urew attività antivirali rapida u dipendenti fuq id-doża u b'tnaqqis medju fl-HIV-1 RNA ta' 2.5 log₁₀ fil-11-il jum għal doża ta' 50 mg. Ir-rispons antivirali nżamm għal 3 sa 4 ijiem wara l-aħħar doża fil-grupp ta' 50 mg.

Farmakokinetika intraċellulari

Il-half-life intraċellulari ta' carbovir-TP terminali medja ġeometrika fi stat fiss kienet 20.6 sigħat, meta mqabbel mal-half-life medja ġeometrika ta' abacavir ta' 2.6 sigħat. Il-half-life intraċellulari terminali ta' lamivudine-TP kienet imtawla għal 16-19-il siegħa, li tappoġġja dożagg ta' kuljum wiehed ta' ABC u 3TC.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Inkisbet *data* farmakokinetika għal olutegravir, abacavir u lamivudine, b'mod separat.

Dolutegravir huwa metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Doża waħda ta' 50 mg ta' dolutegravir ingħatat lil 8 individwi b'indeboliment epatiku moderat (klassi B ta' Child-Pugh) u lil 8 kontrolli ta' adulti b'saħħithom imqabbla. Filwaqt li l-koncentrazzjoni totali ta' dolutegravir fil-plażma kienet simili, kienet osservata żieda ta' darba u nofs sa darbtejn f'espożizzjoni mhux marbuta ma' dolutegravir f'individwi b'indeboliment epatiku moderat meta mqabbel ma' kontrolli sani. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment epatiku sever fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir ma' ġiex studjat.

Abacavir huwa metabolizzat prinċipalment mill-fwied. Il-farmakokinetika ta' abacavir ġiet studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (puntegġ 5-6 ta' Child-Pugh) li jingħataw doża waħda ta' 600 mg. Ir-riżultati urew li kien hemm żieda medja ta' 1.89 darba [1.32; 2.70] fl-AUC ta' abacavir, u 1.58 [1.22; 2.04] darba fil-half-life ta' eliminazzjoni. Mhija possibbli ebda rakkomandazzjoni dwar it-tnaqqis fid-doża b'indeboliment epatiku ħafif minhabba varjabbiltà sostanzjali tal-espożizzjoni għal abacavir.

Id-*data* miksuba f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever turi li l-farmakokinetika ta' lamivudine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti minn disfunzjoni epatika.

Abbażi tad-*data* miksuba għal abacavir, Triumeq mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

Indeboliment renali

Inkisbet *data* dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir, lamivudine u abacavir b'mod separat.

It-tneħħija renali ta' sustanza attiva mhux mibdula huwa passaġġ minuri ta' eliminazzjoni għal dolutegravir. Twettaq studju tal-farmakokinetika ta' dolutegravir f'individwi b'indeboliment renali sever (CrCl <30 mL/min). Ma' ġew osservati ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn l-individwi b'indeboliment renali sever (CrCl <30 mL/min) u l-individwi b'saħħithom korrispondenti. Dolutegravir ma' ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalisi, għalkemm mhumiex mistennija differenzi fl-espożizzjoni.

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied b'madwar 2% ta' abacavir eliminat mhux mibdul fl-awrina. Il-farmakokinetika ta' abacavir f'pazjenti b'marda renali fl-istadju finali hija simili għal pazjenti b'funzjoni renali normali.

Studji b'lamivudine juru li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma (AUC) jiżdiedu f'pazjenti b'disfunzjoni renali minhabba tnaqqis fit-tneħħija.

Abbaži tad-*data* dwar lamivudine, Triumeq pilloli li jinxterdu mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 50 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dolutegravir permezz ta' *data* minn adulti infettati b'HIV-1 uriet li ma kien ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir.

Id-*data* dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir, abacavir u lamivudine f'individwi >65 sena ta' età hija limitata.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir pilloli miksijin b'rita u dawk li jinxterdu f'trabi, f'tfal u f'adolesxenti infettati bl-HIV-1 b'etajiet minn ≥ 4 gimgħat sa < 18-il sena giet evalwata f'żewġ studji li huma għaddejnin (IMPAACT P1093/ING112578 u ODYSSEY/201296). L-AUC_{0-24h} u s-C_{24h} ta' dolutegravir f'suġġetti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 li jiżnu mill-inqas 14-il kg kienu komparabbli għal dawk fl-adulti wara 50 mg darba kuljum u 50 mg darbtejn kuljum. Is-C_{max} medju kien oġhla fil-pedjatrija iżda iż-żieda mhijiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti peress li l-profilu ta' sigurtà kienu simili bejn is-suġġetti pedjatriċi u dawk adulti.

Tagħrif farmakokinetiku huwa disponibbli għal abacavir u lamivudine fit-tfal u fl-adolesxenti li rċevew skedi rrakkomandati ta' doži bil-formulazzjonijiet tas-soluzzjoni orali u tal-pillola. Il-parametri farmakokinetiċi huma komparabbli għal dawk irrapportati fl-adulti. Fit-tfal u fl-adolesxenti li jiżnu 14-il kg sa inqas minn 25 kg, f'doži rrakkomandati, l-espożizzjonijiet antiċipati (AUC_{0-24h}) għal abacavir u lamivudine bil-pilloli li jinxterdu Triumeq huma fil-limiti antiċipati ta' espożizzjoni tal-komponenti individwali abbaži ta' simulazzjoni u mmudellar ta' popolazzjoni farmakokinetika.

Polimorfizmi fl-enżimi li jimmetabolizzaw il-medicina

M'hemm ebda evidenza li l-polimorfizmi komuni fl-enżimi li jimmetabolizzaw il-medicina jibdli l-farmakokinetika ta' dolutegravir għal estent klinikament sinifikanti. F'meta-analiżi permezz tal-kampjuni tal-farmakogenomika miġbura fi studji kliniċi f'individwi b'saħħithom, individwi b'genotipi UGT1A1 (n=7) li jikkonferixxu metabolizmu ħażin ta' dolutegravir kellhom tneħħija ta' 32% aktar baxxa ta' dolutegravir u 46% AUC oġhla meta mqabbel ma' individwi b'genotipi assoċjati b'metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1 (n=41).

Ġeneru sesswali

L-analiżijiet tal-PK tal-popolazzjoni li jużaw *data* farmakokinetika miġbura minn provi fuq l-adulti ta' Fażi IIB u Fażi III ma żvelaw ebda effett klinikament rilevanti tal-ġeneru sesswali fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir. M'hemm ebda evidenza li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine abbaži tal-effetti tal-ġeneru sesswali fuq il-parametri PK.

Razza

L-analiżijiet tal-PK tal-popolazzjoni li jużaw *data* farmakokinetika miġbura minn provi fuq l-adulti ta' Fażi IIB u Fażi III ma żvelaw ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir. Il-farmakokinetika ta' dolutegravir wara għoti orali ta' doża waħda lil individwi Ġappuniżi tidher simili għal parametri osservati fl-individwi tal-Punent (Stati Uniti). M'hemm ebda evidenza li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine abbaži tal-effetti tar-razza fuq il-parametri PK.

Ko-infezzjoni b'Epatite B jew C

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-ko-infezzjoni tal-virus tal-epatite C ma kellha ebda effett rilevanti fuq l-espożizzjoni għal dolutegravir. Hemm *data* farmakokinetika limitata dwar is-sugġetti b' infezzjoni tal-epatite B (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

M'hemm ebda *data* disponibbli dwar l-effetti tal-kombinazzjoni ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine fl-animali, hlief test tal-mikronukleu tal-firien *in vivo* li ttestja l-effetti tal-kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine.

Mutageniċità u karċinogeniċità

Dolutegravir ma kienx mutageniku jew klastogeniku permezz ta' testijiet *in vitro* fil-batterja u ċ-ċelloli tal-mammiferi kulturati, u f' analiżi tal-mikronukleu tar-roditori *in vivo*.

La abacavir u lanqas lamivudine ma kienu mutageniċi fit-testijiet tal-batterja, iżda kienu konsistenti ma' analogi ta' nukleosidi oħra, jinibixxu r-replikazzjoni tad-DNA ċellulari f' testijiet tal-mamiferi *in vitro* bħal analiżi tal-limfoma fil-ġrieden. Ir-riżultati ta' test tal-mikronukleu tal-firien *in vivo* b' abacavir u lamivudine f' daqqa kienu negattivi.

Lamivudine ma wera ebda attività genotossika fl-istudji *in vivo*. Abacavir għandu potenzjali dgħajjed li jikkawża ħsara fil-kromożomi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* f' konċentrazzjonijiet għolja ttestjati.

Il-potenzjal karċinogeniku ta' kombinazzjoni ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine ma ġiex ittestjat. Dolutegravir ma kienx karċinogeniku fi studji fit-tul fil-ġrieden u l-firien. Fi studji orali fit-tul tal-karċinogeniċità fil-firien u l-ġrieden, lamivudine ma wera ebda potenzjal karċinogeniku. L-istudji dwar il-karċinogeniċità b' abacavir li jingħata fil-ħalq fil-ġrieden u l-firien urew żieda fl-inċidenza ta' tumuri malinni u mhux malinni. Sehħew tumuri malinni fil-glandola tal-prepuzju tal-irġiel u l-glandola klitorali tan-nisa taż-żewġ speċi, u fil-firien fil-glandola tat-tirojde tal-irġiel u fil-fwied, il-bużżieqa tal-awrina, in-noduli tal-limfi u s-subkute tan-nisa.

Il-biċċa l-kbira ta' dawn it-tumuri sehħew fl-oġġla doża ta' abacavir ta' 330 mg/kg/kuljum fil-ġrieden u 600 mg/kg/kuljum fil-firien. L-eċċezzjoni kienet it-tumur tal-glandola tal-prepuzju li sehħ f' doża ta' 110 mg/kg fil-ġrieden. L-espożizzjoni sistemika fil-livell ta' ebda effett fil-ġrieden u l-firien kienet ekwivalenti għal 3 u 7 darbiet l-espożizzjoni sistemika tal-bniedem matul it-terapija. Filwaqt li r-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa, din id-*data* tissuġġerixxi li riskju ta' karċinogeniċità potenzjali għall-bnedmin huwa anqas mill-benefiċċju kliniku.

Tossiċità minn doża ripetuta

L-effett ta' trattament ta' kuljum fit-tul b' dozi għoljin ta' dolutegravir ġie evalwat fi studji tat-tossiċità b' doża orali ripetuta fil-firien (sa 26 ġimgħa) u fix-xadini (sa 38 ġimgħa). L-effett primarju ta' dolutegravir kien intolleranza gastrointestinali jew irritazzjoni fil-firien u x-xadini b' dozi li jipproduċu espożizzjonijiet sistemiċi ta' madwar 38 u darba u nofs l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem abbażi tal-AUC, rispettivament. Peress li l-intolleranza gastrointestinali (GI) hija kkunsidrata dovuta għall-ġhoti ta' sustanza attiva lokali, il-metrika mg/kg jew mg/m² hija xierqa għal determinati xierqa ta' kopertura tas-sigurtà għal din it-tossiċità. Intolleranza GI fix-xadini sehħet fi 30 darba d-doża ekwivalenti mg/kg tal-bniedem (abbażi ta' 50 kg tal-bniedem), u l-1 il darba d-doża ekwivalenti mg/m² tal-bniedem għal doża klinika ta' kuljum totali ta' 50 mg.

Fi studji dwar it-tossiċità abacavir intwera li jzid il-piż tal-fwied fil-firien u x-xadini. Ir-rilevanza klinika ta' dan mhijiex magħrufa. M'hemm ebda evidenza minn studji kliniċi li abacavir huwa tossiku għall-fwied. Barra minn hekk, ma ġiex osservata l-awtoinduzzjoni tal-metabolizmu ta' abacavir jew l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' prodotti mediċinali oħra metabolizzati fil-fwied.

Kienet osservata degenerazzjoni mijokardjali hafifa fil-qalb tal-ġrieden u l-firien wara għoti ta' abacavir għal sentejn. L-espożizzjonijiet sistemici kienu ekwivalenti għal 7 sa 21 darba l-espożizzjoni sistemika mistennija fil-bnedmin. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma gietx iddeterminata.

Tossikoloġija riproduttiva

Fl-istudji dwar it-tossicità riproduttiva fl-annimali, dolutegravir, lamivudine u abacavir intwerew li jidhlu fil-plaċenta.

L-għoti orali ta' dolutegravir lill-firien tqal f' doži sa 1000 mg/kg kuljum mis-6 sa 17-jiem 6 sa 17 tal-ġestjoni ma wassalx għal tossicità materna, tossicità tal-iżvilupp jew teratoġenicità (50 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir lamivudine abbaži ta' AUC).

L-għoti orali ta' dolutegravir lil fniek tqal f' doži sa 1000 mg/kg kuljum mis-6 sat-18-il jum tal-ġestjoni ma wassalx għal tossicità fl-iżvilupp jew teratoġenicità (0.74 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir u lamivudine abbaži ta' AUC). Fil-fniek, kienet osservata tossicità materna (tnaqqis fil-konsum tal-ikel, insuffiċjenti, ebda ppurgar/awrina jew skarsa, zieda fil-piż tal-ġisem imrażżna) f' 1000 mg/kg (0.74 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir u lamivudine abbaži ta' AUC).

Lamivudine ma kienx teratoġeniku fi studji dwar l-annimali, iżda kien hemm indikazzjonijiet ta' zieda fl-imwiet bikrija tal-embrijuni fi fniek f' espożizzjonijiet sistemici relattivament baxxi, komparabbli ma' dawk miksuba fil-bnedmin. Ma ntweraw ebda effetti fi fniek anki f' espożizzjoni sistemika għolja hafna.

Abacavir wera tossicità għal-embriju u l-fetu fil-firien li qegħdin jizviluppaw, iżda mhux fil-fniek. Dawn is-sejbiet inkludew tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, edema tal-fetu, u zieda fil-varjazzjonijiet/malformazzjonijiet skeletalali, imwiet bikrija intra-uterini u trabi li jitwiieldu mejta. Ma tista' tittiehed ebda konklużjoni fir-rigward tal-potenzjal teratoġeniku ta' abacavir minħabba din it-tossicità embrijo-fetali.

L-istudji dwar il-fertilità fil-firien urew li dolutegravir, abacavir u lamivudine ma għandhom ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Acesulfame Potassium

Crospovidone

Mannitol (E421)

Microcrystalline Cellulose

Povidone

Silicified Microcrystalline Cellulose (cellulose, microcrystalline; silica, colloidal anhydrous)

Sodium Starch Glycolate

Sodium Stearyl Fumarate

Togħma ta' krema tal-frawli

Sucralose

Kisja tal-pillola

Iron Oxide Yellow (E172)

Macrogol

Polyvinyl Alcohol-Part Hydrolyzed

Talc

Titanium Dioxide (E171)

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali ta' temperatura.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm ġo fih

Fliexken bojod, opaki tal-HDPE (polietilene ta' densità għolja) magħluqin b'għeluq rezistenti għat-tfal tal-polipropilene, b'liner għas-siġill tas-sħana ta' induzzjoni miksi bil-politilene.

Kull flixxkun fih 90 pillola li tinxtered u dessikant.

Tazza tal-plastik għad-dożaġġ b'marki tal-gradwazzjoni b'intervalli ta' 5 mL, bejn 15 mL u 40 mL, tiġi fornuta mal-pakkett.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-pillola li tinxtered trid tinxtered f'ilma tajjeb għax-xorb. Il-pillola(i) għandhom jinxterdu kompletament f'20 mL ta' ilma tajjeb għax-xorb, qabel ma jinbelgħu u għandhom jingħataw fi żmien 30 minuta mill-preparazzjoni (ara sezzjoni 4.2 u l-Istruzzjonijiet għall-użu pass wara pass).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP AmersfoortL-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 ta' Settembru 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Ġunju 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Pilloli Miksijin b'rita:
GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Spanja

Jew

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

Pilloli li jinxterdu:
GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Spanja

Fil-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN (PAKKETTI INDIVIDWALI BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (bhal sodium), 600 mg abacavir (bhala sulfat),
300 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal uzu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Aqla' l-Kard ta' Twissija mehmuża, fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà.

TWISSIJA

Fil-każ ta' xi sintomi li jissuggerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek MINNUFIH.

Agħfas hawn (b'kard ta' Twissija mehmuża)

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP AmersfoortL-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (bħala sodium), 600 mg abacavir (bħala sulfat), 300 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN (PAKKETTI MULTIPLI BISS - BIL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (bħala sodium), 600 mg abacavir (bħala sulfat),
300 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal uzu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA! Fil-każ ta' xi sintomi li jissuġġerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, ikkuntattja lit-
tabib tiegħek MINNUFIH.

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sew. Tneħhix id-
dessikant.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/002

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KARTUNA INTERMEDJA (MINGHAJR KAXXA BLU - KOMPONENT TA' PAKKETT MULTIPLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (bħala sodium), 600 mg abacavir (bħala sulfat),
300 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Aqla' l-Kard ta' Twissija mehmuża, fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà.

TWISSIJA

Fil-każ ta' xi sintomi li jissuggerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek MINNUFIH.

Aghfas hawn (b'kard ta' Twissija mehmuża)

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 5 mg/60 mg/30 mg pilloli li jinxterdu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg pilloli li jinxterdu
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola li tinxtered fiha 5 mg dolutegravir (bħal sodium), 60 mg abacavir (bħala sulfat), 30 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered
90 pillola li tinxtered

Dan il-pakkett fih tazza għad-dożaġġ

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal uzu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Aqla' l-Kard ta' Twissija mehmuża, fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà.

TWISSIJA

Fil-każ ta' xi sintomi li jissuggerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek MINNUFIH.

Aghfas hawn (b'kard ta' Twissija mehmuża)

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN 5 mg/60 mg/30 mg pilloli li jinxterdu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg pilloli li jinxterdu
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola li tinxtered fiha 5 mg dolutegravir (bħala sodium), 60 mg abacavir (bħala sulfat), 30 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered
90 pillola li tinxtered

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Żomm il-flixkun magħluq sew.
Tneħħix id-dessikant.
Tiblax id-dessikant.

10. PREKAWZZONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

KARD TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT GHALL-PILLOLI U L-PILLOLI LI JINXTERDU TRIUMEQ

NAHA 1

**IMPORTANTI - KARD TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT
Triumeq (dolutegravir / abacavir / lamivudine) pilloli u pilloli li
jinxterdu
Gorr din il-kard mieghek dejjem**

Minhabba li Triumeq fih abacavir, xi pazjenti li jkunu qeghdin jieħdu Triumeq jistgħu jiżviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika serja). Din ir-reazzjoni **tista' tkun ta' theddida għall-hajja** jekk it-trattament bi Triumeq jitkompla. **IKKUNTATTJA LIT-TABIB TIEGHEK MINNUFIH għal parir dwar jekk għandekx tieqaf tiehu Triumeq jekk:**

- 1) **tiżviluppa raxx tal-ġilda JEW**
- 2) **ikollok sintomu wiehed jew aktar minn għallinqas TNEJN minn dawn il-gruppi li ġejjin**
 - deni
 - qtugħ ta' nifs, uġiġħ fil-griżmejn jew sogħla
 - dardir jew rimettar jew dijarrea jew uġiġħ addominali
 - għeja kbira jew uġiġħ jew tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali

Jekk waqqaft Triumeq minhabba din ir-reazzjoni, **QATT MA GħANDEK TIEHU** Triumeq, jew kwalunkwe mediċina li fiha abacavir darba oħra minhabba li **fi żmien ftit sighat** inti tinzillek il-pressjoni tad-demmi li tista' tkun ta' theddida għall-hajja jew mewt.

(ara n-naħa ta' wara tal-kard)

NAHA 2

Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk qed tesperjenza reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal Triumeq. Ikteb id-dettalji tat-tabib tiegħek hawn taħt:

Tabib:..... Tel:.....

Jekk it-tabib tiegħek ma jkunx disponibbli, għandek tfittex parir mediku alternattiv b'mod urġenti (eż. l-unita' tal-emergenza tal-egreb sptar).

Għal mistoqsijiet ġenerali dwar Triumeq, ikkuntattja lil:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita dolutegravir/abacavir/lamivudine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Triumeq u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Triumeq
3. Kif għandek tieħu Triumeq
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Triumeq
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Triumeq u għalxiex jintuza

Triumeq hija medicina li fiha tliet sustanzi attivi li jintużaw biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV: abacavir, lamivudine u dolutegravir. Abacavir u lamivudine jappartjenu għal grupp ta' medicini anti-retrovirali msejhin *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)*, u dolutegravir jappartjeni għal grupp ta' medicini anti-retrovirali msejhin *integrase inhibitors (INIs)*.

Triumeq jintuza biex jittratta **infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficienza umana)** f'adulti, adolexxenti u tfal li jiżnu għallinqas 25 kg.

Qabel ma tingħata Triumeq it-tabib tiegħek ser jagħmel test sabiex jara għandekx tip ta' ġene partikolari msejjah HLA-B*5701. Triumeq m'għandux jintuza f'pazjenti li huwa magħruf li għandhom ġene HLA-B*5701. Il-pazjenti b'dan il-ġene huma f'riskju għoli ħafna li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (allergika) jekk jużaw Triumeq (ara 'reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' f'sezzjoni 4).

Triumeq ma jikkurax infezzjoni HIV; huwa jnaqqas l-ammont ta' virus f'ġismek, u jzommu f'livell baxx. Huwa jżid ukoll in-numru ta' ċelloli CS4 fid-demm tiegħek. Ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod li huma importanti sabiex jgħinu lil ġismek jikkumbatti l-infezzjoni.

Mhux kulhadd jirrispondi għal trattament bi Triumeq bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jissorvelja l-effikaċja tat-trattament tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Triumeq

Tihux Triumeq:

- jekk inti **allergiku** (*sensittività eċċessiva*) għal dolutegravir, abacavir (jew għal xi mediċina oħra li fiha abacavir, jew lamivudine, jew xi ingredjenti oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
Aqra b'attenzjoni l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fis-Sezzjoni 4.
→ Jekk taħseb li dan japplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

IMPORTANTI — Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Triumeq fiħ abacavir u dolutegravir. Iż-żewġ sustanzi attivi jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi serji magħrufin bħala reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Qatt m'għandek tieħu abacavir jew prodotti li fihom abacavir jekk għandek reazzjoni ta' sensittività eċċessiva: din tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

Għandek taqra sew l-informazzjoni kollha taħt 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' fil-panil f'Sezzjoni 4.

Il-pakkett ta' Triumeq jinkludi **Kard ta' Twissija**, biex tfakkar lilek u l-istaff mediku dwar sensittività eċċessiva. **Aqra' din il-kard u żommha miegħek f'kull hin.**

Oqgħod attent/a hafna b'Triumeq

Xi nies li jieħdu Triumeq jew kuri kkombinati għal HIV oħrajn huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji minn oħrajn. Jeħtieġ li tkun konxju ta' riskji addizzjonali:

- jekk għandek mard tal-fwied moderat jew sever
- jekk qatt kellek **mard tal-fwied**, inkluż epatite B jew (jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, tiqafx tuża Triumeq mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, billi l-epatite tiegħek tista' terġa' toħroġ)
- jekk għandek xi problema tal-kliewi
→ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi punt minn dawn japplika għalik qabel tuża Triumeq.** Jista' jkollok bżonn iktar check-ups, inkluż testijiet tad-demem, waqt li qed tieħu l-mediċina tiegħek. Ara Sezzjoni 4 għal iktar informazzjoni.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ta' Abacavir

Anki pazjenti li ma għandhomx ġene msejjah HLA-B*5701 xorta jistgħu jiżviluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja).

→ **Aqra sew l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari

Ma jistax jiġi eskluż li abacavir jista' jżid ir-riskju li jkollok avvenimenti kardjovaskulari.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi kardjovaskulari, jekk tpejjep, jew jekk għandek mard ieħor li jista' jżid ir-riskju ta' mard kardjovaskulari bħal pressjoni tad-demem għolja, jew dijabete. Tieqafx tieħu Triumeq sakemm ma jgħidlekx hekk it-tabib tiegħek.

Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi nies li jieħdu mediċini għal infezzjoni HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħrajn, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni

- ugiġh fil-gogi, ebusija u problemi tal-ghadam

Jehtieg li tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu Triumeq.

→ **Aqra l-informazzjoni ‘Effetti sekondarji possibbli ohrajn ta’ terapija ta’ kombinazzjoni għal HIV’ f’Sezzjoni 4 ta’ dan il-fuljett.**

Tfal

Din il-medicina mhijiex għal tfal li jiznu inqas minn 25 kg peress li d-doża ta’ kull komponent ta’ din il-medicina ma tistax tiġi agġustata skont il-piż tagħhom.

Medicini ohra u Triumeq

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi medicini ohra

Xi medicini jistgħu jaffettwaw kif jahdem Triumeq, jew iżidu ċ-ċans li jkollok effetti sekondarji. Triumeq jista’ jaffettwa wkoll kif jahdmu xi medicini ohra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi medicina *mil-lista li ġejja*:

- metformin, għat-trattament ta’ **dijabete**
- medicini msejha **antaċidi**, għat-trattament ta’ **indigestjoni u hruq ta’ stonku. Tihux antaċidu** matul is-6 sigħat qabel tiehu Triumeq, jew għal ta’ lanqas sagħtejn wara li tkun ħadtu. (*Ara wkoll Sezzjoni 3*).
- supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju. **Jekk tiehu Triumeq mal-ikel**, tista’ tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju fl-istess hin ta’ Triumeq. **Jekk ma tihux Triumeq mal-ikel, tihux supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju** matul is-6 sigħat qabel tiehu Triumeq, jew għal ta’ lanqas sagħtejn wara li tkun ħadtu (ara wkoll Sezzjoni 3).
- emtricitabine, etravirine, efavirenz, nevirapine jew tipranavir/ritonavir, għat-trattament ta’ **infezzjoni HIV**
- medicini (normalment likwidi) li fihom sorbitol jew alkoħol taz-zokkor ieħor (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittiehdu regolarment
- medicini ohrajn li fihom other lamivudine, użat għat-trattament ta’ **infezzjoniji HIV** jew **infezzjoni epatite B**
- cladribine, użat għat-trattament ta’ lewkimja ta’ ċelloli ċiljati
- rifampicin, użat għat-trattament ta’ tuberkolożi (TB) u **infezzjonijiet batterjali** ohrajn
- trimethoprim/sulfamethoxazole, antibijotiku għat-trattament ta’ **infezzjonijiet batterjali**
- fenitojin u fenobarbitu, għat-trattament ta’ **epilessija**
- okskarbażepin u karbameżibin, għat-trattament ta’ **epilessija** u **disturb bipolari**
- **St. John’s wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju erbali għat-trattament ta’ **dipressjoni**
- **methadone**, użat bħala **sostitut għall-eroina**. Abacavir iżid ir-rata ta’ kif jitneħħa mill-ġisem il-methadone. Jekk inti qed tiehu methadone, sejjer tiġi ċcekktat għal xi sintomi ta’ irtirar. Id-doża tiegħek ta’ methadone jista’ jkollha bżonn tinbidel.
- **Riociguat**, għat-trattament ta’ **pressjoni għolja tad-demem fil-važi** (l-arterji tal-pulmun) li jgorrisu d-demem mill-qalb għall-pulmun. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn inaqqas id-doża tiegħek ta’ riociguat, peress li abacavir jista’ jżid il-livelli fid-demem ta’ riociguat.

→ **Kellem lit-tabib jew spiżjar tiegħek** jekk qed tiehu xi haġa minn dawn. It-tabib tiegħek jista’ jiddeciedi li jirrangalek id-doża jew jissuggerixxi li għandek bżonn check-ups addizzjonali.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benificċji li tiehu Triumeq.

It-tehid ta' Triumeq meta tohrog' tqila jew waqt l-ewwel sitt gimghat tat-tqala, jista' jzid ir-riskju ta' tip ta' difett fit-twelid, imsejjaħ difett fit-tubu newrali, bħal spina bifida (sinsla tad-dahar mhux iffurmata tajjeb).

Jekk tista' tohrog' tqila waqt li tkun qed tircievi Triumeq:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** u ddiskuti jekk hemmx bzonn ta' kontraċezzjoni, bħal kondom jew pilloli.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tohrog' tqila jew qed tippjana li tohrog' tqila. It-tabib tiegħek ser jirrieżamina t-trattament tiegħek. Tiqafx tieħu Triumeq mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek, peress li dan jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf.

Treddiġh

It-treddiġh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider

Ammont zġħir tal-ingredjenti f'Triumeq jista' jgħaddi wkoll fil-ħalib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

Triumeq jista' jisturdik u jkollu effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas allert.

→ **Issuqx jew thaddimx magni** sakemm m'intix ċert/a li s-sens ta' rispons malajr tiegħek ma ġiex affettwat.

Triumeq fiħ is-sodium.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Triumeq

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darba kuljum**

Ibla l-pilloli ma' xi likwidu. Triumeq jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

Tfal u adoloxxenti li jiżnu ta' lanqas 25 kg jistgħu jieħdu d-doża adulta ta' pillola waħda darba kuljum.

Jekk tiżen inqas minn 25 kg, ma tistax tieħu l-pilloli miksijin b'rita ta' Triumeq, peress li d-doża ta' kull komponent ta' din il-medicina ma tistax tiġi aġġustata skont il-piż tagħhom. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek riċetta għall-pilloli li jinxterdu Triumeq jew għall-komponenti b'mod separati.

Triumeq huwa disponibbli bħala pilloli miksijin b'rita jew li jinxterdu. Il-pilloli miksijin b'rita u l-pilloli li jinxterdu mhumiex l-istess. Għalhekk, m'għandekx tbiddel bejn pilloli miksijin b'rita u l-pilloli li jinxterdu mingħajr ma tkellem l-ewwel lit-tabib tiegħek.

Tihux antaċidi fis-6 sigħat qabel tieħu Triumeq, jew għal ta' lanqas saġhtejn wara li tieħdu. Medicini oħra li jbaxxu l-aċidu bħal ranitidine jew omeprazole jistgħu jittieħdu fl-istess ħin ma' Triumeq.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar pariri dwar kif tieħu medicini antaċidi li jnaqqsu l-aċidu ma' Triumeq.

Jekk tiehu Triumeq mal-ikel, tista' tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju fl-istess hin ta' Triumeq. **Jekk ma tihux Triumeq mal-ikel**, tihux suppliment jew multivitamina li fiha l-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju fis-6 sigħat qabel tiehu Triumeq, jew ta' lanqas sagħtejn wara li tiehdu.

→Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar pariri dwar kif tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju ma' Triumeq.

Jekk tiehu Triumeq aktar milli suppost

Jekk tiehu iktar pilloli ta' Triumeq milli suppost, **ikkuntattja t-tabib jew spizjar tiegħek għal parir**. Jekk hu possibbli, urihom il-pakkett ta' Triumeq.

Jekk tinsa tiehu Triumeq

Jekk tinsa tiehu xi doża, ħudha malli tiftakar. Izda jekk id-doża li jmiss tkun trid tittiehed f'inqas minn 4 sigħat, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u hu li jmiss fil-hin tas-soltu. Kompli t-trattament bħal qabel.

→ **M'għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Triumeq

Jekk waqaft tiehu Triumeq għal xi raġuni — speċjalment minhabba li taħseb li qed ikollok xi effetti sekondarji, jew minhabba li għandek xi marda oħra:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda tiehdu. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja għandek xi sintomi relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tabib jaħseb li setgħu kienu relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, **ser tiġi avżat biex qatt ma terġa' tiehu Triumeq, jew xi medicina oħra li fiha abacavir jew dolutegravir.** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik il-parir li tista' terġa' tibda tiehu Triumeq, tista' tintalab biex tiehu l-ewwel dozi f'post fejn ikollok aċċess għal kura medika jekk ikollok bżonnha.

4. Effetti sekondarji possibli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tkun qed tiġi ttrattat/a għal HIV, jista' jkun diffiċli biex tagħraf jekk sintomu huwiex effett sekondarju ta' Triumeq jew ta' xi medicina oħra li qed tiehu, jew effett tal-marda tal-HIV stess.

Għalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tiegħek dwar xi tibdil fis-saħħa tiegħek.

Abacavir jista' jikkawża reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika serja), speċjalment f'persuni li għandhom tip partikolari ta' ġene msejjaħ HLA-B*5701. Anke pazjenti li ma għandhom il-ġene HLA-B*5701 xorta jistgħu jiżviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva**, deskritta f'dan il-fuljett fil-panil intitolat 'Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva'. **Huwa importanti li taqra u tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni serja.**

Barra l-effetti sekondarji ta' Triumeq elenkati hawn isfel, kundizzjonijiet oħra jistgħu jiżviluppaw waqt it-terapija kombinata għal HIV.

Huwa importanti li taqra l-informazzjoni taħt l-intestatura 'Effetti sekondarji oħra possibbli ta' terapija kombinata għal HIV'.

Reazzjonijiet ta' Sensittività Eċċessiva

Triumeq fih abacavir u dolutegravir. Dawn iż-żewġ sustanzi attivi t-tnejn jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva deheru b'mod iktar frekwenti f'nies li jieħdu mediċini li fihom abacavir.

Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

Kull min jieħu Triumeq jista' jiżviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk jibqa' jieħu Triumeq.

Għandek iktar ċans li tiżviluppa din ir-reazzjoni jekk għandek il-gene imsejjaħ HLA-B*5701 (imma jista' jkollok reazzjoni anka jekk m'għandekx din il-gene). Jehtieg li tkun ġejt ittestjat għal dan il-gene qabel tkun ingħatajt Triumeq. Jekk taf li għandek dan il-gene, kellem lit-tabib tiegħek.

X'inhuma s-sintomi?

L-iktar sintomi komuni huma:

deni (temperatura għolja) u raxx tal-ġilda.

Sintomi komuni oħrajn huma:

dardir (thossok imqalla), tirremetti, dijarea, uġiġħ addominali (fl-istonku), għeja kbira.

Sintomi oħra jinkludu:

uġiġħ fil-ġogi jew muskoli, nefha fl-għonq, qtuġħ ta' nifs, grizmejn misluhin, sogħla, uġiġħat ta' ras okkażjonali, infjammazzjoni tal-għajn (konguntivite), ulċeri fil-ħalq, pressjoni tad-demem baxxa, tneinin jew tmewwit tal-idejn jew saqajn.

Meta jsehhu dawn ir-reazzjonijiet?

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jibdeu fikwalunkwe żmien waqt it-trattament bi Triumeq, imma huma iktar probabbli waqt l-ewwel 6 ġimgħat tat-trattament.

Ikkuntattja t-tabib tiegħek mill-ewwel:

1 jekk ikollok raxx tal-ġilda, JEW

2 ikollok sintomi minn ta' lanqas 2 mill-gruppi li ġejjin:

- **deni**
- **qtuġħ ta' nifs, grizmejn misluhin jew sogħla**
- **dardir jew remttar, dijarea jew uġiġħ addominali**
- **għeja kbira jew uġiġħ, jew ma thossokx sew.**

It-tabib tiegħek jista' jagħtik il-parir li twaqqaf Triumeq.

Jekk waqaft tieħu Triumeq

Jekk waqaft tieħu Triumeq minhabba reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, **m'għandek QATT TERĠA' tieħu Triumeq, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir.** Jekk tagħmel dan, fi żmien ftit

siġġat il pressjoni tad-demm tiegħek tista' tinżel baxxa b'mod perikoluż, li tista' tirriżulta f'mewt. M'għandek ukoll qatt tiegħu mediċini li fihom dolutegrawir.

Jekk waqfa tiegħu Triumeq għal xi raġuni — speċjalment minhabba li taħseb li qed ikollok xi effetti sekondarji, jew minhabba li għandek xi mard ieħor:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda tiegħu. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja għandek xi sintomi relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tabib jaħseb li setgħu kienu relatati, **ser tiġi avżat biex qatt ma terġa' tiegħu Triumeq, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir.** Tista' wkoll tiġi avżat/a biex qatt ma terġa' tiegħu mediċini oħra li fihom dolutegrawir. Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Okkażjonalment, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva żviluppaw f'nies li jerggħu jibdeu jiegħdu prodotti li fihom abacavir, iżda li kellhom biss sintomu wiehed fuq il-Kard ta' Twissija qabel waqfu jgħdu.

F'każijiet rari hafna, pazjenti li jkunu hađu mediċini li fihom abacavir fil-passat mingħajr ebda sintomu ta' sensitività eċċessiva żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva meta bdew jiegħdu prodotti li fihom abacavir, iżda li ma kellhomx sintomi qabel waqfu jgħdu.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik il-parir li tista' terġa' tibda tiegħu Triumeq, tista' tintalab biex tiegħu l-ewwel doži f'post fejn ikollok aċċess għal kura medika jekk ikollok bżonnha.

Jekk għandek sensitività eċċessiva għal Triumeq, irritorna l-pilloli kollha mhux użati ta' Triumeq għal rimi sikur. Staqsi lit-tabib jew spizjart tiegħek għal parir.

Il-pakkett ta' Triumeq jinkludi **Kard ta' Twissija**, biex tfakkar lilek u lill-istaff mediku dwar ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. **Aqla din il-kard u żommha fuqek dejjem.**

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffetwaw lil **iktar minn 1 minn kull 10 persuni:**

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- thossok imqalla (*dardir*)
- diffikultà ta' rqad (*insomnia*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 10 persuni:**

- reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (*ara 'Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' iktar kmieni f'din is-sezzjoni*)
- telf ta' aptit
- raxx
- ħakk (*prurite*)
- tirremetti
- uġiġħ fl-istonku (*addominali*)
- skumdità fl-istonku (*addominali*)
- zieda fil-piż
- indigestjoni
- gass fl-istonku (*flatulenza*)
- sturdament
- ħolm mhux normali
- ħmar il-lejl

- dipressjoni (sentimenti ta' dwejjaq kbar u indenjità)
- ansjetà
- għeja
- thossok bi nġhas
- deni (*temperature għolja*)
- sogħla
- imnieher irritat jew iqattar
- telf ta' xagħar
- uġiġħ jew skumdità fil-muskoli
- uġiġħ fil-ġogi
- thossok debboli
- thossok ma tiflaħx

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem huma:

- livell elevat ta' enzimi tal-fwied

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 100** persuna:

- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- imġiba u hsbijiet suwiċidali (b'mod partikolari f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)
- attakk ta' paniku

Effetti sekondarji mhux komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem huma:

- tnaqqis fl-ammont ta' ċelloli involuti fit-tagħqid tad-demem (*tromboċetopenja*).
- ammont ta' ċelloli tad-demem ħomor baxx (*anemija*) jew ammont ta' ċelloli tad-demem bojod baxx (*newtrogenja*)
- żieda fiz-zokkor (glukożju) fid-demem
- żieda fit-trigliceridi (tip ta' xaħam) fid-demem

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 1000** persuna:

- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- tkissir tat-tessut tal-muskoli
- insuffiċjenza tal-fwied (sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-għajnejn jew awrina skura ħafna)
- suwiċidju (speċjalment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)

→ **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok kwalunkwe problema ta' saħħa mentali (ara wkoll problemi oħra ta' saħħa mentali aktar 'il fuq).

Effetti sekondarji rari li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem huma:

- żieda fil-bilirubina (test tal-funzjoni tal-fwied) fid-demem tiegħek.
- żieda f'enzima msejha *amilazi*.

Effetti sekondarji rari ħafna

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 10,000** persuna:

- tmewwit, tmemnim (tingiż)
- sensazzjoni ta' dgħjufija fir-riġlejn
- raxx tal-ġilda, li jista' jiffurma infafet u jidher qisu miri zgħar (tikek skuri ċentrali imdawrin b'żona iktar ċara, b'ċirku skur madwar it-tarf) (*eritema multiformi*)

- raxx mifruq b'infafet u ġilda li titqaxxar, partikolarment madwar il-ħalq, imnieħer, ġħajnejn u ġenitali (*sindromu Stevens-Johnson*), a forma aktar severa li tikkawża tqaxxir ta' ġilda f'iktar minn 30% tas-superf'icje tal-ġisem (*nekrozi epidermali tossika*)
- aċidozi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demm).

Effetti sekondarji rari ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm:

- falliment tal-mudullun biex jiffirma ċelloli tad-demm ħomor ġodda (*aplasija taċ-ċelloli ħomor puri*).

Jekk ikollok xi effetti sekondarji

→ **Kellem lit-tabib tiegħek.** Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli mhux elenkati f'dan il-fuljett.

Effetti sekondarji oħra possibbli ta' terapija kombinata għal HIV

Terapija kombinata bħal Triumeq tista' tikkawża kundizzjonijiet oħrajn sabiex jiżviluppaw waqt it-trattament tal-HIV.

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b'infezzjoni HIV avanzata jew AIDS għandhom sistemi immunitarji dgħajfa, u huwa aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Infezzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu "silenzjużi" u ma jinkixfux minn sistema immunitarja dgħajfa qabel jinbeda t-trattament. Wara l-bidu tat-trattament, is-sistema immunitarja ssir iktar b'saħħitha, u tista' tattakka l-infezzjonijiet, li jistgħu jikkawżaw sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Sintomi normalment jinkludu deni, flimkien ma' xi wħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà fit-teħid tan-nifs

F'każijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, tista' tattakka wkoll tessuti tal-ġisem b'saħħtu (*mard awtoimmuni*). Is-sintomi ta' mard awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw ħafna xhur wara li tkun bdejt tieħu mediċina biex titratta l-infezzjoni HIV tiegħek. Sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb rapidu jew irregolari) jew roġħda
- attività eċċessiva (irrekwitezza u moviment eċċessivi)
- dgħjufija tibda fl-idejn u s-saqajn u timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem

Jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew jekk tinduna b'xi sintomi minn t'hawn fuq:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek minnufih.** Tihux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi tal-ġhadam

Xi persuni li jieħdu terapija kombinata għal HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejħa *osteonekrozi*. F'din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-ġhadam imut minnħabba nuqqas ta' forniment ta' demm fl-ġhadam. Persuni għandhom iktar ċans li jkollhom din il-kundizzjoni:

- jekk ilhom jieħdu terapija kombinata għal tul twil ta' żmien
- jekk qed jieħdu wkoll mediċini anti-infjammatorji msejħa kortikosteroidi
- jekk jixorbu alkoħol
- jekk is-sistemi immunitarji tagħhom huma dgħajfa ħafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' osteonekrozi jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- weġġhat u uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, irkoppa jew spalla)
- diffikultà fiċ-ċaqliq.

Jekk tinnota xi haġa minn dawn is-sintomi:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek.**

Effetti fuq il-piż, il-lipidi fid-demem u l-glukożju fid-demem:

Waqt terapija tal-HIV, jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut ma' saħħa u stil ta' ħajja rrestawrat, u xi drabi huwa marbut mal-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek se jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il mediċina.

5. Kif taħzen Triumeq

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet speċjali ta' temperatura biex tinħażen.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Triumeq

- Is-sustanzi attivi huma dolutegravir, abacavir u lamivudine. Kull pillola fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir, 600 mg abacavir (bħala sulfat) u 300 mg lamivudine.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), microcrystalline cellulose, povidone (K29/32), sodium starch glycolate, magnesium stearate, poly(vinyl) alcohol – parzjalment idrolizzat, titanium dioxide, macrogol/PEG, talc, iron oxide black u iron oxide red).
- Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid "fielsa mis-sodium".

Kif jidher Triumeq u l-kontenut tal-pakkett

Triumeq pilloli miksiġin b'rita huma pilloli vjola, bikonvessi, ovali, imnaqqxa bi "572 Tri" fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksiġin b'rita huma pprovduti fi flixxkun li fih 30 pillola.

Il-flixxkun fih dessikant biex inaqqas l-umdità. Ladarba jinfetħ il-flixxkun, żomm id-dessikant fil-flixxkun, tneħħihx.

Pakketi multipli li fihom 90 pilloli miksjin b'rita (3 pakketti ta' 30 pilloli miksjin b'rita) huma wkoll disponibbli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, L-Olanda

Manifattur

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {xahar SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg pilloli li jinxterdu dolutegravir/abacavir/lamivudine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet ordnata għal tifel/tifla fil-kura tiegħek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Triumeq u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Triumeq
3. Kif għandek tiehu Triumeq
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Triumeq
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu pass wara pass

1. X'inhum Triumeq u għalxiex jintuza

Triumeq hija medicina li fiha tliet sustanzi attivi li jintużaw biex jitrattaw infezzjoni tal-HIV: abacavir, lamivudine u dolutegravir. Abacavir u lamivudine jappartjenu għal grupp ta' medicini anti-retrovirali msejhin *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)*, u dolutegravir jappartjeni għal grupp ta' medicini anti-retrovirali msejhin *integrase inhibitors (INIs)*.

Triumeq jintuza biex jitratta **infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficienza umana)** fit-tfal li jiżnu mill-inqas 14-il kg u inqas minn 25 kg.

Qabel ma t-tifel/tifla jingħatalhom Triumeq it-tabib tiegħek ser jagħmel test sabiex jara għandhomx tip ta' gene partikolari msejjaħ HLA-B*5701. Triumeq m'għandux jintuza f'pazjenti li huwa magħruf li għandhom gene HLA-B*5701. Il-pazjenti b'dan il-gene huma f'riskju għoli hafna li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (allergika) jekk jużaw Triumeq (ara 'reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' f'sezzjoni 4).

Triumeq ma jikkurax infezzjoni HIV; huwa jnaqqas l-ammont ta' virus f'gismek, u jzommu f'livell baxx. Huwa jżid ukoll in-numru ta' ċelloli CD4 fid-demem tiegħek. Ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod li huma importanti sabiex jgħinu lil gismek jikkumbatti l-infezzjoni.

Mhux kulhadd jirrispondi għal trattament bi Triumeq bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jissorvelja l-effikaċja tat-trattament tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Triumeq

Tużax Triumeq:

- jekk it-tifel/tifla tiegħek li qiegħed fil-kura tiegħek huwa **allergiku** (*sensittività eċċessiva*) għal dolutegravir, abacavir (jew għal xi medicina oħra li fiha abacavir), jew lamivudine, jew xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
Aqra b'attenzjoni l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fis-Sezzjoni 4.

→ Jekk taħseb li dan japplika għat-tifel/tifla tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

IMPORTANTI — Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Triumeq fi abacavir u dolutegravir. Iż-żewġ sustanzi attivi jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi serji magħrufin bħala reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. It-tifel/tifla li huma fil-kura tiegħek m'għandhom qatt jieħdu abacavir jew prodotti li fihom abacavir jekk għandhom reazzjoni ta' sensittività eċċessiva: din tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

Għandek taqra sew l-informazzjoni kollha taht 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' fil-panil f'Sezzjoni 4.

Il-pakkett ta' Triumeq jinkludi **Kard ta' Twissija**, biex tfakkar lilek u l-istaff mediku dwar sensittività eċċessiva. **Aqla' din il-kard u żommha miegħek f'kull hin.**

Oqgħod attent/a hafna b'Triumeq

Xi nies li jieħdu Triumeq jew kuri kkombinati għal HIV oħrajn huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji minn oħrajn. Jehtieg li tkun konxju ta' riskji addizzjonali:

- jekk it-tifel/tifla li qegħdin fil-kura tiegħek għandhom mard tal-fwied moderat jew sever
- jekk it-tifel/tifla li qegħdin fil-kura tiegħek qatt kellhom **mard tal-fwied**, inkluż epatite B jew (jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, tiqafx tuża Triumeq mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, billi l-epatite tiegħek tista' terġa' toħroġ)
- jekk it-tifel/tifla li qegħdin fil-kura tiegħek għandhom xi problema tal-kliwi
→ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi punt minn dawn japplika għat-tifel/tifla qabel tuża Triumeq.** Jista' jkollhom b'żonn iktar check-ups, inkluż testijiet tad-demem, waqt li qed jieħdu l-medicina. Ara Sezzjoni 4 għal iktar informazzjoni.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ta' Abacavir

Anki pazjenti li ma għandhomx gene msejjaħ HLA-B*5701 xorta jistgħu jiżviluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja).

→ **Aqra sew l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari

Ma jistax jiġi eskluż li abacavir jista' jżid ir-riskju li jkollok avvenimenti kardjovaskulari.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi kardjovaskulari, jekk tpejjep, jew jekk għandek mard ieħor li jista' jżid ir-riskju ta' mard kardjovaskulari bħal pressjoni tad-demem għolja, jew dijabete. Tieqafx tiegħu Triumeq sakemm ma jgħidlekx hekk it-tabib tiegħek.

Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi nies li jieħdu medicini għal infezzjoni HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħrajn, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni
- ugiġh fil-ġogi, ebusija u problemi tal-ġhadam

Jehtieg li tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiegħu Triumeq.

→ **Aqra l-informazzjoni ‘Effetti sekondarji possibbli ohrajn ta’ terapija ta’ kombinazzjoni għal HIV’ f’Sezzjoni 4 ta’ dan il-fuljett.**

Tfal

Din il-medicina mhijiex għal tfal li jiżnu inqas minn 14-il kg peress li d-doża ta’ kull komponent ta’ din il-medicina ma tistax tiġi aġġustata skont il-piż tagħhom.

It-tfal iridu **jzommu kull appuntament ippjanat mat-tabib** (ara Sezzjoni 3, *Kif għandek tagħti triumeq, għal aktar informazzjoni*)

Mediċini oħra u Triumeq

Kellem lit-tabib tiegħek jekk it-tifel/tifla fil-kura tiegħek qed jiehdu,, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċini oħra

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw kif jahdem Triumeq, jew iżidu ċ-ċans li jkollok effetti sekondarji. Triumeq jista’ jaffettwa wkoll kif jahdmu xi mediċini oħra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi medicina *mil-lista li ġejja*:

- metformin, għat-trattament ta’ **dijabete**
- mediċini msejha **antaċidi**, għat-trattament ta’ **indigestjoni u hruq ta’ stonku. Tihux antaċidu** matul is-6 sigħat qabel tiehu Triumeq, jew għal ta’ lanqas sagħtejn wara li tkun hađtu. (*Ara wkoll Sezzjoni 3*).
- supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju. **Jekk tiehu Triumeq mal-ikel**, tista’ tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju fl-istess ħin ta’ Triumeq. **Jekk ma tihux Triumeq mal-ikel, tihux supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju** matul is-6 sigħat qabel tiehu Triumeq, jew għal ta’ lanqas sagħtejn wara li tkun hađtu (ara wkoll Sezzjoni 3).
- emtricitabine, etravirine, efavirenz, nevirapine jew tipranavir/ritonavir, għat-trattament ta’ **infezzjoni HIV**
- mediċini (normalment likwidi) li fihom sorbitol jew alkoħol taz-zokkor ieħor (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittiehdu regolarment
- mediċini ohrajn li fihom other lamivudine, użat għat-trattament ta’ **infezzjoniji HIV** jew **infezzjoni epatite B**
- cladribine, użat għat-trattament ta’ lewkimja ta’ ċelloli ċiljati
- rifampicin, użat għat-trattament ta’ tuberkolożi (TB) u **infezzjonijiet batterjali** ohrajn
- trimethoprim/sulfamethoxazole, antibijotiku għat-trattament ta’ **infezzjonijiet batterjali**
- fenitojin u fenobarbitu, għat-trattament ta’ **epilessija**
- okskarbażepin u karbameżibin, għat-trattament ta’ **epilessija** u **disturb bipolari**
- **St. John’s wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju erbali għat-trattament ta’ **dipressjoni**
- **methadone**, użat bħala **sostitut għall-eroina**. Abacavir iżid ir-rata ta’ kif jitneħħa mill-ġisem il-methadone. Jekk inti qed tiehu methadone, sejjer tiġi ċčekkjat għal xi sintomi ta’ irtirar. Id-doża tiegħek ta’ methadone jista’ jkollha bżonn tinbidel.

→ **Kellem lit-tabib jew spiżjar tiegħek** jekk it-tifel/tifla fil-kura tiegħek qed jiehdu xi hađa minn dawn. It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jaġġusta d-doża tat-tifel/tifel tiegħek jew jissuġġerixxi li t-tifel/tifla jkollhom bżonn check-ups addizzjonali.

Tqala

Pazjenti li huma tqal, jaħsbu li jistgħu jkunu tqal jew qed jippjanaw li jkollhom tarbija:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Triumeq.

It-teħid ta’ Triumeq meta toħroġ tqila jew waqt l-ewwel sitt ġimgħat tat-tqala, jista’ jżid ir-riskju ta’ tip ta’ difett fit-twelid, imsejjaħ difett fit-tubu newrali, bħal spina bifida (sinsla tad-dahar mhux iffurmata tajjeb).

Pazjenti li jistgħu joħorġu tqal waqt li qed jirċievu Triumeq:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** u ddiskuti jekk hemmx bżonn ta' kontraċezzjoni, bħal kondom jew pilloli.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek ser jirrieżamina t-trattament tiegħek. Tiqafx tiehu Triumeq mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek, peress li dan jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf.

Treddiġh

It-treddiġh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider

Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Triumeq jista' jgħaddi wkoll fil-ħalib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Triumeq jista' jisturdik u jkollu effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas allert.

→ **Issuqx jew thaddimx magni** sakemm m'intix ċert/a li s-sens ta' rispons malajr tiegħek ma ġiex affettwat.

Triumeq fih is-sodium.

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif tagħti Triumeq

Dejjem għandek tagħti-din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi d-doża korretta ta' Triumeq għat-tifel/tifla fil-kura tiegħek, skont il-piż tagħhom.

Jekk it-tifel/tifla fil-kura tiegħek jiżnu inqas minn 14-il kg, Triumeq mhuwiex adattat għat-tifel/tifla, peress li mhuwiex magħruf jekk Triumeq huwiex sikur u effettiv. It-tabib tiegħek għandu jordna l-komponenti b'mod separat għat-tifel/tifla.

Triumeq jista' jingħata **mal-ikel jew fuq stonku vojta.**

Il-pilloli li jinxterdu jridu jinxterdu f'ilma tajjeb għax-xorb. Il-pilloli għandhom jinxterdu kompletament qabel jinbelgħu. Togħmodx, taqtax jew tkissirx il-pilloli.

Id-doża ta' Triumeq tat-tifel/tifla tkun trid tiġi aġġustata hekk kif jizdiedu fil-piż.

→ Għalhekk huwa importanti li t-tfal **izommu l-appuntamenti pjanati mat-tabib.**

Triumeq huwa disponibbli bħala pilloli miksijin b'rita jew li jinxterdu. Il-pilloli miksijin b'rita u l-pilloli li jinxterdu mhumiex l-istess. Għalhekk, m'għandekx tbiddel bejn pilloli miksijin b'rita u l-pilloli li jinxterdu mingħajr ma tkellem l-ewwel lit-tabib tiegħek.

Tagħtix antaċidi fis-6 sigħat qabel tagħti Triumeq, jew għal ta' lanqas saġhtejn wara li tagħtih. Medicini oħra li jbaxxu l-aċidu bħal ranitidine jew omeprazole jistgħu jittieħdu fl-istess ħin ma' Triumeq.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar pariri dwar kif tiehu medicini antaċidi li jnaqqsu l-aċidu ma' Triumeq.

Jekk tagħti Triumeq mal-ikel, tista' tagħti supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju fl-istess hin ta' Triumeq. Jekk ma tagħtix Triumeq mal-ikel, tagħtix suppliment jew multivitamina li fiha l-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju fis-6 sigħat qabel tieħu Triumeq, jew ta' lanqas sagħtejn wara li tagħtih.

→Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar pariri dwar kif tieħu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalcju, il-hadid jew il-manjeżju ma' Triumeq.

Jekk tagħti Triumeq aktar milli suppost

Jekk tagħti iktar pilloli li jinxterdu ta' Triumeq milli suppost, **ikkuntattja t-tabib jew spizjar tiegħek għal parir.** Jekk hu possibbli, urihom il-pakkett ta' Triumeq.

Jekk tinsa tagħti Triumeq

Jekk tinsa tagħti xi doża, ħudha malli tiftakar. Izda jekk id-doża li jmiss tkun trid tittiehed f'inqas minn 4 sigħat, aqbez id-doża li tkun insejt tieħu u ħu li jmiss fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tat-tifel/tifla bħal qabel.

→ **M'għandekx tagħti doża doppja** biex tpatti għal doża li tkun insejt tagħti.

Jekk waqaft tagħti Triumeq

Jekk waqaft tagħti Triumeq lit-tifel/tifla għal xi raġuni — speċjalment minħabba li taħseb li qed ikollhom xi effetti sekondarji, jew minħabba li għandhom xi marda oħra:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda tagħtih. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk is-sintomi tat-tifel/tifla humiex relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva. Jekk it-tabib jahseb li setgħu kienu relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, **ser tiġi avżat biex qatt ma terġa' tagħti Triumeq, jew xi medicina oħra li fiha abacavir jew dolutegravir.** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik il-parir li tista' terġa' tibda tagħti Triumeq, tista' tintalab biex tagħti l-ewwel dozi f'post fejn it-tifel/tifla jkollhom access għal kura medika jekk ikollhom bżonnha.

4. Effetti sekondarji possibli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta t-tifel/tifla jkunu qed jiġu ttrattati għal HIV, jista' jkun diffiċli biex tagħraf jekk sintomu huwiex effett sekondarju ta' Triumeq jew ta' xi medicina oħra li qed jieħdu, jew effett tal-marda tal-HIV stess. **Għalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tiegħek dwar xi tibdil fis-saħħa tat-tifel/tifla.**

Abacavir jista' jikkawża reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika serja), speċjalment f'persuni li għandhom tip partikolari ta' gene msejjaħ HLA-B*5701. Anke pazjenti li ma għandhom il-gene HLA-B*5701 xorta jistgħu jiżviluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva**, deskritta f'dan il-fuljett fil-panil intitolat 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva'. **Huwa importanti li taqra u tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni serja.**

Barra l-effetti sekondarji ta' Triumeq elenkati hawn isfel, kundizzjonijiet oħra jistgħu jiżviluppaw waqt it-terapija kombinata għal HIV.

Huwa importanti li taqra l-informazzjoni taħt l-intestatura 'Effetti sekondarji oħra possibli ta' terapija kombinata għal HIV'.

Reazzjonijiet ta' Sensittività Eċċessiva

Triumeq fih abacavir u dolutegravir. Dawn iż-żewġ sustanzi attivi t-tnejn jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva deheru b'mod iktar frekwenti f'nies li jieħdu mediċini li fihom abacavir.

Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

Kull min jieħu Triumeq jista' jiżviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk jibqa' jieħu Triumeq.

It-tifel/tifla għandhom aktar ċans li jiżviluppaw din ir-reazzjoni jekk għandek il-ġene imsejjaħ HLA-B*5701 (imma jista' jkollok reazzjoni anka jekk m'għandekx din il-ġene). It-tifel/tifla fil-kura tiegħek jehtieg li jkunu ttestjati għal dan il-ġene qabel ma Triumeq jiġi ordnat lilhom. Jekk taf li għandhom dan il-ġene, kellem lit-tabib tiegħek.

X'inhuma s-sintomi?

L-iktar sintomi komuni huma:

deni (temperatura għolja) u raxx tal-ġilda.

Sintomi komuni oħrajn huma:

dardir (thossok imqalla), tirremetti, dijarea, uġiġħ addominali (fl-istonku), gheja kbira.

Sintomi oħra jinkludu:

uġiġħ fil-ġogi jew muskoli, nefha fl-għonq, qtuġħ ta' nifs, grizmejn misluhin, sogħla, uġiġħat ta' ras okkażjonali, infjammazzjoni tal-għajn (konguntivite), ulċeri fil-ħalq, pressjoni tad-demmm baxxa, tmennin jew tmewwit tal-idejn jew saqajn.

Meta jseħhu dawn ir-reazzjonijiet?

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jibdeu fikwalunkwe żmien waqt it-trattament bi Triumeq, imma huma iktar probabbli waqt l-ewwel 6 ġimgħat tat-trattament.

Ikkuntattja t-tabib tiegħek mill-ewwel:

1 jekk it-tifel/tifla jkollhom raxx tal-ġilda, JEW

2 jekk it-tifel/tifla jkollhom sintomi minn ta' lanqas 2 mill-gruppi li ġejjin:

- **deni**
- **qtuġħ ta' nifs, grizmejn misluhin jew sogħla**
- **dardir jew remttar, dijarea jew uġiġħ addominali**
- **gheja kbira jew uġiġħ, jew ma thossokx sew.**

It-tabib tiegħek jista' jagħtik il-parir li twaqqaf tagħti Triumeq.

Jekk waqaft tagħti Triumeq

Jekk waqaft tagħti Triumeq lit-tifel/tifla minħabba reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, **m'għandhom QATT JERĠĠHU jieħdu Triumeq, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir.** Jekk

jagħmlu dan, fi żmien ftit sigħat il pressjoni tad-demm tagħhom jista' jinżel baxxa b'mod perikoluż, li jista' jirrizulta f'mewt. M'għandhom ukoll qatt jieħdu mediċini li fihom dolutegravir.

Jekk it-tifel/tifla waqqfu jieħdu Triumeq għal xi raġuni — speċjalment minhabba li taħseb li qed ikollhom xi effetti sekondarji, jew minhabba li għandhom xi mard ieħor:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk it-tifel/tifla għandhom xi sintomi relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tabib jaħseb li setgħu kienu relatati, **ser tiġi avżat biex qatt ma terġa' tagħti Triumeq, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir.** Tista' wkoll tiġi avżat/a biex qatt ma terġa' tagħti mediċini oħra li fihom dolutegravir. Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Okkażjonalment, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva żviluppaw f'nies li jerggħu jibdeu jieħdu prodotti li fihom abacavir, iżda li kellhom biss sintomu wiehed fuq il-Kard ta' Twissija qabel waqfu jidduh.

F'każijiet rari hafna, pazjenti li jkunu hađu mediċini li fihom abacavir fil-passat mingħajr ebda sintomu ta' sensitività eċċessiva żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva meta bdew jieħdu prodotti li fihom abacavir, iżda li ma kellhomx sintomi qabel waqfu jidduh.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik il-parir li tista' terġa' tibda tagħti Triumeq, tista' tintalab biex tagħti l-ewwel dożi f'post fejn it-tifel/tifla jkollhom aċċess għal kura medika jekk ikollhom bżonnha.

Jekk it-tifel/tifla għandhom sensitività eċċessiva għal Triumeq, irritorna l-pilloli kollha mhux użati ta' Triumeq għal rimi sikur. Staqsi lit-tabib jew spiżjart tiegħek għal parir.

Il-pakkett ta' Triumeq jinkludi **Kard ta' Twissija**, biex tfakkar lilek u lill-istaff mediku dwar ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. **Aqla din il-kard u żommha fuqek dejjem.**

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffetwaw lil **iktar minn 1 minn kull 10 persuni:**

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- thossok imqalla (*dardir*)
- diffikultà ta' rqad (*insomnia*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 10 persuni:**

- reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (*ara 'Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' iktar kmieni f'din is-sezzjoni*)
- telf ta' aptit
- raxx
- ħakk (*prurite*)
- tirremetti
- uġiġħ fl-istonku (*addominali*)
- skumdità fl-istonku (*addominali*)
- zieda fil-piż
- indigestjoni
- gass fl-istonku (*flatulenza*)
- sturdament
- ħolm mhux normali
- ħmar il-lejl

- dipressjoni (sentimenti ta' dwejjaq kbar u indenjità)
- ansjetà
- għeja
- thossok bi nġhas
- deni (*temperature għolja*)
- sogħla
- imnieher irritat jew iqattar
- telf ta' xagħar
- uġiġħ jew skumdità fil-muskoli
- uġiġħ fil-ġogi
- thossok debboli
- thossok ma tiflaħx

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem huma:

- livell elevat ta' enzimi tal-fwied

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 100** persuna:

- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- imġiba u ħsbijiet suwiċidali (b'mod partikolari f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)
- attakk ta' paniku

Effetti sekondarji mhux komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem huma:

- tnaqqis fl-ammont ta' ċelloli involuti fit-tagħqid tad-demem (*tromboċetopenja*).
- ammont ta' ċelloli tad-demem ħomor baxx (*anemija*) jew ammont ta' ċelloli tad-demem bojod baxx (*newtrogenja*)
- żieda fiz-zokkor (glukożju) fid-demem
- żieda fit-trigliceridi (tip ta' xaħam) fid-demem

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 1000** persuna:

- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- tkissir tat-tessut tal-muskoli
- insuffiċjenza tal-fwied (sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-għajnejn jew awrina skura ħafna)
- suwiċidju (speċjalment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)

→ **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok kwalunkwe problema ta' saħħa mentali (ara wkoll problemi oħra ta' saħħa mentali aktar 'il fuq).

Effetti sekondarji rari li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem huma:

- żieda fil-bilirubina (test tal-funzjoni tal-fwied) fid-demem tiegħek.
- żieda f'enzima msejja *amilazi*.

Effetti sekondarji rari ħafna

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 10,000** persuna:

- tmewwit, tmemnim (tingiż)
- sensazzjoni ta' dgħjufija fir-riġlejn
- raxx tal-ġilda, li jista' jiffurma infafet u jidher qisu miri zgħar (tikek skuri ċentrali imdawrin b'żona iktar ċara, b'ċirku skur madwar it-tarf) (*eritema multiformi*)

- raxx mifruq b'infafet u ġilda li titqaxxar, partikolarment madwar il-ħalq, imnieħer, għajnejn u ġenitali (*sindromu Stevens-Johnson*), a forma aktar severa li tikkawża tqaxxir ta' ġilda f'iktar minn 30% tas-superfiċje tal-ġisem (*nekrozi epidermali tossika*)
- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demm).

Effetti sekondarji rari ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm:

- falliment tal-mudullun biex jiffirma ċelloli tad-demm ħomor godda (*aplasija taċ-ċelloli ħomor puri*).

Jekk it-tifel/tifla fil-kura tiegħek ikollhom kwalunkwe effett sekondarju

→ **Kellem lit-tabib tiegħek.** Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli mhux elenkati f'dan il-fuljett.

Effetti sekondarji oħra possibbli ta' terapija kombinata għal HIV

Terapija kombinata bħal Triumeq tista' tikkawża kundizzjonijiet oħrajn sabiex jiżviluppaw waqt it-trattament tal-HIV.

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b'infezzjoni HIV avanzata jew AIDS għandhom sistemi immunitarji dgħajfa, u huwa aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Infezzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu "silenzjużi" u ma jinkixfux minn sistema immunitarja dgħajfa qabel jinbeda t-trattament. Wara l-bidu tat-trattament, is-sistema immunitarja ssir iktar b'saħħitha, u tista' tattakka l-infezzjonijiet, li jistgħu jikkawżaw sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Sintomi normalment jinkludu deni, flimkien ma' xi wħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà fit-teħid tan-nifs

F'każijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, tista' tattakka wkoll tessuti tal-ġisem b'saħħtu (*mard awtoimmuni*). Is-sintomi ta' mard awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw ħafna xhur wara li tkun bdejt tieħu medicina biex titratta l-infezzjoni HIV tiegħek. Sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb rapidu jew irregolari) jew roġħda
- attività eċċessiva (irrekwitezza u moviment eċċessivi)
- dgħjufija tibda fl-idejn u s-saqajn u timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem

Jekk it-tifel/tifla jkollhom xi sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew jekk tinduna b'xi sintomi minn t'hawn fuq:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek minnufih.** Tagħtix mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi tal-ghadam

Xi persuni li jieħdu terapija kombinata għal HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejħa *osteonekrozi*. F'din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-ghadam imut minnħabba nuqqas ta' forniment ta' demm fl-ghadam. Persuni għandhom iktar ċans li jkollhom din il-kundizzjoni:

- jekk ilhom jieħdu terapija kombinata għal tul twil ta' żmien
- jekk qed jieħdu wkoll mediċini anti-infjammatorji msejħa kortikosteroidi
- jekk jixorbu alkohol
- jekk is-sistemi immunitarji tagħhom huma dgħajfa ħafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' osteonekrozi jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- weġġhat u uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, irkoppa jew spalla)
- diffikultà fiċ-ċaqliq.

Jekk tinnota xi haġa minn dawn is-sintomi:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek.**

Effetti fuq il-piż, il-lipidi fid-demmm u l-glukożju fid-demmm:

Waqt terapija tal-HIV, jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmm. Dan huwa parzjalment marbut ma' saħħa u stil ta' ħajja rrestawrat, u xi drabi huwa marbut mal-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek se jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew spiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il mediċina.

5. Kif taħzen Triumeq

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant. Tiblax id-dessikant.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet speċjali ta' temperatura biex tinħażen.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Triumeq

- Is-sustanzi attivi huma dolutegravir, abacavir u lamivudine. Kull pillola fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 5 mg dolutegravir, 60 mg abacavir (bħala sulfat) u 30 mg lamivudine.
- Is-sustanzi l-oħra huma acesulfame potassium, crospovidone, mannitol (E421), microcrystalline cellulose, povidone, silicified microcrystalline cellulose (cellulose, microcrystalline; silica, colloidal anhydrous), sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, strawberry cream flavour, sucralose, polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, macrogol, talc, titanium dioxide (E171) and iron oxide yellow (E172).
- Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola li tinxtered, jiġifieri tista' tgħid "ħielsa mis-sodium".

Kif jidher Triumeq u l-kontenut tal-pakkett

Triumeq pilloli li jinxterdu huma pilloli sofor, bikonvessi, f'forma ta' kapsula, imnaqqxa bi "SV WTU" fuq naħa waħda.

Il-pilloli li jinxterdu huma pprovduti fi fliexken li fihom 90 pillola.

Il-flixxkun fih dessikant biex inaqqas l-umdità. Ladarba jinfetaħ il-flixxkun, żomm id-dessikant fil-flixxkun, tneħħihx.

Tazza għad-dożagġ tiġi fornuta mal-pakkett

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСМИТКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viiivhealthcare.com

Polska

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01

Infomed@viivhealthcare.com

viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 385 1 6051 999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

repcia.sk@gsk.com

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 9212611

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzzjonijiet pass wara pass

Aqra l-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel ma tagħti doża ta' mediċina.
Segwi l-passi, bl-użu ta' ilma nadif li huwa tajjeb għax-xorb biex tipprepara u tagħti doża lil tifel/tifla.

Informazzjoni importanti

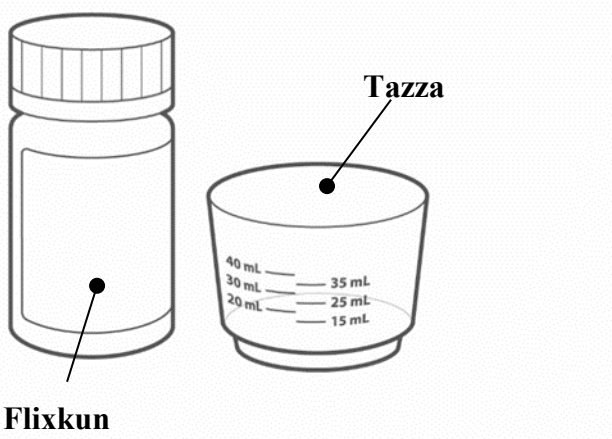
Dejjem aġti din il-mediċina eżatt kif jgħidlek min qed jipprovdule il-kura tas-saħħa. Kellem lil min qed jipprovdule il-kura tas-saħħa jekk m'intix ċert/a.

Togħmodx, taqtax jew tkissirx il-pilloli..

Jekk tinsa tagħti doża ta' mediċina, aġtiha eżatt kif tiftakar. Imma jekk id-doża li tmiss hija fi żmien 4 sigħat, aqbeż id-doża li tlift u hu li jmiss fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel. Tagħtix 2 dozi fl-istess hin jew tagħti iżjed milli ordnalek min qed jipprovdule il-kura tas-saħħa.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ma jiehdurx jew ma jistgħux jiehdu d-doża shiħa, ċempel lil min qed jipprovdule il-kura tas-saħħa.

Jekk tagħti wisq mediċina, fittex għajna medika t'emergenza minnufih.



Il-pakkett tieghek fih:

- Flixkun li fih 90 pillola.
- Tazza għad-dożaġġ.

Se jkollok bżonn ukoll:

- Ilma nadif tajjeb għax-xorb.

Tibda tlesti

1. Itfa' l-ilma

Gwida għall-Volum tal-Ilma Water

Numru ta' pilloli	Volum ta' ilma
5	20 mL
6	20 mL

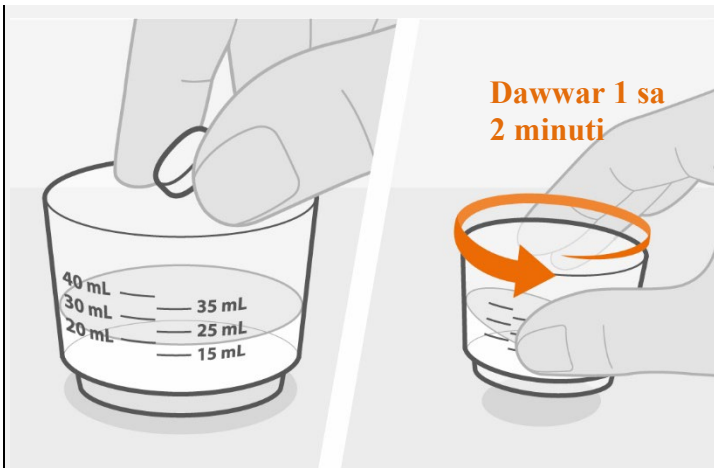


- Itfa' ilma nadif tajjeb għax-xorb fit-tazza.
Il-Gwida għall-Volum tal-Ilma hawn fuq turi l-ammont ta' ilma li hemm bżonn għad-doża ordnata.

Uża biss ilma tajjeb għax-xorb.

- Tużax kwalunkwe xorb jew ikel ieħor biex tipprepara d-doża

2. Ipprepara l-mediċina



- Żid in-numru ordnat ta' pillola(i) mal-ilma.
- Dawwar bil-mod it-tazza għal 1 sa 2 minuti sabiex il-pillola(i) tinxtered. Il-mediċina se ssir opaka. Oqghod attent/a li ma xxerrid xi ftit mill-mediċina.
- Iċċekkja li l-mediċina hija lesta. Jekk ikun hemm xi ċapep tal-pillola, dawwar it-tazza sakemm imorru.

Jekk ixxerred xi mediċina, naddaf it-tixrid.

Armi l-bqija tal-mediċina ppreparata u aghmel doża ġdida.

Trid taghti d-doża tal-mediċina fi żmien 30 minuta minn meta ppreparajt id-doża. Jekk ikunu għaddew aktar minn 30 minuta, ahsel u armi bl-ilma d-doża kollha fit-tazza u pprepara doża ġdida ta' mediċina.

L-ghoti tal-mediċina

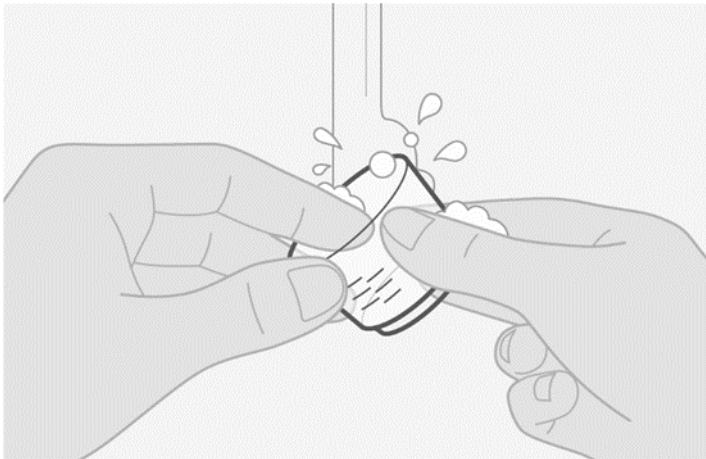
3. Aghti l-mediċina



- Kun ċert/a li t-tifel/tifla huma bil-wieqfa. Agħti l-mediċina ppreparata kollha lit-tifel/tifla.
- Żid 15 mL oħra jew inqas ta' ilma tajjeb għax-xorb got-tazza, dawwar u agħtiha kollha lit-tifel/tifla.
- **Irrepeti jekk tibqa' xi mediċina sabiex taċċerta ruhek li t-tifel/tifla jkunu hađu d-doża shiha.**

Tindif

4. Naddaf l-oġġetti użati għad-doża



- Aħsel it-tazza bl-ilma.
- It-tazza trid tkun nadifa qabel ma tipprepara d-doża li jmiss.

Informazzjoni dwar hażna

Żomm il-pilloli fil-flixxkun. Żomm il-flixxkun magħluq sew.

Il-flixxkun fih reċipjent b'dessikant li jgħin biex iżomm il-pilloli xotti. **Tikolx** id-dessikant. **Tneħħix** id-dessikant.

Żomm il-mediċini kollha fejn ma jintlahqux mit-tfal.

Informazzjoni dwar rimi

Meta l-pilloli fil-flixxkun ikunu meħuda kollha jew m'hemmx bżonnhom aktar, armi l-flixxkun u t-tazza.. Armihom skont il-linji gwida lokali għall-iskart domestiku.

Se tingħata tazza ġdida fil-pakkett li jmiss tiegħek.

Anness IV

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet)
għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal dolutegravir, dolutegravir / abacavir / lamivudine, dolutegravir / lamivudine, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar avvenimenti kardjovaskulari mil-letteratura fir-rigward ta' abacavir, li jinkludu mekkaniżmu t'azzjoni plawsibbli, il-PRAC jikkunsidra li t-twissijiet u l-prekawżjonijiet għall-użu ta' prodotti li fihom abacavir iridu jiġu riveduti sabiex jirriflettu b'mod adegwat il-livell ta' informazzjoni disponibbli bhalissa dwar avvenimenti kardjovaskulari u skont il-linji gwida terapewtiċi kurrenti, fl-informazzjoni tal-prodott għandha tiġi inkluża wkoll rakkomandazzjoni li tiskoraġġixxi l-użu ta' prodotti li fihom abacavir f'pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti li fihom abacavir bħal fil-każ ta' Triumeq (dolutegravir / abacavir / lamivudine) għandha tiġi emendata biex tirrifletti dan.

Wara li ġiet evalwata r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-PRAC dwar il-konklużjonijiet u r-raġunijiet iġenerali għar-rakkomandazzjoni .

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal dolutegravir, dolutegravir / abacavir / lamivudine, dolutegravir / lamivudine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom dolutegravir / abacavir / lamivudine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' Triumeq għandhom ikunu varjati.