

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lilla, bikonvekse, filmdrasjerte, ovale tabletter, ca. 22 x 11 mm, preget med "572 Tr1" på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Triumeq er indisert til behandling av voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg, som er infisert med humant immunsviktvirus (hiv) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før oppstart av behandling med abakavir-holdige legemidler, bør screening for bærere av HLA-B*5701-allelet foretas på enhver hiv-smittet pasient, uavhengig av etnisk opphav (se pkt. 4.4). Abakavir bør ikke brukes hos pasienter som er kjente bærere av HLA-B*5701-allelet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør forskrives av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Voksne, ungdom og barn (som veier minst 25 kg)

Anbefalt dose Triumeq til voksne, ungdom og barn er 1 tablett daglig.

Siden tablettene har fast dosesammensetning, skal Triumeq filmdrasjerte tabletter ikke gis til voksne, ungdom eller barn som veier under 25 kg, siden dosereduksjon ikke kan foretas. Triumeq dispergerbare tabletter skal administreres til barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg.

Separate legemidler av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er tilgjengelige i tilfeller hvor seponering eller dosejustering av ett av virkestoffene er indisert. I slike tilfeller må legen konsultere den enkelte produktinformasjonen for disse legemidlene.

En separat dose med dolutegravir (filmdrasjerte tabletter eller dispergerbare tabletter) er tilgjengelig der en dosejustering er indisert grunnet legemiddelinteraksjoner (f.eks. rifampicin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt, etravirin (uten boostrede proteasehemmere), efavirenz, nevirapin, eller tipranavir/ritonavir (se pkt. 4.4 og 4.5).

Dispergerbare tabletter

Triumeq er tilgjengelig som dispergerbare tabletter for pasienter som veier fra minst 14 kg til under 25 kg. Biotilgjengeligheten til dolutegravir fra filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter er ikke sammenlignbar; de kan derfor ikke uten videre byttes med hverandre (se pkt. 5.2).

Glemte doser

Hvis pasienten glemmer en dose med Triumeq, bør pasienten ta den så raskt som mulig, med mindre den neste dosen skal tas innen 4 timer. Hvis neste dose skal tas innen 4 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen men bare fortsette i henhold til den vanlige doseringsplanen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrensede data tilgjengelig på bruk av dolutegravir, abakavir og lamivudin hos pasienter som er 65 år og eldre. Det er ingenting som tilsier at eldre pasienter behøver en annen dose enn yngre voksne pasienter (se pkt. 5.2). Spesiell forsiktighet tilrådes i denne aldersgruppen på grunn av aldersrelaterte endringer, som nedsatt nyrefunksjon og endring i hematologiske parametre.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke anbefalt å bruke Triumeq hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Lamivudineksponeringen er imidlertid betydelig høyere hos pasienter med en kreatininclearance < 50 ml/min (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren. Ingen kliniske data er tilgjengelige for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, derfor er bruk av Triumeq ikke anbefalt med mindre det vurderes som nødvendig. Hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6) er tett oppfølging påkrevd, inkludert overvåking av plasmanivået av abakavir om mulig (se pkt 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Triumeq hos barn som veier mindre enn 14 kg, har enda ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Triumeq kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med legemidler med smale terapeutiske vindu, som er substrater for organisk kationtransportør (OCT) 2, inkludert men ikke begrenset til fampridin (også kjent som dalfampridin; se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8)

Både abakavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8) med visse fellestrekk, som feber og/eller utslett med andre symptomer som indikerer involvering av flere organer. Klinisk er det ikke mulig å fastslå hvorvidt en overfølsomhetsreaksjon overfor Triumeq er forårsaket av abakavir eller dolutegravir. Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hyppigere ved bruk av abakavir, hvor av noen har vært livstruende og i sjeldne tilfeller fatale, når de ikke har blitt hensiktsmessig behandlet. Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er høy hos pasienter som tester positivt for HLA-B*5701-allelet, men også pasienter som ikke bærer dette allelet, har utviklet overfølsomhetsreaksjoner.

Derfor skal følgende alltid overholdes:

- HLA-B*5701 status skal alltid avklares før behandlingen starter.
- Behandling med Triumeq skal aldri startes hos pasienter med en positiv HLA-B*5701-status, eller hos pasienter med en negativ HLA-B*5701-status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir under et tidligere behandlingsregime som inneholdt abakavir.
- Dersom det mistenkes at pasienten har en overfølsomhetsreaksjon, **må Triumeq seponeres umiddelbart**, selv ved fravær av HLA-B*5701-allelet. Forsinket avbrudd i behandling med Triumeq etter utbrudd av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende reaksjon. Klinisk status, deriblant leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåkes.
- Etter at behandlingen med Triumeq er seponert på grunn av mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, **må behandling med Triumeq eller andre legemidler som inneholder abakavir eller dolutegravir, aldri gjenopptas.**
- Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir kan gjenopptagelse av behandling med legemidler som inneholder abakavir, medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død.
- For å unngå at pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon, starter igjen med abakavir og dolutegravir, bør de bes om å kaste sine resterende Triumeq tabletter.

Klinisk beskrivelse av overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med dolutegravir i kliniske studier, og var karakterisert ved utslett, konstitusjonelle funn og noen ganger nedsatt organfunksjon, deriblant alvorlige leverreaksjoner.

Overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir er godt karakterisert i kliniske studier og oppfølging etter markedsføring. Symptomene oppstod vanligvis i løpet av de første seks ukene (median tid til de oppstod var 11 dager) etter påbegynt behandling med abakavir, **selv om disse reaksjonene kan oppstå når som helst under behandlingen.**

Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner på abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre tegn og symptomer som er observert som en del av en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, er beskrevet nærmere under pkt. 4.8 (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger), deriblant luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer. Det er verdt å merke seg at slike symptomer **kan føre til at overfølsomhetsreaksjoner feilaktig diagnostiseres som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt.** Symptomene som er relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen, forverres med fortsatt behandling og **kan bli livstruende.** Disse symptomene forsvinner vanligvis etter seponering av abakavir.

Livstruende reaksjoner har oppstått raskt (innen timer), om enn sjeldent, etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde seponert behandlingen av andre grunner enn symptomer på overfølsomhet (se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). For slike pasienter må gjenopptak av behandling med abakavir utføres et sted hvor medisinsk assistanse er lett tilgjengelig.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og økte lipid- og glukoseverdier i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan delvis være knyttet til sykdomskontroll og livsstil. For lipider og vekt er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt. For monitorering av lipider og glukose i blodet henvises det til etablerte retningslinjer for hivbehandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Leversykdom

Sikkerhet og effekt av Triumeq er ikke fastslått hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Triumeq anbefales ikke brukt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med preeksisterende nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av abnormal leverfunksjon ved antiretroviral kombinasjonsbehandling, og må overvåkes etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold i eller seponering av behandlingen.

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C

Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og som får antiretroviral kombinasjonsbehandling, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, henvises det også til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Triumeq inneholder lamivudin, som er aktivt mot hepatitt B. Abakavir og dolutegravir mangler slik aktivitet. Behandling med kun lamivudin anses vanligvis ikke som tilstrekkelig behandling av hepatitt B, siden risikoen for utvikling av hepatitt B-resistens er høy. Dersom Triumeq blir brukt hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B, er vanligvis ytterligere antiviral behandling nødvendig. Det henvises til behandlingsretningslinjene.

Dersom Triumeq seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B-virus, anbefales det regelmessig måling av både leverfunksjon og markører for HBV-replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener, som kan medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte referert til som PCP). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt, og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Økninger i leververdier forenlig med immunt reaktiveringssyndrom ble observert hos noen pasienter med samtidig infeksjon med både hepatitt B og/eller C ved oppstart av dolutegravirbehandlingen. Overvåkning av leververdiene er anbefalt hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C. (Se 'Pasienter med kronisk hepatitt B eller C' tidligere under dette punktet, samt under pkt. 4.8).

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering in utero

Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller post-natalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøyropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente, er for tiden ukjent. Disse funnene bør vurderes for hvert barn som eksponeres *in utero* for nukleosid- og nukleotidanaloger, som presenteres med alvorlige kliniske funn av ukjent etiologi, særlig nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Kardiovaskulære hendelser

Selv om de tilgjengelige data fra kliniske og observasjonelle studier med abakavir viser inkonsistente resultater, antyder flere studier en økt risiko for kardiovaskulære hendelser (spesielt myokardinfarkt) hos pasienter som behandles med abakavir. Når Triumeq forskrives bør derfor nødvendige forholdsregler tas for å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). I tillegg bør det vurderes alternative behandlingsmuligheter til regimet som inneholder abakavir ved behandling av pasienter med høy kardiovaskulær risiko.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert bruk av kortikosteroider, bisfosfonater, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon, høy kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasientene bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever verk og smerter i ledd, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Opportunistiske infeksjoner

Pasientene bør informeres om at Triumeq eller annen antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infeksjon og at de fremdeles kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. Pasientene bør derfor følges nøye av leger med erfaring i behandling av disse hiv-relaterte sykdommene.

Administrering hos individer med moderat nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med en kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min som mottar Triumeq kan oppleve en 1,6–3,3 ganger høyere lamivudineksponering (AUC) enn pasienter med en kreatininclearance \geq 50 ml/min. Det er ingen sikkerhetsdata fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier som sammenligner Triumeq til de individuelle komponentene hos pasienter med en kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min som mottok dosejustert lamivudin. I de originale lamivudin registreringsstudiene i kombinasjon med zidovudin var høyere lamivudineksponering assosiert med høyere forekomst av hematologiske toksisiteter (nøyropeni og anemi), selv om seponeringer på grunn av nøyropeni eller anemi forekom hos < 1 % av individene. Andre bivirkninger relatert til lamivudin (som gastrointestinale og leversykdommer) kan forekomme.

Pasienter med en vedvarende kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min som mottar Triumeq bør monitoreres for bivirkninger relatert til lamivudin, særlig hematologiske toksisiteter. Dersom ny eller forverret nøyropeni eller anemi utvikles, er en dosejustering av lamivudin, i henhold til forskrivningsinformasjon for lamivudin, indisert; noe som ikke kan oppnås med Triumeq. Triumeq bør seponeres og de individuelle komponentene benyttes for å sette opp behandlingsregimet.

Legemiddelresistens

Bruk av Triumeq er ikke anbefalt for pasienter med resistens overfor integrasehemmere. Dette er fordi den anbefalte dosen med dolutegravir er 50 mg to ganger daglig for voksne pasienter med resistens overfor integrasehemmere, og det er utilstrekkelige data til å kunne anbefale en dose med dolutegravir hos ungdom, barn og spedbarn med resistens mot integrasehemmere.

Legemiddelinteraksjoner

Den anbefalte dosen av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når den gis samtidig med rifampicin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt, etravirin (uten boostrede proteasehemmere), efavirenz, nevirapin, eller tipranavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Triumeq bør ikke administreres samtidig med antacida som inneholder flerverdige kationer. Det anbefales å administrere Triumeq 2 timer før eller 6 timer etter disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Når de tas med mat, kan Triumeq og kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium tas samtidig. Dersom Triumeq tas i fastende tilstand, anbefales det å ta kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium enten 2 timer etter eller 6 timer før Triumeq (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øker metforminkonsentrasjonen. En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll (se pkt. 4.5). Metformin utskilles renalt og det er derfor viktig med oppfølging av nyrefunksjonen ved samtidig behandling med dolutegravir. Det er mulig at denne kombinasjonen kan øke risikoen for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (stage 3a kreatininclearance [CrCl] 45–59 ml/min) og forsiktighet anbefales. Reduksjon av metformindosen bør i høy grad vurderes.

Kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Triumeq skal ikke tas samtidig med andre legemidler som inneholder dolutegravir, abakavir, lamivudin eller emtricitabin, med unntak av når en dosejustering av dolutegravir er indisert på grunn av legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Triumeq inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Triumeq inneholder dolutegravir, abakavir og lamivudin, og alle interaksjoner som er identifisert for hvert enkelt av disse midlene, er derfor relevante for Triumeq. Det er ikke forventet noen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mellom dolutegravir, abakavir og lamivudin.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til dolutegravir, abakavir og lamivudin

Dolutegravir elimineres hovedsakelig gjennom metabolisme via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) og brystkreft-resistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av Triumeq og andre legemidler som hemmer UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 og/eller P-gp, kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Legemidler som induserer disse enzymene eller transportproteinene, kan redusere plasmakonsentrasjonen av dolutegravir og redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir (se tabell 1).

Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse syrehemmende legemidler (antacida) (se tabell 1).

Abakavir blir metabolisert av UGT(UGT2B7) og alkoholdehydrogenase. Samtidig administrering av induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin og fenytoin) eller hemmere (f.eks. valproinsyre) av UGT-enzymene eller forbindelser som elimineres via alkohol-dehydrogenase, kan endre eksponeringen for abakavir.

Lamivudin elimineres via nyrene. Aktiv renal utskillelse av lamivudin via urinen blir mediert av OCT2 og multidrug og toksinekstrusjonstransportører (MATE1 og MATE2-K). Trimetoprim (en hemmer av disse legemiddeltransportørene) har blitt vist å øke plasmakonsentrasjonen av lamivudin, men den resulterende økningen var ikke klinisk signifikant (se tabell 1). Dolutegravir er en OCT2- og MATE1-hemmer. Basert på en kryss- studie-analyse er imidlertid lamivudin-konsentrasjonen den samme med eller uten samtidig administrering av dolutegravir, og dette indikerer at dolutegravir ikke har noen effekt på eksponeringen for lamivudin *in vivo*. Lamivudin er også et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OCT1. Siden hepatisk eliminering spiller en liten rolle i clearance av lamivudin, er det lite sannsynlig at legemiddelinteraksjoner grunnet hemming av OCT1 har klinisk signifikans.

Selv om abakavir og lamivudin er substrater av BCRP og P-gp *in vitro*, er det på bakgrunn av den høye absolutte biotilgjengeligheten av abakavir og lamivudin (se pkt. 5.2) lite sannsynlig at hemmere av disse efflukstransportørene resulterer i en klinisk relevant endring av konsentrasjoner av abakavir eller lamivudin.

Effekten av dolutegravir, abakavir og lamivudin på farmakokinetikken til andre legemidler

In vivo hadde dolutegravir ingen innvirkning på midazolam, en CYP3A4-probe. Basert på *in vivo* og/eller *in vitro* data er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for noen sentrale enzymer eller transportproteiner som CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (se pkt. 5.2 for mer informasjon).

In vitro hemmer dolutegravir de renale transportørene OCT2 og MATE1. *In vivo* ble 10–14 % reduksjon i kreatininclearance (utskilt fraksjon er avhengig av OCT2 og MATE1 transport) observert hos pasienter. *In vivo* kan dolutegravir øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles ved hjelp av OCT2 og/eller MATE1 (f.eks. fampridin (også kjent som dalfampridin), metformin) (se tabell 1).

In vitro hemmer dolutegravir de renale opptakstransportørene, organiske aniontransportører (OAT)1 og OAT3. Basert på den manglende effekten på farmakokinetikken til OAT-substratet tenofovir *in vivo*, er *in vivo* hemming av OAT1 usannsynlig. Hemming av OAT3 har ikke blitt undersøkt *in vivo*. Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler med OAT3-avhengig utskillelse.

In vitro viste abakavir potensiale til å hemme CYP1A1 og begrenset potensiale til å hemme metabolisme mediert av CYP3A4. Abakavir var en hemmer av MATE1; de kliniske implikasjonene er ukjent.

In vitro var lamivudin en hemmer av OCT1 og OCT2. De kliniske implikasjonene er ukjent.

Fastslåtte og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 1.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom dolutegravir, abakavir, lamivudin og samtidig administrerte legemidler er listet opp i tabell 1 (økning er vist som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”, areal under plasmakonsentrasjon/tid-kurven som “AUC”, observert maksimalkonsentrasjon som “C_{max}”, konsentrasjon på slutten av doseringsintervallet som «C_τ»). Tabellen skal ikke anses som komplett og skal kun betraktes som representativ for de studerte klassene.

Tabell 1: Legemiddelinteraksjoner

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Antiretrovirale legemidler		
<i>Ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmere</i>		
Etravirin uten boostret proteasehemmer/dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Etravirin uten boostret proteasehemmer reduserte plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig for pasienter som tar etravirin uten boostret proteasehemmer. Ettersom Triumeq er en fast dose tablett, bør en 50 mg tablett av dolutegravir administreres i tillegg omtrent 12 timer etter Triumeq så lenge etravirine uten boostret proteasehemmer administreres samtidig (et separat legemiddel av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Lopinavir/ritonavir + etravirin/dolutegravir	Dolutegravir↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Darunavir/ritonavir + etravirin/dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (tidligere kontroller) (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med efavirenz. Ettersom Triumeq er en kombinasjonstablett, bør en 50 mg tablett av dolutegravir administreres i tillegg omtrent 12 timer etter Triumeq så lenge efavirenz administreres samtidig (et separat legemiddel av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, på grunn av induksjon er det forventet en tilsvarende reduksjon i eksponering som observert med efavirenz)	På grunn av enzyminduksjon kan samtidig administrering med nevirapin redusere plasmakonsentrasjonen av dolutegravir, og dette er ikke undersøkt. Effekten av nevirapin på dolutegravir-eksponeringen er

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
		sannsynligvis tilsvarende eller mindre enn for efavirenz. Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med nevirapin. Ettersom Triumeq er en kombinasjonstablett, bør en 50 mg tablett av dolutegravir administreres i tillegg omtrent 12 timer etter Triumeq så lenge nevirapin administreres samtidig (et separat legemiddel av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>Nukleoside reverstranskriptase-hemmere (NRTI-er)</i>		
Tenofovir Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔ Interaksjon ikke undersøkt	Ingen dosejustering er nødvendig når Triumeq blir kombinert med nukleoside reverstranskriptase-hemmere. Triumeq anbefales ikke brukt i kombinasjon med emtricitabinholdige legemidler, siden både lamivudin (i Triumeq) og emtricitabin er cytidin- analoger (dvs. en risiko for intracellulære interaksjoner (se pkt. 4.4))
<i>Proteasehemmere</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (tidligere kontroller) (hemming av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.
Atazanavir+ ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 %	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med tipranavir/ritonavir. Ettersom Triumeq er en kombinasjonstablett,

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
	Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	bør en 50 mg tablett av dolutegravir administreres i tillegg omtrent 12 timer etter Triumeq så lenge tipranavir/ritonavir administreres samtidig (et separat legemiddel av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 %	Fosamprenavir/ritonavir reduserer dolutegravir-konsentrasjonen, men
	C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	basert på begrensede data ga det ikke redusert effekt i fase III-studier. Ingen dosejustering er nødvendig.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Dosejustering er ikke nødvendig.
Lopinavir+ritonavir/abakavir	Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abakavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre antivirale legemidler		
Daklatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir forårsaket ingen klinisk relevant endring i plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Dolutegravir forårsaket ingen endring i plasmakonsentrasjonen av daklatasvir. Ingen dosejustering er nødvendig.
Antiinfektiva		
Trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt	Dosejustering av Triumeq er ikke nødvendig, såfremt ikke pasienten har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).
Trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg én gang daglig i 5 dager/300 mg enkeltdose)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔	

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
	Sulfametoksazol: AUC ↔ (hemming av organisk kationtransportør)	
Antimykobakterielle legemidler		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Dosen av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med rifampicin. Ettersom Triumeq er en kombinasjonstablett, bør en 50 mg tablett av dolutegravir administreres i tillegg omtrent 12 timer etter Triumeq så lenge rifampicin administreres samtidig (et separat legemiddel av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Dosejustering er ikke nødvendig.
Antiepileptika		
Karbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med karbamazepin. Ettersom Triumeq er en kombinasjonstablett, bør en 50 mg tablett av dolutegravir administreres i tillegg omtrent 12 timer etter Triumeq så lenge karbamazepin administreres samtidig (et separat legemiddel av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoin/dolutegravir Okskarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir↓ (Ikke undersøkt, reduksjon forventet på grunn av induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer, en reduksjon i eksponeringen som ligner den sett med karbamazepin er forventet)	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med disse enzyminduktorene. Ettersom Triumeq er en kombinasjonstablett, bør en 50 mg tablett av dolutegravir administreres i tillegg omtrent 12 timer etter Triumeq så lenge disse enzyminduktorene administreres samtidig (et separat legemiddel av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Antihistaminer (histamin H2-reseptorantagonister)		
Ranitidin	Interaksjon ikke undersøkt. Klinisk signifikant interaksjon	Dosejustering er ikke nødvendig.

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
	er usannsynlig.	
Cimetidin	Interaksjon ikke undersøkt. Klinisk signifikant interaksjon er usannsynlig.	Dosejustering er ikke nødvendig.
Cytotoksika		
Kladribin/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>In vitro</i> hemmer lamivudin den intracellulære fosforylering av kladribin, noe som fører til en potensiell risiko for tap av kladribins effekt ved kombinasjon i en klinisk setting. Noen kliniske funn tyder også på en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin	Samtidig bruk av Triumeq og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Opioider		
Metadon/abakavir (40 til 90 mg én gang daglig i 14 dager/600 mg enkeltdose, deretter 600 mg to ganger daglig i 14 dager)	Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Metadon: CL/F ↑ 22 %	Justering av metadondosen er sannsynligvis ikke nødvendig hos de fleste pasienter, men av og til kan ny titrering av metadon være påkrevet.
Retinoider		
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)	Interaksjon ikke undersøkt Mulig interaksjon pga. felles elimineringsmekanisme via alkoholdehydrogenase (abakavir-komponenten).	Utilstrekkelige data til å kunne anbefale dosejustering.
Diverse		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/dolutegravir Etanol/lamivudin Etanol/abakavir (0,7 g/kg enkeltdose/600 mg enkeltdose)	Interaksjon ikke undersøkt (hemming av alkoholdehydrogenase) Abakavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudin	300 mg enkeltdose av lamivudin mikstur, oppløsning Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Unngå langvarig bruk av Triumeq sammen med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (som for eksempel xylitol, mannitol, laktitol, maltitol) når det er mulig. Vurder hyppigere overvåking av hiv-1 viral mengde når samtidig langvarig bruk ikke kan unngås.

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kjent som dalfampridin)/dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administrering av dolutegravir har potensiale til å forårsake anfall grunnet økt plasmakonsentrasjon av fampridin via hemming av OCT2-transportør; samtidig administrering har ikke blitt studert. Samtidig administrering av fampridin med Triumeq er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Antacida og tilskudd</i>		
Magnesium/ aluminiumholdige antacida/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	Magnesium/ aluminiumholdige antacida bør tas godt adskilt i tid fra administrering av Triumeq (minimum 2 timer etter eller 6 timer før inntak av Triumeq).
Kalsiumtilskudd/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	<p>- Når de tas med mat, kan Triumeq og kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium tas samtidig.</p> <p>- Dersom Triumeq tas i fastende tilstand, anbefales det å ta disse kosttilskuddene enten 2 timer etter eller 6 timer før inntak av Triumeq.</p> <p>De nevnte reduksjonene av dolutegravireksponering ble observert med inntak av dolutegravir og disse kosttilskuddene i fastende tilstand. Etter inntak av mat ble endringene i eksponering etter samtidig inntak med kalsium- eller jerntilskudd modifisert av matens effekt, noe som resulterte i en eksponering som var lik den som ble oppnådd med dolutegravir administrert i fastende tilstand.</p>
Jerntilskudd/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	
Multivitaminer (som inneholder kalsium, jern eller magnesium) /dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg én gang daglig: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg to ganger daglig: Metformin	En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll. Hos pasienter med moderat nedsatt nyttefunksjon bør en dosejustering av metformin vurderes når gitt samtidig med dolutegravir, på grunn av økt risiko for laktacidose hos pasienter

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
	AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	med moderat nedsatt nyrefunksjon grunnet økning i metformin konsentrasjonen (pkt. 4.4).
<i>Urtepreparater</i>		
Johannesurt/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, reduksjon forventet på grunn av induksjon av UGT1A1 og CYP3A- enzymer, en reduksjon i eksponeringen som ligner den sett med karbamazepin, er forventet)	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med johannesurt. Ettersom Triumeq er en kombinasjonstablett, bør en 50 mg tablett av dolutegravir administreres i tillegg omtrent 12 timer etter Triumeq så lenge johannesurt administreres samtidig (et separat legemiddel av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
<i>Perorale antikonseptiva</i>		
Etinyløstradiol (EØ) og norgestromin (NGMN)/dolutegravir	Effekt av dolutegravir: EØ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Effekt av dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hadde ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) eller progesteron. Ingen dosejustering av perorale antikonseptiva er nødvendig når de blir administrert samtidig med Triumeq.
<i>Antihypertensiva</i>		
Riociguat/abakavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> hemmer abakavir CYP1A1. Samtidig administrering av en enkelt dose riociguat (0,5 mg) til hivpasienter som mottar Triumeq førte til en omtrent tre ganger høyere riociguat AUC _(0-∞) sammenlignet med historisk riociguat AUC _(0-∞) rapportert hos friske forsøkspersoner.	Det kan være nødvendig å redusere dose av riociguat. Se produktinformasjon for riociguat for doseringsalternativer.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal få råd om den potensielle risikoen for nevralførsdefekter med dolutegravir (en komponent i Triumeq, se nedenfor), inkludert vurdering av effektiv prevensjon.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med Triumeq drøftes med pasienten.

Graviditet

Humane data fra en studie av fødselsutfall i Botswana viser en liten økning av nevrالرørdefekter; 7 tilfeller av 3591 nedkomster (0,19 %; 95 % KI 0,09 %, 0,40 %) hos mødre eksponert for regimer som inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning sammenlignet med 21 tilfeller av 19 361 nedkomster (0,11 %; 95 % KI 0,07 %, 0,17 %) for kvinner eksponert for regimer som ikke inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning.

Forekomsten av nevrالرørdefekter i den generelle befolkningen ligger i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levendefødsler (0,05–0,1 %). De fleste nevrالرørdefekter oppstår i løpet av de 4 første ukene av embryoutvikling etter befruktning (ca. 6 uker etter siste menstruasjonsperiode). Hvis en graviditet bekreftes i første trimester under behandling med Triumeq, skal fordeler og risikoer ved fortsatt behandling med Triumeq sammenlignet med bytte til et annet antiretroviralt regime drøftes med pasienten, hvor det tas hensyn til gestasjonsalderen og den kritiske tidsperioden for utvikling av nevrالرørdefekter.

Data som er analysert fra Antiretroviral Pregnancy Registry, tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser hos mer enn 600 kvinner som ble eksponert for dolutegravir under graviditeten, men er foreløpig utilstrekkelige for vurdering av risikoen for nevrالرørdefekter.

I reproduksjonstoksikologiske studier hos dyr med dolutegravir ble det ikke identifisert noen negativ påvirkning på utvikling, inkludert nevrالرørdefekter (se pkt. 5.3).

I mer enn 1000 utfall fra eksponering for dolutegravir under andre og tredje trimester av graviditet ble det ikke sett økt risiko for toksisitet på foster/nyfødt. Triumeq skal bare brukes i andre og tredje trimester når den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Dolutegravir krysser over i placenta hos mennesker. Hos hiv-smittede gravide kvinner var median føtal navlestrengskonsentrasjon av dolutegravir omtrent 1,3 ganger høyere sammenlignet med mors perifere plasmakonsentrasjon.

Det er utilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir på nyfødte.

Når det gjelder lamivudin, indikerer en stor mengde data (mer enn 5200 utfall fra bruk under første trimester) misdannende toksisitet. En moderat mengde data (mer enn 1200 utfall fra bruk under første trimester) indikerer ingen misdannende toksisitet av abakavir.

Abakavir og lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon, og abakavir har vist seg å være karsinogent i dyremodeller (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans av disse funnene er ikke kjent.

Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* blitt vist å forårsake mitokondriell skade i variabel grad. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn som ble eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amming

Dolutegravir blir skilt ut i små mengder i morsmelk hos mennesker (en median dolutegravir morsmelk til mors plasma ratio på 0,033 er vist). Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir på nyfødte/spedbarn.

Abakavir og dets metabolitter utskilles i melken til diegivende rotter. Abakavir utskilles også i morsmelk hos mennesker.

Basert på mer enn 200 mor/barn par behandlet for hiv, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for hiv svært lave (< 4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av dolutegravir, abakavir eller lamivudin på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen effekter av dolutegravir, abakavir eller lamivudin på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Triumeq har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at svimmelhet er rapportert under behandling med dolutegravir. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Triumeq bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene relatert til dolutegravir og abakavir/lamivudin var kvalme (12 %), insomni (7 %), svimmelhet (6 %) og hodepine (6 %).

Mange av bivirkningene som er oppgitt i tabellen nedenfor, er vanlige (kvalme, oppkast, diaré, feber, letargi, utslett) hos pasienter med abakavir-overfølsomhet. Pasienter med noen av disse symptomene bør derfor undersøkes nøye med tanke på slik overfølsomhet (se pkt. 4.4). Svært sjeldne tilfeller av erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert når abakavir-overfølsomhet ikke kunne utelukkes. I slike tilfeller bør legemidler som inneholder abakavir, seponeres permanent.

Den alvorligste bivirkningen relatert til behandling med dolutegravir og abakavir/lamivudin, sett hos enkelte pasienter, var en overfølsomhetsreaksjon som omfattet utslett og alvorlige levereffekter (se pkt. 4.4 og Beskrivelse av utvalgte bivirkninger i under dette punktet).

Bivirkningstabell

Bivirkninger fra kliniske studier og etter markedsføring som er relatert til behandling med komponentene i Triumeq er oppgitt i tabell 2 etter organsystem, organklasse og absolutt frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Bivirkningstabell forbundet med kombinasjonen dolutegravir + abakavir/lamivudin i en analyse av samlede data fra kliniske studier:(fase IIb til fase IIIb) eller etter markedsføring; og bivirkninger ved behandling med dolutegravir, abakavir og lamivudin i kliniske studier og etter markedsføring, brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige:	nøytropeni ¹ , anemi ¹ , trombocytopeni ¹
Svært sjeldne:	erytroaplasi ¹
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	

Frekvens	Bivirkning
Vanlige:	overfølsomhet (se pkt. 4.4)
Mindre vanlige:	immunt reaktiveringssyndrom (se pkt. 4.4)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige:	anoreksi ¹
Mindre vanlige:	hypertriglyseridemi, hyperglykemi
Svært sjeldne:	laktacidose ¹
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Svært vanlige:	insomni
Vanlige:	unormale drømmer, depresjon, angst ¹ , mareritt, søvnforstyrrelser
Mindre vanlige:	selvmordstanker eller selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen), panikkanfall
Sjeldne:	fullført selvmord (særlig hos pasienter med en tidligere depresjon eller psykisk lidelse)
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hodepine
Vanlige:	svimmelhet, somnolens, letargi ¹
Svært sjeldne:	perifer nevropati ¹ , parestesi ¹
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	
Vanlige:	hoste ¹ , nesesyntomer ¹
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	kvalme, diaré
Vanlige:	oppkast, flatulens, abdominal smerte, smerte i øvre abdomen, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, gastroøsofageal refluks-sykdom, dyspepsi
Sjeldne:	pankreatitt ¹
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyet alanin aminotransferase (ALAT) og/eller aspartat aminotransferase (ASAT)
Mindre vanlige:	hepatitt
Sjeldne:	akutt leversvikt ¹ , økt bilirubin ²
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige:	utslett, pruritus, alopesi ¹
Svært sjeldne:	erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsons syndrom ¹ , toksisk epiderma ¹ nekrolyse ¹
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	artralgi ¹ , muskelsykdommer ¹ (inkludert myalgi ¹)
Sjeldne:	rabdomyolyse ¹
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	utmattelse
Vanlige:	asteni, feber ¹ , utilpasshet ¹
<i>Undersøkelser:</i>	
Vanlige:	CPK-økning, vektøkning
Sjeldne:	amylaseøkning ¹
¹ Denne bivirkningen ble identifisert fra klinisk studier eller erfaring etter markedsføring når dolutegravir, abakavir eller lamivudin ble brukt samtidig med andre antiretrovirale legemidler eller etter markedsføring med Triumeq.	
² I kombinasjon med økt transaminaser.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner

Både abakavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner, som ble observert hyppigere for abakavir. Overfølsomhetsreaksjoner som er observert for hvert av disse legemidlene (beskrevet nedenfor), har noen fellestrekk, som feber og/eller utslett og andre symptomer som tyder på involvering av flere organer. Tiden til innsettende reaksjon var vanligvis 10–14 dager for

både abakavir- og dolutegravir-relaterte reaksjoner, men reaksjoner på abakavir kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Behandling med Triumeq må seponeres umiddelbart dersom en overfølsomhetsreaksjon ikke kan utelukkes på klinisk grunnlag, og behandling med Triumeq eller andre abakavir- eller dolutegravir-holdige legemidler må aldri gjenopptas. Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon om pasientbehandling ved mistenkt overfølsomhetsreaksjon på Triumeq.

Overfølsomhet for dolutegravir

Symptomer inkluderer utslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organdysfunksjon, inkludert alvorlige leverreaksjoner.

Overfølsomhet for abakavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhetsreaksjonen er oppgitt nedenfor. Disse symptomene er identifisert enten i kliniske studier eller under overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert hos minst 10 % av pasientene som hadde en overfølsomhetsreaksjon, er i fet tekst.

Nesten alle pasienter som utvikler overfølsomhetsreaksjoner vil få feber og/eller utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende utslett) som del av syndromet. Reaksjonene har imidlertid forekommet uten utslett eller feber. Andre nøkkelsymptomer omfatter gastrointestinale symptomer, luftveissymptomer eller konstitusjonelle symptomer som letargi og utilpasshet.

Hud	Utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende)
<i>Gastrointestinalkanalen</i>	Kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte , munnsår
<i>Luftveiene</i>	Dyspné, hoste , sår hals, adult respiratory distress syndrome (ARDS), respirasjonssvikt
<i>Diverse</i>	Feber, letargi, utilpasshet , ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse
<i>Nevrologisk/Psykiatrisk</i>	Hodepine , parestesi
<i>Hematologisk</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bukspyttkjertel</i>	Økte leverfunksjonsverdier , hepatitt, leversvikt
<i>Skjelettmuskulatur</i>	Myalgi , i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase
<i>Urologi</i>	Forhøyet kreatinin, nyresvikt

Symptomer relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende, i sjeldne tilfeller har den vært fatal.

Gjenoppstartet behandling med abakavir etter en overfølsomhetsreaksjon på abakavir, fører til at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefall av denne overfølsomhetsreaksjonen er vanligvis alvorligere enn ved første opptreden og kan innebære livstruende hypotensjon og død. Tilsvarende reaksjoner har også i sjeldne tilfeller oppstått etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde bare ett av nøkkelsymptomene på overfølsomhet (se ovenfor) før abakavir ble seponert, og er i svært sjeldne tilfeller også sett hos pasienter som har gjenopptatt behandling uten foregående symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (dvs. pasienter som tidligere har vært ansett som abakavirtolerante).

Metabolske parametre

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, spesielt hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert, men det rapporterte tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Endrede laboratorieresultater

Forhøyet serumkreatinin forekom i løpet av den første behandlingsuken med dolutegravir og forble stabil i 96 uker. I SINGLE- studien ble det observert en gjennomsnittlig endring fra baseline på 12,6 µmol/l etter 96 ukers behandling. Disse endringene er ikke ansett som klinisk relevante siden de ikke reflekterer en endring av glomerulær filtrasjonsrate.

Asymptomatisk økning av kreatinfosfokinase (CPK) er rapportert i forbindelse med dolutegravir-behandling, hovedsakelig i forbindelse med trening.

Samtidig infeksjon med hepatitt B eller C

I fase III-studier av dolutegravir ble pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C inkludert, forutsatt at leverfunksjonsverdier ved baseline ikke overskred 5 ganger øvre normalverdi (ULN). Totalt sett var sikkerhetsprofilen hos pasienter som samtidig var infisert med hepatitt B og/eller C, tilsvarende som hos pasienter uten samtidig infeksjon med hepatitt B eller C, men for alle behandlingsgrupper var avvikene i ASAT og ALAT større i undergruppene med hepatitt B og/eller C.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen kliniske studie-data på effektene av Triumeq i den pediatrike populasjonen. Individuelle komponenter er undersøkt hos spedbarn, barn og ungdom.

På bakgrunn av tilgjengelige data for dolutegravir brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til å behandle spedbarn, barn og ungdom, ble det ikke identifisert andre sikkerhetsspørsmål enn de som er observert i voksenpopulasjonen.

Preparater med kun abakavir eller lamivudin er undersøkt separat, og som en kombinert dobbel nukleosid grunnbehandling, i antiretroviral kombinasjonsbehandling for å behandle ART-naive og ART-erfarne hiv-infiserte pediatrike pasienter (tilgjengelige data på bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn tre måneder, er begrenset). Ingen andre typer bivirkninger er observert enn de som er karakteristisk for voksenpopulasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke symptomer eller tegn er identifisert etter akutt overdose av dolutegravir, abakavir eller lamivudin, bortsett fra de som er oppgitt som bivirkninger.

Ytterligere behandling bør være som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen. Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av Triumeq. Dersom overdosering forekommer, bør pasienten få støttebehandling og om nødvendig overvåkes på hensiktsmessig måte. Siden lamivudin er dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialyse benyttes ved behandling av overdose, men dette er ikke undersøkt. Det er ikke kjent hvorvidt abakavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse. Siden dolutegravir har høy grad av binding til plasmaproteiner, er det usannsynlig at det kan fjernes i vesentlig grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler for systemisk bruk, antivirale midler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR13

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA) integrasjon som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen.

Abakavir og lamivudin er potente selektive hemmere av hiv-1 og hiv-2. Både abakavir og lamivudin metaboliseres sekvensielt av intracellulære kinaser til de respektive 5'-trifosfatene (TP) som er de aktive enhetene som har lengre intracellulær halveringstid, hvilket muliggjør administrering én gang daglig (se pkt. 5.2). Lamivudin-TP (en analog av cytidin) og karbovir-TP (den aktive trifosfatformen av abakavir, en analog av guanosin) er substrater for og kompetitive hemmere av hiv-reverstranskriptase (RT). Den viktigste antivirale aktiviteten skjer imidlertid via inkorporering av monofosfatformen i den virale DNA-kjeden, noe som resulterer i kjedeterminering. Trifosfatene av abakavir og lamivudin viser signifikant lavere affinitet for vertscellens DNA-polymeraser.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet in vitro

Det er vist at dolutegravir, abakavir og lamivudin inhiberer replikasjon av laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv i en rekke celletyper, inkludert transformerte T-cellelinjer, linjer fra monocytter/makrofager og primærkulturer av aktiverte perifere blodlymfocytter (PBLer) og monocytter/makrofager. Den konsentrasjon av virkestoff som er nødvendig for å påvirke virusreplikasjon med 50 % (IC_{50} – 50 % av inhibitorisk konsentrasjon) varierte i henhold til virus og type vertscelle.

IC_{50} for dolutegravir mot forskjellige laboratoriestammer ved bruk av PBMC, var 0,5 nM, og ved bruk av MT-4-celler var det i området 0,7–2 nM. Tilsvarende IC_{50} -verdier ble observert for kliniske isolater uten noen stor forskjell mellom subtyper. For et utvalg av 24 hiv-1-isolater av klasse A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var gjennomsnittlig IC_{50} -verdi 0,2 nM (variasjonsbredde: 0,02–2,14). Gjennomsnittlig IC_{50} for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (variasjonsbredde: 0,09–0,61).

Gjennomsnittlig IC_{50} for abakavir mot laboratoriestammer av hiv-1IIIIB og hiv-1HXB2 var i området 1,4 til 5,8 μ M. Median eller gjennomsnittlig IC_{50} -verdi for lamivudin mot laboratoriestammer av hiv-1 var i området 0,007 til 2,3 μ M. Gjennomsnittlig IC_{50} mot laboratoriestammer av hiv-2 (LAV2 og EHO) var i området 1,57 til 7,5 μ M for abakavir og fra 0,16 til 0,51 μ M for lamivudin.

IC_{50} -verdiene for abakavir mot hiv-1 Gruppe M-subtyper (A-G) var i området 0,002 til 1,179 μ M, mot Gruppe O fra 0,022 til 1,21 μ M, og mot hiv-2-isolater fra 0,024 til 0,49 μ M. For lamivudin var IC_{50} -verdien mot hiv-1-subtyper (A-G) i området fra 0,001 til 0,170 μ M, mot Gruppe O fra 0,030 til 0,160 μ M og mot hiv-2-isolater fra 0,002 til 0,120 μ M i perifere mononukleære blodceller.

Hiv-1-isolater (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12, og subtype C eller CRF_AC, n = 13) fra 37 ubehandlede pasienter i Afrika og Asia var følsomme for abakavir (IC₅₀ foldendring < 2,5), og lamivudin (IC₅₀ foldendring < 3,0) unntatt for to CRF02_AG-isolater med foldendring på 2,9 og 3,4 for abakavir. Gruppe O- isolater fra antiretroviral-naive pasienter testet for lamivudin-aktivitet, var svært følsomme.

Kombinasjon av abakavir og lamivudin har demonstrert antiviral aktivitet i cellekulturer mot non-subtype B-isolater og hiv-2-isolater med ekvivalent antiretroviral aktivitet som for subtype B- isolater.

Antiviral virkning i kombinasjon med andre antivirale midler

Ingen antagonistiske effekter *in vitro* ble sett med dolutegravir og andre antiretrovirale legemidler (testede midler: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc, adefovir og raltegravir). Dessuten hadde ribavirin tilsynelatende ingen effekt på dolutegravirs aktivitet.

Den antivirale aktiviteten til abakavir i cellekulturer ble ikke antagonisert når det ble kombinert med de nukleoside reverstranskriptase-hemmerne (NRTI) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalcitabin eller zidovudin, den ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehemmeren (PI) amprenavir.

Ingen antagonistisk effekt *in vitro* ble sett med lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede midler: abakavir, didanosin, nevirapin, zalcitabin og zidovudin).

Effekt på humant serum

I 100 % humant serum, var den gjennomsnittlige foldendringen 75 ganger høyere, hvilket fører til en proteinjustert IC₉₀ på 0,064 µg/ml. Studier av plasmaproteinbinding *in vitro* indikerer at abakavir bindes bare i lav til moderat grad (~49 %) til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Lamivudin har lineær farmakokinetikk over det terapeutiske doseområdet og har lav grad av plasmaproteinbinding (under 36 %).

Resistens

Resistens in vitro: (dolutegravir)

Seriepassasje ble brukt for å undersøke utviklingen av resistens *in vitro*. Ved bruk av laboriestammen hivIII gjennom en passasje på 112 dager, oppsto de selekterte mutasjonene sakte, med substitusjoner i posisjonene S153Y og F. Disse mutasjonene ble ikke selektert hos pasienter som ble behandlet med dolutegravir i de kliniske studiene. Ved bruk av NL432-stammen ble mutasjonene E92Q (foldendring 3) og G193E (foldendring 3) selektert. Disse mutasjonene har blitt selektert hos pasienter som allerede hadde resistens mot raltegravir og som så ble behandlet med dolutegravir (listet som sekundære mutasjoner for dolutegravir).

I videre seleksjonsforsøk ved bruk av kliniske isolater av subtype B, ble mutasjonen R263K sett i alle 5 isolatene (etter 20 uker og senere). For isolater av subtype C (n = 2) og A/G (n = 2) ble integrasesubstitusjon R263K selektert i det ene isolatet og G118R i to isolater. R263K ble rapportert hos to ART-erfarne menINI-naive enkeltpasienter med subtypene B og C i det kliniske programmet, men uten effekter på følsomhet for dolutegravir *in vitro*. G118R senker følsomheten for dolutegravir i seterrettede mutanter (foldendring 10), men ble ikke funnet hos pasienter som fikk dolutegravir i fase III- programmet.

Primære mutasjoner for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke *in vitro*-følsomheten for dolutegravir som enkeltmutasjoner. Når mutasjoner listet som sekundære integrasehemmer-assosierte mutasjoner (for raltegravir/elvitegravir) blir lagt til disse primære mutasjonene i forsøk med seterrettede mutanter, er dolutegravir-følsomheten fremdeles nesten som for villtype, unntatt ved Q148-mutasjon. For Q148-muterte virus ble økende foldendring for dolutegravir sett ettersom antall sekundære mutasjoner økte. Effekten av Q148-mutasjonene (H/R/K) var også i samsvar med passasjeeksperimenter med seterrettede mutanter *in vitro*. I en seriepassasje med NL432- stammen, startet med seterrettede mutanter inneholdende N155H eller E92Q, ble det ikke sett noen videre seleksjon for resistens (foldendring uforandret rundt 1). Ved start med mutanter

innholdende mutasjonen Q148H (foldendring 1), ble det derimot sett en rekke raltegravir-relaterte sekundære mutasjoner fulgt av en økning i foldendring til verdier > 10. En klinisk relevant fenotypisk grenseverdi (foldendring kontra villtype-virus) har ikke blitt fastlagt. Genotypisk resistens var en bedre prediktor for utfallet.

Sju hundre og fem raltegravir-resistente isolater fra raltegravir-behandlede pasienter ble analysert for følsomhet for dolutegravir. Dolutegravir har en < 10 foldendring mot 94 % av de 705 kliniske isolatene.

Resistens in vivo: (dolutegravir)

Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + 2 NRTI-er i fase IIb og fase III, ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen eller mot NRTI-klassen (n = 876, oppfølging på 48–96 uker).

Hos pasienter med tidligere behandlingssvikt, men som var naive for integraseklassen (SAILING-studien), ble det observert integrasehemmer-substitusjon hos 4/354 pasienter (oppfølging 48 uker) behandlet med dolutegravir, som ble gitt i kombinasjon med et bakgrunnsregime (BR) valgt av utprøver. Av disse fire hadde 2 personer en unik R263K-integrasesubstitusjon, med maksimum foldendring på 1,93, én person hadde en polymorf V151V/I-integrasesubstitusjon med maksimum foldendring på 0,92, og én person hadde allerede eksisterende integrasemutasjoner og er antatt å være behandlet med integrasehemmer tidligere eller infisert med integraseresistent virus ved virusmitte. R263K- mutasjonen ble også selektert *in vitro* (se ovenfor).

Resistens in vitro og in vivo: (abakavir og lamivudin)

Abakavir-resistente isolater av hiv-1 har blitt selektert *in vitro* og *in vivo* og er assosiert med spesifikke genotypiske endringer i RT-kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V og Y115F). Under *in vitro* abakavir-seleksjon oppstod M184V-mutasjon først og resulterte i ca. 2 ganger høyere IC₅₀, under abakavirs kliniske «cut-off» på 4,5 foldendring. Kontinuerlig passasje i økende konsentrasjoner av legemiddel resulterte i seleksjon av doble RT-mutanter 65R/184V og 74V/184V eller trippel RT-mutant 74V/115Y/184V. To mutasjoner ga 7-8-ganger endring i følsomhet for abakavir, og kombinasjoner av tre mutasjoner var nødvendige for å gi mer enn 8 ganger endring i følsomhet.

Hiv-1-resistens overfor lamivudin involverer utviklingen av en M184I eller M184V aminosyreendring nær det aktive området av den virale RT. Denne varianten oppstår både *in vitro* og hos hiv-1-infiserte pasienter som er behandlet med lamivudin-holdige antiretrovirale legemidler. M184V-mutanter har svært redusert følsomhet for lamivudin og nedsatt viral replikasjonskapasitet *in vitro*. M184V er forbundet med ca. 2 ganger høyere abakavir-resistens, men gir ikke klinisk resistens mot abakavir.

Isolater som er resistente mot abakavir, kan også ha redusert følsomhet for lamivudin. Kombinasjon av abakavir/lamivudin har vist redusert følsomhet hos virus med substitusjonene K65R med eller uten M184V/I-substitusjon, og hos virus med L74V- pluss M184V/I-substitusjon.

Kryssresistens mellom dolutegravir eller abakavir eller lamivudin og antiretrovirale legemidler fra andre klasser, f.eks. PI eller NNRTI, er usannsynlig.

Effekter på elektrokardiogram

Ingen relevante effekter ble sett på QTc-intervallet ved doser av dolutegravir som var ca. 3 ganger høyere enn klinisk dose. Tilsvarende studier er ikke utført med verken abakavir eller lamivudin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Triumeq hos hiv-infiserte, behandlingsnaive personer er basert på analyser av data fra flere studier. Analysene inkluderer to randomiserte, internasjonale, dobbelt-blinde studier med aktiv kontroll SINGLE (ING114467) og SPRING-2 (ING113086), den internasjonale, åpne studien med aktiv kontroll FLAMINGO (ING114915), og den randomiserte, åpne studien med aktiv kontroll, som er en multisenterstudie med non-inferiority, ARIA (ING117172).

STRIIVING studien (201147), var en randomisert, åpen, aktiv kontroll, multisenter, non-inferiority bytte-studie hos virologisk suppresserte pasienter uten dokumentert historikk av resistens mot noen klasse.

I SINGLE ble 833 pasienter behandlet med én dose dolutegravir 50 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig pluss en fastdosekombinasjon med abakavir-lamivudin (DTG + ABC/3TC) eller en fastdosekombinasjon med efavirenz-tenofovir-emitricitabin (EFV/TDF/FTC). Ved baseline var median pasientalder 35 år, 16 % var kvinner, 32 % ikke-hvite, 7 % hadde samtidig infeksjon med hepatitt C og 4 % var CDC-klasse C, og disse karakteristikkene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene. Resultat ved uke 48 (inkludert resultater for viktige kovariater ved baseline) er vist i tabell 3.

Tabell 3: Virologisk utfall av randomisert behandling i SINGLE ved uke 48 (Snapshot-algoritme)

	48 uker	
	DTG 50 mg + ABC/3TC én gang daglig N = 414	EFV/TDF/FTC én gang daglig N = 419
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	88 %	81 %
Behandlingsforskjell*	7,4 % (95 % KI: 2,5 %, 12,3 %)	
Ikke virologisk respons†	5 %	6 %
Ingen virologiske data ved Uke 48-vinduet	7 %	13 %
Årsaker		
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	2 %	10 %
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel av andre årsaker§	5 %	3 %
Mangler data i vinduet, men deltok i studien	0	< 1 %
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml etter baseline kovariater		
Virusmengde i plasma ved baseline (kopier/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100 000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
Baseline CD4+ (celler/mm³)		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 til < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Kjønn		
Menn	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Kvinner	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Rase		
Hvit Afrikansk- amerikansk/Afrikansk herkomst/Annet	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Alder (år)		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)
* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer.		
† Omfatter personer som trakk seg før uke 48 pga. manglende effekt og personer som hadde ≥50 kopier i uke 48-vinduet.		
‡ Omfatter personer som avbrøt på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra Dag 1 t.o.m. uke 48 dersom dette resulterte i ingen virologiske data på behandling i løpet av analysevinduet.		
§ Omfatter årsaker som trukket samtykke, ikke møtt til oppfølging, endret bosted, protokoll- avvik.		

Merknader: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg i form av Kivexa/Epzicom fastdosekombinasjon (FDK)
 EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabin 200 mg i form av Atripla FDK.

I den primære 48-ukers-analysen, var andelen pasienter med virologisk suppresjon i gruppen på dolutegravir + ABC/3TC, høyere enn i EFV/TDF/FTC-gruppen, $p=0,003$, og samme behandlingsforskjell ble observert hos personer uavhengig av hiv RNA-nivå ved baseline ($<$ eller $>$ 100 000 kopier/ml). Median tid til viral suppresjon var kortere med ABC/3TC + DTG (28 mot 84 dager, $p < 0,0001$). Justert gjennomsnittlig endring i antall CD4+ T-celler fra baseline var henholdsvis 267 celler mot 208 celler/mm³ ($p < 0,001$). Både analyser for tid til viral suppresjon og endring fra baseline var forhåndsspesifisert og justert for multiplisitet. Ved uke 96 var responsen henholdsvis 80 % mot 72 %. Forskjellen i endepunkt forble statistisk signifikant ($p=0,006$). Den statistisk høyere responsen på DTG+ABC/3TC skyldes at flere trakk seg på grunn av bivirkninger i EFV/TDF/FTC- gruppen, uavhengig av virusmengdestartifisering. Total behandlingsforskjell ved uke 96 gjelder pasienter med høy og lav virusmengde ved baseline. Ved uke 144 i den åpne delen av SINGLE var virologisk suppresjon opprettholdt, DTG + ABC/3TC-armen (71 %) var bedre (superior) enn EFV/TDF/FTC-armen (63 %), behandlingsforskjell var 8,3 % (2,0; 14,6).

I SPRING-2 ble 822 pasienter behandlet med enten dolutegravir 50 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig eller raltegravir 400 mg to ganger daglig (blindet), begge ble gitt sammen med fastdosekombinasjon ABC/3TC (ca. 40 %) eller TDF/FTC (ca. 60 %). Demografi data ved baseline og resultater er vist i tabell 4. Dolutegravir var non-inferior til raltegravir, inkludert i delgruppen med pasienter med abakavir/lamivudin bakgrunnbehandlingsregime.

Tabell 4: Demografi og virologiske utfall av randomisert behandling i SPRING-2 (snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg én gang daglig + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg to ganger daglig + 2 NRTI N = 411
Demografi		
Median alder (år)	37	35
Kvinner	15 %	14 %
Ikke-hvite	16 %	14 %
Hepatitt B og/eller C	13 %	11 %
CDC-klasse C	2 %	2 %
Grunnbehandling med ABC/3TC	14 %	40 %
Effektresultater uke 48		
hiv-1-RNA $<$ 50 kopier/ml	88 %	85 %
Behandlingsforskjell*	2,5 % (95 % KI: -2,2 %, 7,1 %)	
Ikke virologisk respons†	5 %	8 %
Ingen virologiske data ved uke 48-vinduet	7 %	7 %
Årsaker		
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	2 %	1 %
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel av andre årsaker§	5 %	6 %
hiv-1-RNA $<$ 50 kopier/ml for de på ABC/3TC	86 %	87%
Effektresultater uke 96		
hiv-1-RNA $<$ 50 kopier/ml	81 %	76 %
Behandlingsforskjell*	4,5 % (95 % KI: -1,1 %, 10,0 %)	
hiv-1-RNA $<$ 50 kopier/ml for de på ABC/3TC	74 %	76 %
* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer.		
† Inkluderer personer som trakk seg før uke 48 pga. manglende effekt, samt personer som hadde \geq 50 kopier i uke 48-vinduet.		
‡ Inkluderer personer som ble tatt ut på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra		

	DTG 50 mg én gang daglig + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg to ganger daglig + 2 NRTI N = 411
Dag 1 t.o.m. uke 48 analysevindu dersom dette resulterte i manglende virologiske data på behandling under analysevinduet.		
§ Omfatter årsaker som protokoll-avvik, ikke møtt til oppfølging og trukket samtykke. Merknader: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

I FLAMINGO ble 485 pasienter behandlet med dolutegravir 50 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg én gang daglig, begge administrert sammen med enten ABC/3TC (ca. 33 %) eller TDF/FTC (ca. 67 %). All behandling var åpen. De viktigste demografi dataene og resultatene er vist i Tabell 5.

Tabell 5: Demografi og virologisk utfall ved uke 48 av randomisert behandling i FLAMINGO (snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg én gang daglig + 2 NRTI N = 242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg én gang daglig +2 NRTI N = 242
Demografi		
Median alder (år)	34	34
Kvinner	13 %	17 %
Ikke-hvite	28 %	27 %
Hepatitt B og/eller C	11 %	8 %
CDC-klasse C	4 %	2 %
Grunnbehandling med ABC/3TC	33 %	33 %
Effektresultater uke 48		
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	90 %	83 %
Behandlingsforskjell*	7,1 % (95 % KI: 0,9 %, 13,2 %)	
Ikke virologisk respons†	6 %	7 %
Ingen virologiske data ved uke 48-vinduet	4 %	10 %
Årsaker		
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	1 %	4 %
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel av andre årsaker§	2 %	5 %
Mangler data under vinduet, men deltok i studien	< 1 %	2 %
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for de på ABC/3TC	90 %	85 %
Median tid til virussuppresjon	28 dager	85 dager
* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer, p = 0,025.		
† Inkluderer personer som trakk seg før uke 48 pga. manglende effekt, samt personer som hadde ≥ 50 kopier i uke 48-vinduet.		
‡ Inkluderer personer som ble tatt ut på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra Dag 1 t.o.m. uke 48 analysevindu dersom dette resulterte i manglende virologiske data på behandling under analysevinduet.		
§ Omfatter årsaker som trukket samtykke, ikke møtt til oppfølging, protokoll-avvik.		
** p < 0,001.		
Merknader: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

Ved uke 96, var virologisk suppresjon i dolutegravirgruppen (80 %) bedre enn i DRV/r-gruppen (68 %), (justert behandlingsforskjell [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % KI: [4,7; 20,2]). Responsraten ved 96 uker var 82 % for DTG+ABC/3TC og 75 % for DRV/r+ABC/3TC.

I ARIA (ING117172), som er en randomisert, åpen, aktiv kontroll, multisenter, parallel gruppe, non-inferiority studie, ble 499 hiv-1 infiserte ART naive voksne kvinner randomisert 1:1, til å få enten;

DTG/ABC/3TC FDK 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter; eller atazanavir 300 mg pluss ritonavir 100 mg pluss tenofovir disproxil /emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDK), alle ble gitt én gang daglig.

Tabell 6: Virologiske resultater og demografi ved uke 48 ved randomisert behandling av ARIA (snapshot algoritme)

	DTG/ABC/3TC FDK N = 248	ATV+RTV+TDF/FTC FDK N = 247
Demografi		
Median alder (år)	37	37
Kvinner	100 %	100 %
Ikke-hvite	54 %	57 %
Hepatitt B og/eller C	6 %	9 %
CDC klasse C	4 %	4%
Effektresultater uke 48		
hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	82 %	71 %
Behandlings- forskjell	10,5 (3,1 % to 17,8 %) [p = 0,005].	
Virologisk svikt	6 %	14 %
<u>Årsak</u>		
Data i vindu ikke under 50 c/ml terskel	2 %	6 %
Seponert pga ikke effekt	2 %	< 1 %
Seponert av andre årsaker når de ikke var under terskelen	3 %	7 %
Ingen virologiske data	12 %	15 %
Seponert pga bivirkninger eller død	4 %	7 %
Seponert av andre årsaker	6 %	6 %
Manglende data under vinduet, men deltok i studien	2 %	2 %
hiv-1 – humant immunsviktvirus type 1 DTG/ABC/3TC FDK – abakavir/dolutegravir/lamivudin i fastdosekombinasjon ATV+RTV+TDF/FTC FDK – atazanavir pluss ritonavir pluss tenofovir disproxil/emtricitabine i fastdosekombinasjon		

STRIIVING (201147) er en 48-ukers, randomisert, åpen, aktiv kontrollert, multisenter non-inferiority studie med pasienter uten tidligere behandlingssvikt, og uten noen dokumentert resistens mot noen klasse. Virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 c/ml) pasienter ble tilfeldig fordelt (1:1) til enten å fortsette sin daværende behandling med ART (2 NRTIs pluss enten en PI, NNRTI, eller INI), eller bytte til ABC/DTG/3TC FDK filmdrasjerte tabletter én gang daglig (tidlig bytte). Samtidig infeksjon med hepatitt B var en av de viktigste eksklusjonskriteriene.

Pasientene var hovedsakelig hvite (66 %) eller fargede (28 %), menn (87 %). Viktigste hovedsmittekilde var homoseksuell (73 %) eller heteroseksuell (29 %) kontakt. Andelen med positiv HCV serologi var 7 %. Median tid fra første start av ART var ca. 4,5 år.

Tabell 7: Resultat av randomisert behandling i STRIIVING (snapshot algoritme)

Resultat (plasma hiv-1 RNA < 50 k/ml ved uke 24 og uke 48 – Snapshot Analyse (ITT-E populasjon)				
	ABC/DTG/3TC FDK N = 275 n (%)	Nåværende ART N = 278 n (%)	Tidlig bytte ABC/DTG/3TC FDK N = 275 n (%)	Sent bytte ABC/DTG/3TC FDK N = 244 n (%)
Effekt tidspunkt	Dag 1 til U 24	Dag 1 til U24	Dag 1 til U48	U24 til U48
Virologisk suksess	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologisk svikt	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Årsaker				
Data i vindu som ikke er under terskelen	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Ingen virologiske data	14 %	10 %	17 %	7 %
Seponert pga bivirkninger eller død	4 %	0 %	4 %	2 %
Seponert av andre	9 %	10 %	12 %	3 %
Manglende data under vinduet, men deltok i studien	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDK = abakavir/dolutegravir/lamivudin fastdosekombinasjon; ART = antiretroviral terapi; hiv-1 = humant immunsviktvirus type 1; ITT-E = intent-to-treat eksponert; U = uke				

Virologisk suppresjon (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i ABC/DTG/3TC FDK gruppen (85 %) var statistisk non-inferior til den nåværende ART gruppen (88 %) ved uke 24. Den justerte differensen i proporsjon og 95 % CI [ABC/DTG/3TC vs nåværende ART] var 3,4 %; 95 % KI: [-9,1; 2,4]. Etter 24 uker var alle de gjenværende pasientene byttet til ABC/DTG/3TC FDK (sent bytte). Tilsvarende nivå av virologisk suppresjon ble opprettholdt i både tidlig og sent byttegruppene ved 48 uker.

De novo resistens hos pasienter med behandlingssvikt i SINGLE, SPRING-2 og FLAMINGO

De novo resistens mot integrase-klassen eller NRTI-klassen ble ikke påvist hos noen av pasientene som ble behandlet med dolutegravir + abakavir/lamivudin i de tre nevnte studiene. For komparatorene ble typisk resistens påvist ved bruk av TDF/FTC/EFV (SINGLE; seks med NNRTI-relatert resistens og én med alvorlig NRTI-resistens) og ved bruk av 2 NRTI-er + raltegravir (SPRING-2; fire med alvorlig NRTI-resistens og én med raltegravir-resistens), mens ingen *de novo* resistens ble påvist hos pasienter behandlet med 2 NRTI-er + DRV/RTV (FLAMINGO).

Pediatrik populasjon

I en pågående 48-ukers, åpen multisenter, fase I/II-studie (IMPAACT P1093/ING112578) ble de farmakokinetiske parameterne, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av dolutegravir evaluert i kombinasjonsbehandling av hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdom i alderen ≥ 4 uker til < 18 år, hvor majoriteten var behandlingserfarne.

Dolutegravir i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler ble evaluert hos behandlingsnaive eller behandlingserfarne, INSTI-naive, hiv-1-infiserte personer i alderen minst 4 uker til 18 år i en pågående åpen, multisenter, dosebestemmende klinisk studie, IMPAACT P1093. Personene ble gruppert etter alderskohort; personer fra 12 år til under 18 år ble plassert i kohort I, og personer fra 6 år til under 12 år ble plassert i kohort IIA. Samlet for begge kohorter oppnådde 67 % (16/24) av personene som fikk den anbefalte dosen (fastsatt på grunnlag av vekt og alder), en hiv 1-RNA på mindre enn 50 kopier per ml ved uke 48 (snapshot-algoritme).

Abakavir og lamivudin én gang daglig, i kombinasjon med et tredje antiretroviralt legemiddel, ble evaluert i en randomisert multisenterstudie (ARROW) på hiv-1-infiserte, behandlingsnaive personer. Personer randomisert til dosering én gang daglig (n = 331) og som veide minst 25 kg, fikk abakavir

600 mg og lamivudin 300 mg enkeltvis eller som fastdosekombinasjon. Ved uke 96 hadde 69 % av personene som fikk abakavir og lamivudin én gang daglig i kombinasjon med et tredje antiretroviralt legemiddel, en hiv-1-RNA på mindre enn 80 kopier per ml.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er vist at Triumeq filmdrasjert tablett er bioekvivalent med separat administrasjon av den filmdrasjerte tablett med kun dolutegravir sammen med abakavir/lamivudin kombinasjonstablett med fast dose (ABC/3TC FDK). Dette ble vist i en toveis overkrysningsstudie av bioekvivalens med enkelt-doser av Triumeq (fastende) mot 1 tablett med 50 mg dolutegravir, pluss 1 tablett med 600 mg abakavir/300 mg lamivudin (fastende) hos friske personer (n = 66).

Den relative biotilgjengeligheten til abakavir og lamivudin administrert som dispergerbare tabletter er sammenlignbar den til filmdrasjerte tabletter. Den relative biotilgjengeligheten til dolutegravir administrert som dispergerbare tabletter er omtrent 1,7 ganger høyere enn den til filmdrasjerte tabletter. Triumeq dispergerbare tabletter og Triumeq filmdrasjerte tabletter kan derfor ikke uten videre byttes med hverandre (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskapene til dolutegravir, lamivudin og abakavir er beskrevet nedenfor.

Absorpsjon

Dolutegravir, abakavir og lamivudin blir absorbert raskt etter oral administrering. Den absolutte biotilgjengeligheten til dolutegravir er ikke fastslått. Den absolutte biotilgjengeligheten til peroral abakavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis ca. 83 % og 80-85 %. Gjennomsnittlig tid til maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) er ca. 2 til 3 timer (etter administrert tablettformulering), 1,5 timer og 1,0 time for henholdsvis dolutegravir, abakavir og lamivudin.

Eksposeringen for dolutegravir var vanligvis omtrent den samme hos friske personer og hiv-1-infiserte personer. Hos hiv-1-infiserte voksne personer som fikk dolutegravir 50 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig, var farmakokinetiske parametre ved steady state (geometrisk gjennomsnitt [% CV]) basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser; $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ og $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Etter en enkelt-dose abakavir på 600 mg er gjennomsnittlig (CV) C_{max} 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ (21 %). Etter gjentatt peroral administrering av lamivudin 300 mg én gang daglig i sju dager, er gjennomsnittlig (CV) steady state C_{max} 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{24} er 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ (21 %).

Effekten av måltider med høyt fettinnhold på Triumeq filmdrasjerte tabletter ble evaluert hos en undergruppe av personer (n = 12) i den toveis overkrysningsstudien av bioekvivalens med enkelt-doser. Plasma C_{max} og AUC for dolutegravir etter administrering av Triumeq filmdrasjerte tabletter med et fettriakt måltid var henholdsvis 37 % og 48 % høyere enn etter administrering av Triumeq filmdrasjerte tabletter i fastende tilstand. For abakavir var det en endring i C_{max} på 23 % mens AUC var uendret. Eksposeringen for lamivudin var omtrent den samme med og uten mat. Disse resultatene indikerer at Triumeq filmdrasjerte tabletter kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for dolutegravir (etter oral administrering av en suspensjonsformulering, V_d/F) er estimert til å være 12,5 liter. Studier av intravenøst administrert abakavir og lamivudin viste at gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum er henholdsvis 0,8 og 1,3 l/kg.

På bakgrunn av *in vitro*-data er dolutegravir sterkt bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner. Bindingen av dolutegravir til plasmaproteiner er uavhengig av dolutegravir-konsentrasjonen. Forholdet mellom den samlede konsentrasjonen av legemiddelrelatert radioaktivitet i fullblod og plasma lå i gjennomsnitt fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal binding av radioaktivitet til

blodcellekomponenter. Den frie fraksjonen av dolutegravir i plasma øker ved lavt nivå av serumalbumin (< 35 g/l), som ses hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon. Studier av plasmaproteinbinding *in vitro* indikerer at abakavir bindes bare i lav til moderat grad (~49 %) til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Lamivudin har lineær farmakokinetikk over det terapeutiske doseområdet og har begrenset plasmaproteinbinding *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abakavir og lamivudin finnes i cerebrospinalvæske (CSF).

Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir pluss abakavir/lamivudin, var gjennomsnittlig dolutegravir-konsentrasjon i CSF 18 ng/ml (sammenlignbar med fri fraksjon i plasma, og over IC₅₀). Studier med abakavir viser et forhold mellom AUC for CSF og plasma på 30 til 44 %. De observerte verdier for maksimalkonsentrasjon er 9-ganger høyere enn IC₅₀ for abakavir på 0,08 µg/ml, eller 0,26 µM når abakavir blir gitt i en dose på 600 mg to ganger daglig. Gjennomsnittlig forhold for lamivudin-konsentrasjonen i CSF og serum 2-4 timer etter peroral administrering, var omtrent 12 %. Den reelle grad av lamivudins distribusjon til CNS og den eventuelle betydning for klinisk effekt er ikke kjent.

Dolutegravir forekommer i kvinners og menns genitalkanal. AUC for cervikovaginal væske, cervikalt vev og vaginalt vev var 6-10 % av tilsvarende verdier for plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 % og i rektalt vev 17 % av tilsvarende verdier for plasma ved steady state.

Biotransformasjon

Dolutegravir metaboliseres primært via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent (9,7 % av den totale dosen som ble administrert i en human massebalansestudie). Dolutegravir er den dominerende sirkulerende komponenten i plasma, og renal utskillelse av uomdannet aktiv substans er lav (< 1 % av dosen). Femtite prosent av total oral dose utskilles uforandret i fæces. Det er ukjent om alt eller deler av dette er uabsorbert virkestoff eller galleutskillelse av det glukuroniderte konjugatet, som kan nedbrytes ytterligere og danne modersubstansen i tarmlumen. Trettito prosent av den totale orale dosen utskilles i urinen, enten som glukuronid av dolutegravir (18,9 % av total dose), N-dealkylert metabolitt (3,6 % av total dose) og en metabolitt dannet ved oksidasjon av benzyrisk karbon (3,0 % av total dose).

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren, og ca. 2 % av administrert dose utskilles via nyrene, som uendret forbindelse. De viktigste metabolismeveiene hos menneske er via alkoholdehydrogenase og ved glukuronidering, med dannelse av 5'-karboksylsyre og 5'-glukuronidet, som utgjør ca. 66 % av administrert dose. Disse metabolittene utskilles i urinen.

Metabolisme er en mindre viktig eliminasjonsvei for lamivudin. Lamivudin utskilles hovedsakelig i uforandret form via nyrene. Sannsynligheten for metaboliske interaksjoner med lamivudin er liten på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5-10 %).

Legemiddelinteraksjoner

In vitro viste dolutegravir ingen direkte eller svak hemming (IC₅₀ > 50 mikrom) av cytokrom P450-enzymene (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eller UGT2B7, eller transportørene Pgp, BCRP, BSEP, organisk aniontransportørpolypeptid 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) eller MRP4. *In vitro* induserte dolutegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Basert på disse dataene er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for sentrale enzymer eller transportører (se pkt. 4.5).

In vitro, dolutegravir var ikke et substrat for humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

In vitro hemmet eller induserte ikke abakavir CYP-enzymene (andre enn CYP1A1 og CYP3A4 [begrenset potensiale], se pkt. 4.5) og viste ingen eller svak hemming av OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP og P-gp eller MATE2-K. Abakavir er derfor ikke forventet å påvirke

plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportørene.

Abakavir ble ikke signifikant metabolisert av CYP-enzymene. *In vitro* var abakavir ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4, og derfor er det ikke forventet at legemidler som modulerer disse transportørene påvirker plasmakonsentrasjoner av abakavir.

In vitro hemmet eller induserte ikke lamivudin CYP-enzymene (som CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og viste ingen eller svak hemming av OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eller MATE2-K. Lamivudin er derfor ikke forventet å påvirke plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportørene.

Lamivudin ble ikke signifikant metabolisert av CYP-enzymene.

Eliminasjon

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den tilsynelatende orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/time hos hiv-1-infiserte pasienter basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Gjennomsnittlig halveringstid for abakavir er ca. 1,5 timer. Geometrisk gjennomsnitt av terminal halveringstid for den intracellulære aktive forbindelsen karbovirtrifosfat (TP) ved steady-state er 20,6 timer. Etter gjentatt oral dosering av abakavir 300 mg to ganger daglig er det ingen signifikant akkumulering av abakavir. Eliminering av abakavir skjer via hepatisk metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter, hovedsakelig i urinen. Metabolittene og uomdannet abakavir i urinen utgjør ca. 83 % av inntatt dose abakavir. Resten elimineres i fæces.

Den observerte eliminasjonshalveringstid for lamivudin er 18 til 19 timer. For pasienter som får lamivudin 300 mg én gang daglig, er den terminale intracellulære halveringstid for lamivudin-TP 16 til 19 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 L/t/kg, hovedsakelig ved renal clearance (> 70 %) via det organiske kationtransportsystemet. Studier av pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminering av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Dosereduksjon er nødvendig for pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en randomisert dosebestemmende studie viste hiv-1-infiserte personer behandlet med kun dolutegravir (ING111521) rask og doseavhengig antiviral aktivitet, med gjennomsnittlig nedgang i hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ på dag 11 for 50 mg dosen. Den antivirale responsen holdt seg i 3-4 dager etter siste dose i gruppen som fikk 50 mg.

Intracellulær farmakokinetikk

Den geometrisk gjennomsnittlige intracellulære halveringstiden for terminalt karbovir-TP ved steady-state var 20,6 timer, mens den geometrisk gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for abakavir var 2,6 timer. Den terminale intracellulære halveringstiden til lamivudin-TP ble forlenget til 16–19 timer, noe som støtter administrering av ABC og 3TC én gang daglig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data foreligger for dolutegravir, abakavir og lamivudin administrert hver for seg.

Dolutegravir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i lever. En enkeltdose på 50 mg dolutegravir ble gitt til 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og til 8 friske frivillige kontrollpersoner. Selv om den totale dolutegravir-konsentrasjonen i plasma var omtrent den samme, ble det sett 1,5 til 2-ganger høyere eksponering for ubundet dolutegravir hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske frivillige. Ingen dosejustering er ansett nødvendig for pasienter

med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til dolutegravir har ikke blitt undersøkt.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever. Farmakokinetikken til abakavir er undersøkt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 5-6) som fikk en enkeltdose på 600mg. Resultatene viste at AUC for abakavir ble gjennomsnittlig 1,89-ganger høyere [1,32; 2,70], mens eliminasjonshalveringstiden ble gjennomsnittlig 1,58 ganger høyere [1,22; 2,04]. På grunn av den betydelige variasjonen i eksponeringen for abakavir kan ingen anbefalinger gis for dosereduksjon hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Data som er oppnådd for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, viser at farmakokinetikken til lamivudin ikke blir signifikant påvirket av nedsatt leverfunksjon.

På bakgrunn av data oppnådd for abakavir, anbefales Triumeq ikke brukt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data for foreligger for dolutegravir, lamivudin og abakavir administrert hver for seg.

Renal clearance av uendret virkestoff er en mindre viktig elimineringsvei for dolutegravir. Det er utført en farmakokinetikkstudie med dolutegravir til personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min). Det ble ikke observert noen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) og matchede, friske personer. Dolutegravir er ikke undersøkt hos dialysepasienter, men forskjellig eksponering er ikke forventet.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren, og ca. 2 % av abakavir-dosen utskilles uendret i urinen. Farmakokinetikken til abakavir hos pasienter med terminal nyresykdom er omtrent den samme som hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Studier av lamivudin viser at plasmakonsentrasjonen (AUC) er høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance.

På bakgrunn av dataene for lamivudin er Triumeq ikke anbefalt brukt hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min.

Eldre

En populasjonsanalyse av farmakokinetikken til dolutegravir på bakgrunn av data fra hiv-1-infiserte voksne, viste at det ikke er sett noen klinisk relevant effekt av alder på eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetiske data for dolutegravir, abakavir og lamivudin hos personer > 65 år er begrenset.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til dolutegravir filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter hos hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdom i alderen ≥ 4 uker til < 18 år ble evaluert i to pågående studier (IMPAACT P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Gjennomsnittlig AUC_{0-24h} og C_{24h} av dolutegravir hos hiv-1-infiserte pediatriske pasienter som veide minst 14 kg, var sammenlignbar det som ble målt hos voksne etter 50 mg én gang daglig eller 50 mg to ganger daglig. Gjennomsnittlig C_{max} er høyere hos pediatriske pasienter, men økningen regnes ikke som klinisk signifikant, da sikkerhetsprofilene var like hos barn og voksne.

Farmakokinetiske data er tilgjengelige for abakavir og lamivudin for barn og ungdom som får anbefalte doser med mikstur, oppløsning og tabletter. Farmakokinetiske parametere er sammenlignbare med de som ble rapportert hos voksne. Hos barn og ungdom som veier fra 14 kg til under 25 kg, er den forutsagte eksponeringen (AUC_{0-24h}) ved anbefalte doser for abakavir og lamivudin med Triumeq dispergerbare tabletter innenfor det forutsagte eksponeringsområdet til de enkelte komponentene, basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering.

Polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer

Det finnes ingen evidens for at vanlig polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer fører til en endring av farmakokinetikken til dolutegravir som er av klinisk betydning. I en metaanalyse av farmakogenomiske prøver samlet inn i kliniske studier med friske frivillige, hadde personer med UGT1A1 (n = 7) genotyper med dårlig dolutegravir-metabolisme 32 % lavere clearance av dolutegravir og 46 % høyere AUC enn personer med genotyper assosiert med normal metabolisme via UGT1A1 (n = 41).

Kjønn

En populasjonsanalyse av samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier med voksne viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på eksponeringen for dolutegravir. Det finnes ingen evidens for at dosejustering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er nødvendig på bakgrunn av effekter av kjønn på farmakokinetiske parametre.

Rase

En populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier viste ingen klinisk relevant effekt av rase i forhold til eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken til dolutegravir etter en enkeltdose administrert oralt til japanske personer synes å tilsvare observerte parametre hos vestlige (amerikanske) personer. Det finnes ingen evidens for at dosejustering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er nødvendig på bakgrunn av effekter av rase på farmakokinetiske parametre.

Samtidig infeksjon med hepatitt B eller C

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerte at samtidig infeksjon med hepatitt C-virus ikke har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Det er begrensede data for personer med samtidig infeksjon med hepatitt B (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen tilgjengelige data på effektene av kombinasjonen av dolutegravir, abakavir og lamivudin hos dyr, med unntak av en negativ *in vivo* mikronukleustest på rotter som testet effektene av kombinasjonen abakavir og lamivudin.

Mutagenitet og karsinogenitet

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester med bakterier og dyrkede pattedyrceller, og i en *in vivo* mikronukleustest med gnagere.

Verken abakavir eller lamivudin var mutagent i bakterietester, men i likhet med andre nukleosid-analoger hemmes cellulær DNA-replikasjon i *in vitro* tester på pattedyr, slik som muselymfom-testen. Resultatene fra en *in vivo* mikronukleustest på rotter, med abakavir og lamivudin i kombinasjon, var negative.

Lamivudin har ikke vist gentoksisk potensiale i *in vivo*-studier. Ved høye konsentrasjoner har abakavir et svakt potensiale til å forårsake kromosomskader både *in vitro* og *in vivo*.

Det karsinogene potensialet av kombinasjonen dolutegravir, abakavir og lamivudin har ikke blitt testet. Dolutegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier på mus og rotte. Langtids karsinogenitetsstudier med oralt lamivudin viste ikke karsinogent potensiale. Karsinogenitetsstudier med oralt administrert abakavir hos mus og rotter viste en økning i forekomsten av maligne og ikke-maligne tumorer. Maligne tumorer oppstod i forhudskjertelen hos hanner og klitoriskjertelen hos hunner hos begge arter, og i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter og i leveren, urinblæren, lymfeknuter og underhuden hos hunnrotter.

Majoriteten av disse tumorene oppstod ved den høyeste dosen abakavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Unntaket var tumor i forhudskjertelen som oppstod ved doser på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponeringen ved dosenivå som ikke ga effekt hos mus og rotter, var ekvivalent med 3 og 7 ganger den humane systemiske eksponeringen under behandling. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent, men disse dataene tyder på at en karsinogen risiko for mennesker oppveies av den potensielle kliniske nytten.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser med dolutegravir har blitt undersøkt i en toksisitetsstudie med rotter med gjentatt oral dosering (opptil 26 uker) og hos aper (opptil 38 uker). Den primære effekten av dolutegravir var gastrointestinal intoleranse og irritasjon hos rotter og aper ved doser som, basert på AUC, ga systemisk eksponering på henholdsvis ca. 38 og 1,5 ganger den humane kliniske eksponering ved doser på 50 mg. Fordi gastrointestinal (GI) intoleranse er antatt å være forårsaket av lokal virkning av virkestoffet, er mg/kg eller mg/m² passende metriske mål for å bestemme sikkerheten for denne typen toksisitet. GI intoleranse hos aper forekom ved en dose som var 30 ganger høyere enn tilsvarende mg/kg-dose til mennesker (basert på et menneske som veier 50 kg), og 11 ganger høyere enn tilsvarende mg/m²-dose til mennesker for en total daglig klinisk dose på 50 mg.

I toksikologistudier er det vist at abakavir øker levervekt hos rotter og aper. Den kliniske relevans av disse funnene er ikke kjent. Fra kliniske studier er det ingen evidens for at abakavir er levertoksisk. Hos mennesker er det ikke observert autoinduksjon av metabolismen av abakavir eller induksjon av metabolismen av andre legemidler som metaboliseres i lever.

Det ble observert lett myokard-degenerasjon i hjertet hos mus og rotter etter administrasjon av abakavir i to år. Den systemiske eksponeringen tilsvarte 7 til 21 ganger forventet systemisk eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans av dette funnet er ikke fastslått.

Reproduksjonstoksikologi

I studier av reproduksjonstoksisitet hos dyr er det vist at lamivudin og abakavir passerer placentabarrieren.

Oral administrering av dolutegravir til drektige rotter i doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 17 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksisitet eller teratogenitet (50 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC).

Oral administrering av dolutegravir til drektige kaniner i doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 18 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksisitet eller teratogenitet (0,74 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC). Hos kaniner ble det sett toksisk effekt på mordyret (nedsatt matinntak, lite/ingen fæces/urin, nedsatt økning i kroppsvekt) ved 1000 mg/kg (0,74 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC).

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men det var indikasjoner på en økning i tidlig embryonal død hos kaniner ved relativt lave systemiske eksponeringer, som kan sammenliknes med det som ble observert hos mennesker. En liknende effekt ble ikke sett hos rotter, selv ved svært høye systemiske eksponeringer.

Abakavir har vist toksisitet på embryo- og fosterutviklingen hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse funnene omfatter redusert fostervekt, føtalt ødem, økt forekomst av skjelettendringer/misdannelser, tidlig uterin død og dødfødsler. På grunn av denne embryoføtale toksisiteten, er det ikke mulig å trekke konklusjoner om abakavirs teratogene potensiale.

En fertilitetsstudie med rotter har vist at dolutegravir, abakavir og lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E 421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K29/32

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat.

Tablettdrasjering

Poly(vinyl)alkohol – delvis hydrolysert

Titandioksid

Makrogol

Talkum

Svart jernoksid

Rødt jernoksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørkemidlet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite bokser av HDPE (polyetylen med høy tetthet) med barnesikker kork av polypropylen og en polyetylen-belagt forsegling (induksjonsvarme).

Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og en pose tørkemiddel.

Flerpakninger som inneholder 90 (3 pakninger på 30) filmdrasjerte tabletter. Hver pakning med 30 filmdrasjerte tabletter inneholder en pose tørkemiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. september 2014
Dato for siste fornyelse: 20. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbare tablett inneholder 5 mg dolutegravir (som natrium), 60 mg abakavir (som sulfat) og 30 mg lamivudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett

Gule, bikonvekse, kapselformede, dispergerbare tabletter, ca. 14 x 7 mm preget med «SV WTU» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Triumeq er indisert til behandling av barn som er infisert med humant immunsviktvirus (hiv), og som veier fra minst 14 kg til under 25 kg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før oppstart av behandling med abakavir-holdige legemidler, bør screening for bærere av HLA-B*5701-allelet foretas på enhver hiv-smittet pasient, uavhengig av etnisk opphav (se pkt. 4.4). Abakavir bør ikke brukes hos pasienter som er kjente bærere av HLA-B*5701-allelet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør forskrives av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Barn (som veier fra minst 14 kg til under 25 kg)

Anbefalt dose Triumeq dispergerbare tabletter bestemmes på grunnlag av vekt (se tabell 1).

Tabell 1 Anbefalt dose dispergerbare tabletter hos barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg

Kroppsvekt (kg)	Daglig dose	Antall tabletter
14 til under 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC én gang daglig	Fem
20 til under 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC én gang daglig	Seks

DTG = dolutegravir, ABC = abakavir, 3TC = lamivudin.

Barn (som veier minst 14 kg), administrert samtidig med sterke enzyminduktorer

Den anbefalte dosen dolutegravir skal endres når Triumeq dispergerbare tabletter administreres samtidig med etravirin (uten boostrede proteasehemmere), efavirenz, nevirapin, rifampicin, tipranavir/ritonavir, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og johannesurt (se tabell 2).

Tabell 2 Anbefalt dose dispergerbare tabletter hos barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg, ved samtidig administrering med sterke enzyminduktorer

Kroppsvekt (kg)	Daglig dose	Antall tabletter
14 til under 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC én gang daglig OG En ekstra 25 mg dose dolutegravir dispergerbare tabletter administrert ca. 12 timer etter Triumeq.* ELLER En ekstra 40 mg dose dolutegravir filmdrasjerte tabletter administrert ca. 12 timer etter Triumeq.*	Fem OG Se produktinformasjon for dolutegravir dispergerbare tabletter. ELLER Se produktinformasjon for dolutegravir filmdrasjerte tabletter.
20 til under 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC én gang daglig OG En ekstra 30 mg dose dolutegravir dispergerbare tabletter administrert ca. 12 timer etter Triumeq.* ELLER En ekstra 50 mg dose dolutegravir filmdrasjerte tabletter administrert ca. 12 timer etter Triumeq.*	Seks OG Se produktinformasjon for dolutegravir dispergerbare tabletter. ELLER Se produktinformasjon for dolutegravir filmdrasjerte tabletter.

*I slike tilfeller må legen konsultere den enkelte produktinformasjonen for dolutegravir.

Separate legemidler av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er tilgjengelige i tilfeller hvor seponering eller dosejustering av ett av virkestoffene er indisert. I slike tilfeller må legen konsultere den enkelte produktinformasjonen for disse legemidlene.

En separat dose med dolutegravir (filmdrasjerte tabletter eller dispergerbare tabletter) er tilgjengelig der en dosejustering er indisert grunnet legemiddelinteraksjoner (f.eks. rifampicin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt, etravirin (uten boostrede proteasehemmere), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se tabell 2 og pkt. 4.5).

Filmdrasjerte tabletter

Triumeq er tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter for pasienter som veier minst 25 kg. Biotilgjengeligheten til dolutegravir fra filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter er ikke sammenlignbar; de kan derfor ikke uten videre byttes med hverandre (se pkt. 5.2).

Glemte doser

Hvis pasienten glemmer en dose med Triumeq, bør pasienten ta den så raskt som mulig, med mindre den neste dosen skal tas innen 4 timer. Hvis neste dose skal tas innen 4 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen, men bare fortsette i henhold til den vanlige doseringsplanen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrensede data tilgjengelig på bruk av dolutegravir, abakavir og lamivudin hos pasienter som er 65 år og eldre. Det er ingenting som tilsier at eldre pasienter behøver en annen dose enn yngre voksne pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av lamivudin hos barn med nedsatt nyrefunksjon som veier mindre enn 25 kg. Triumeq anbefales derfor ikke brukt hos ungdom eller barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg og har en kreatininclearance som er lavere enn 50 ml/min (se pkt 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren. Ingen kliniske data er tilgjengelige for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, derfor er bruk av Triumeq ikke anbefalt med mindre det vurderes som nødvendig. Hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 5-6) er tett oppfølging påkrevd, inkludert overvåking av plasmanivået av abakavir om mulig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Triumeq hos barn som veier mindre enn 14 kg, har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Triumeq kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Triumeq må løses opp i drikkevann. Tabletten(e) skal løses helt opp i 20 ml drikkevann før de svelges. Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses. Legemiddeldosen må gis innen 30 minutter etter tilberedning. Hvis det har gått mer enn 30 minutter, skal dosen skylles ut og en ny dose tilberedes (se pkt. 6.6 og Trinnavis bruksanvisning).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med legemidler med smale terapeutiske vindu, som er substrater for organisk kationtransportør (OCT) 2, inkludert men ikke begrenset til fampridin (også kjent som dalfampridin; se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8)

Både abakavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8) med visse fellestrekk, som feber og/eller utslett med andre symptomer som indikerer involvering av flere organer. Klinisk er det ikke mulig å fastslå hvorvidt en overfølsomhetsreaksjon overfor Triumeq er forårsaket av abakavir eller dolutegravir. Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hyppigere ved bruk av abakavir, hvor av noen har vært livstruende og i sjeldne tilfeller fatale, når de ikke har blitt hensiktsmessig behandlet. Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er høy hos pasienter som tester positivt for HLA-B*5701-allelet, men også pasienter som ikke bærer dette allelet, har utviklet overfølsomhetsreaksjoner.

Derfor skal følgende alltid overholdes:

- HLA-B*5701-status skal alltid avklares før behandlingen starter.

- Behandling med Triumeq skal aldri startes hos pasienter med en positiv HLA-B*5701-status, eller hos pasienter med en negativ HLA-B*5701-status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir under et tidligere behandlingsregime som inneholdt abakavir.
- Dersom det mistenkes at pasienten har en overfølsomhetsreaksjon, **må Triumeq seponeres umiddelbart**, selv ved fravær av HLA-B*5701-allelet. Forsinket avbrudd i behandling med Triumeq etter utbrudd av overfølsomhet kan resultere i en livstruende reaksjon. Klinisk status, deriblant leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåkes.
- Etter at behandlingen med Triumeq er seponert på grunn av mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, **må behandling med Triumeq eller andre legemidler som inneholder abakavir eller dolutegravir, aldri gjenopptas.**
- Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir kan gjenopptagelse av behandling med legemidler som inneholder abakavir, medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død.
- For å unngå at pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon, starter igjen med abakavir og dolutegravir, bør de bes om å kaste sine resterende Triumeq-tabletter.

Klinisk beskrivelse av overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med dolutegravir i kliniske studier, og var karakterisert ved utslett, konstitusjonelle funn og noen ganger nedsatt organfunksjon, deriblant alvorlige leverreaksjoner.

Overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir er godt karakterisert i kliniske studier og oppfølging etter markedsføring. Symptomene oppstod vanligvis i løpet av de første seks ukene (median tid til de oppstod, var 11 dager) etter påbegynt behandling med abakavir, **selv om disse reaksjonene kan oppstå når som helst under behandlingen.**

Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner på abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre tegn og symptomer som er observert som en del av en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, er beskrevet nærmere under pkt. 4.8 (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger), deriblant luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer. Det er verdt å merke seg at slike symptomer **kan føre til at overfølsomhetsreaksjoner feilaktig diagnostiseres som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt.** Symptomene som er relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen, forverres med fortsatt behandling **og kan bli livstruende.** Disse symptomene forsvinner vanligvis etter seponering av abakavir.

Livstruende reaksjoner har oppstått raskt (innen timer), om enn sjeldent, etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde seponert behandlingen av andre grunner enn symptomer på overfølsomhet (se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). For slike pasienter må gjenopptak av behandling med abakavir utføres et sted hvor medisinsk assistanse er lett tilgjengelig.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og økte lipid- og glukoseverdier i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan delvis være knyttet til sykdomskontroll og livsstil. For lipider og vekt er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt. For monitorering av lipider og glukose i blodet henvises det til etablerte retningslinjer for hivbehandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Leversykdom

Sikkerhet og effekt av Triumeq er ikke fastslått hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Triumeq anbefales ikke brukt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med preeksisterende nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av abnormal leverfunksjon ved antiretroviral kombinasjonsbehandling, og må overvåkes etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold i eller seponering av behandlingen.

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C

Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og som får antiretroviral kombinasjonsbehandling, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, henvises det også til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Triumeq inneholder lamivudin, som er aktivt mot hepatitt B. Abakavir og dolutegravir mangler slik aktivitet. Behandling med kun lamivudin anses vanligvis ikke som tilstrekkelig behandling av hepatitt B, siden risikoen for utvikling av hepatitt B-resistens er høy. Dersom Triumeq blir brukt hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B, er vanligvis ytterligere antiviral behandling nødvendig. Det henvises til behandlingsretningslinjene.

Dersom Triumeq seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B-virus, anbefales det regelmessig måling av både leverfunksjon og markører for HBV-replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener, som kan medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofte referert til som PCP). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt, og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Økninger i leververdier forenlig med immunt reaktiveringssyndrom ble observert hos noen pasienter med samtidig infeksjon med både hepatitt B og/eller C ved oppstart av dolutegravirbehandlingen. Overvåkning av leververdiene er anbefalt hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C. (Se «Pasienter med kronisk hepatitt B eller C» tidligere under dette punktet, samt under pkt. 4.8).

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering in utero

Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller post-natalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytopeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente, er for tiden ukjent. Disse funnene bør vurderes for hvert barn som eksponeres *in utero* for nukleosid- og nukleotidanaloger, som presenteres

med alvorlige kliniske funn av ukjent etiologi, særlig nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Kardiovaskulære hendelser

Selv om de tilgjengelige data fra kliniske og observasjonelle studier med abakavir viser inkonsistente resultater, antyder flere studier en økt risiko for kardiovaskulære hendelser (spesielt myokardinfarkt) hos pasienter som behandles med abakavir. Når Triumeq forskrives bør derfor nødvendige forholdsregler tas for å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

I tillegg bør det vurderes alternative behandlingsmuligheter til regimet som inneholder abakavir ved behandling av pasienter med høy kardiovaskulær risiko.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert bruk av kortikosteroider, bisfosfonater, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon, høy kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasientene bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever verk og smerter i ledd, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Opportunistiske infeksjoner

Pasientene bør informeres om at Triumeq eller annen antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infeksjon, og at de fremdeles kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. Pasientene bør derfor følges nøye av leger med erfaring i behandling av disse hivrelaterte sykdommene.

Legemiddelresistens

Bruk av Triumeq er ikke anbefalt for pasienter med resistens overfor integrasehemmere, da det er utilstrekkelige data til å kunne anbefale en dose med dolutegravir hos ungdom, barn og spedbarn med resistens mot integrasehemmere.

Legemiddelinteraksjoner

Den anbefalte dosen av dolutegravir skal justeres når Triumeq dispergerbare tabletter gis samtidig med rifampicin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt, etravirin (uten boostrede proteasehemmere), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Triumeq bør ikke administreres samtidig med antacida som inneholder flerverdige kationer. Det anbefales å administrere Triumeq 2 timer før eller 6 timer etter disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Når de tas med mat, kan Triumeq og kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium tas samtidig. Dersom Triumeq tas i fastende tilstand, anbefales det å ta kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium enten 2 timer etter eller 6 timer før Triumeq (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øker metforminkonsentrasjonen. En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll (se pkt. 4.5). Metformin utskilles renalt og det er derfor viktig med oppfølging av nyrefunksjonen ved samtidig behandling med dolutegravir. Det er mulig at denne kombinasjonen kan øke risikoen for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (stadium 3a, kreatininclearance [CrCl] 45–59 ml/min), og forsiktighet anbefales. Reduksjon av metformindosen bør i høy grad vurderes.

Kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Triumeq skal ikke tas samtidig med andre legemidler som inneholder dolutegravir, abakavir, lamivudin eller emtricitabin, med unntak av når en dosejustering av dolutegravir er indisert på grunn av legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Triumeq inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Triumeq inneholder dolutegravir, abakavir og lamivudin, og alle interaksjoner som er identifisert for hvert enkelt av disse midlene, er derfor relevante for Triumeq. Det er ikke forventet noen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mellom dolutegravir, abakavir og lamivudin.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til dolutegravir, abakavir og lamivudin

Dolutegravir elimineres hovedsakelig gjennom metabolisme via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) og brystkreft-resistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av Triumeq og andre legemidler som hemmer UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 og/eller P-gp, kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Legemidler som inducerer disse enzymene eller transportproteinene, kan redusere plasmakonsentrasjonen av dolutegravir og redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir (se tabell 3).

Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse syrehemmende legemidler (antacida) (se tabell 3).

Abakavir blir metabolisert via UGT (UGT2B7) og alkoholdehydrogenase. Samtidig administrering av induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin og fenytoin) eller hemmere (f.eks. valproinsyre) av UGT-enzymene eller forbindelser som elimineres via alkohol-dehydrogenase, kan endre eksponeringen for abakavir.

Lamivudin elimineres via nyrene. Aktiv renal utskillelse av lamivudin via urinen blir mediert av OCT2 og multidrug- og toksinekstrusjonstransportører (MATE1 og MATE2-K). Trimetoprim (en hemmer av disse legemiddeltransportørene) har blitt vist å øke plasmakonsentrasjonen av lamivudin, men den resulterende økningen var ikke klinisk signifikant (se tabell 3). Dolutegravir er en OCT2- og MATE1-hemmer. Basert på en overkrysningsstudie-analyse er imidlertid lamivudin-konsentrasjonen den samme med eller uten samtidig administrering av dolutegravir, og dette indikerer at dolutegravir ikke har noen effekt på eksponeringen for lamivudin *in vivo*. Lamivudin er også et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OCT1. Siden hepatisk eliminering spiller en liten rolle i clearance av lamivudin, er det lite sannsynlig at legemiddelinteraksjoner grunnet hemming av OCT1 har klinisk signifikans.

Selv om abakavir og lamivudin er substrater av BCRP og P-gp *in vitro*, er det på bakgrunn av den høye absolutte biotilgjengeligheten av abakavir og lamivudin (se pkt. 5.2) lite sannsynlig at hemmere av disse efflukstransportørene resulterer i en klinisk relevant endring av konsentrasjonen av abakavir eller lamivudin.

Effekten av dolutegravir, abakavir og lamivudin på farmakokinetikken til andre legemidler

In vivo hadde dolutegravir ingen innvirkning på midazolam, en CYP3A4-probe. Basert på *in vivo* og/eller *in vitro* data er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for noen sentrale enzymer eller transportproteiner som CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (se pkt. 5.2 for mer informasjon).

In vitro hemmer dolutegravir de renale transportproteinene OCT2 og MATE1. *In vivo* ble 10–14 %

reduksjon i kreatininclearance (utskilt fraksjon er avhengig av OCT2- og MATE1-transport) observert hos pasienter. *In vivo* kan dolutegravir øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles ved hjelp av OCT2 og/eller MATE1 (f.eks. fampridin (også kjent som dalfampridin), metformin) (se tabell 3).

In vitro hemmer dolutegravir de organiske aniontransportørene (OAT)1 og OAT3 for renalt opptak. Basert på den manglende effekt på farmakokinetikken til OAT-substratet tenofovir *in vivo*, er *in vivo* hemming av OAT1 usannsynlig. Hemming av OAT3 har ikke blitt undersøkt *in vivo*. Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler med OAT3-avhengig utskillelse.

In vitro viste abakavir potensiale til å hemme CYP1A1 og begrenset potensiale til å hemme metabolisme mediert av CYP3A4. Abakavir var en hemmer av MATE1; de kliniske implikasjonene er ukjent.

In vitro var lamivudin en hemmer av OCT1 og OCT2. De kliniske implikasjonene er ukjent.

Fastslåtte og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 3.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom dolutegravir, abakavir, lamivudin og samtidig administrerte legemidler er listet opp i tabell 3 (økning er vist som « ↑ », reduksjon som « ↓ », ingen endring som « ↔ », areal under plasmakonsentrasjon/tid-kurven som « AUC », observert maksimalkonsentrasjon som « C_{max} », konsentrasjon på slutten av doseringsintervallet som « C_τ »). Tabellen skal ikke anses som komplett og skal kun betraktes som representativ for de studerte klassene.

Tabell 3: Legemiddelinteraksjoner

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon, geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Antiretrovirale legemidler		
<i>Ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmere</i>		
Etravirin uten boostrede proteasehemmere / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymene)	Etravirin uten boostrede proteasehemmere reduserte plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Anbefalt dose av dolutegravir skal justeres hos pasienter som tar etravirin uten boostrede proteasehemmere. Barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg: Doseanbefalinger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.2).
Lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon, geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (tidligere kontroller) (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Anbefalt dose av dolutegravir skal justeres når det gis samtidig med efavirenz. Barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg: Doseanbefalinger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.2).
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, på grunn av induksjon er det forventet en tilsvarende reduksjon i eksponering som observert med efavirenz)	På grunn av enzyminduksjon kan samtidig administrering med nevirapin redusere plasmakonsentrasjonen av dolutegravir, og dette er ikke undersøkt. Effekten av nevirapin på dolutegravir-eksponeringen er sannsynligvis tilsvarende eller mindre enn for efavirenz. Anbefalt dose av dolutegravir skal justeres når det gis samtidig med nevirapin. Barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg: Doseanbefalinger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.2).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTI-er)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig når Triumeq blir kombinert med nukleoside reverstranskriptasehemmere.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin.	Interaksjon ikke undersøkt	Triumeq anbefales ikke brukt i kombinasjon med emtricitabinholdige legemidler, siden både lamivudin (i Triumeq) og emtricitabin er cytidin-analoger (dvs. en risiko for intracellulære interaksjoner (se pkt. 4.4))

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon, geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Proteasehemmere</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (tidligere kontroller) (hemming av UGT1A1- og CYP3A-enzymene)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Atazanavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Tipranavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymene)	Anbefalt dose av dolutegravir skal justeres når det gis samtidig med tipranavir/ritonavir. Barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg: Doseanbefalinger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.2).
Fosamprenavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymene)	Fosamprenavir/ritonavir reduserer dolutegravir-konsentrasjonen, men basert på begrensede data ga dette ikke redusert effekt i fase III-studier. Ingen dosejustering er nødvendig.
Lopinavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Lopinavir + ritonavir / Abakavir	Abakavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon, geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
	(induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	
Andre antivirale legemidler		
Daclatasvir / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir forårsaket ingen klinisk relevant endring i plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Dolutegravir forårsaket ingen endring i plasmakonsentrasjonen av daklatasvir. Ingen dosejustering er nødvendig.
Antiinfektiva		
Trimetoprim / sulfametoksazol (kotrimoksazol) / abakavir Trimetoprim / sulfametoksazol (kotrimoksazol) / lamivudin (160 mg/800 mg én gang daglig i 5 dager/300 mg enkeltdose)	Interaksjon ikke undersøkt Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔ (hemming av organisk kationtransportør)	Dosejustering av Triumeq er ikke nødvendig, såfremt ikke pasienten har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Anbefalt dose av dolutegravir skal justeres når det gis samtidig med rifampicin. Barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg: Doseanbefalinger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.2).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Antiepileptika		
Karbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Anbefalt dose av dolutegravir skal justeres når det gis samtidig med karbamazepin. Barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg: Doseanbefalinger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.2).

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon, geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoin/dolutegravir Okskarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir↓ (Ikke undersøkt, reduksjon forventet på grunn av induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymene, en reduksjon i eksponeringen som tilsvarer den sett med karbamazepin, er forventet)	Anbefalt dose av dolutegravir skal justeres når det gis samtidig med slike metabolske induktorer. Barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg: Doseanbefalinger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.2).
Antihistaminer (histamin H2-reseptorantagonister)		
Ranitidin	Interaksjon ikke undersøkt. Klinisk signifikant interaksjon er usannsynlig.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Cimetidin	Interaksjon ikke undersøkt. Klinisk signifikant interaksjon er usannsynlig.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Cytotoksika		
Kladribin/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>In vitro</i> hemmer lamivudin den intracellulære fosforylering av kladribin, noe som fører til en potensiell risiko for tap av kladribins effekt ved kombinasjon i en klinisk setting. Noen kliniske funn tyder også på en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin	Samtidig bruk av Triumeq og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Opioider		
Metadon/abakavir (40 til 90 mg én gang daglig i 14 dager/600 mg enkeltdose, deretter 600 mg to ganger daglig i 14 dager)	Abakavir: AUC ↔ Cmax ↓35 % Metadon: CL/F ↑22 %	Justering av metadondosen er sannsynligvis ikke nødvendig hos de fleste pasienter, men av og til kan ny titrering av metadon være påkrevet.
Retinoider		
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)	Interaksjon ikke undersøkt Mulig interaksjon pga. felles elimineringsmekanisme via alkoholdehydrogenase (abakavir-komponenten).	Utilstrekkelige data til å kunne anbefale dosejustering.
Diverse		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/dolutegravir Etanol/lamivudin Etanol/abakavir (0,7 g/kg enkeltdose/600 mg enkeltdose)	Interaksjon ikke undersøkt (hemming av alkoholdehydrogenase) Abakavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon, geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudin	300 mg enkeltdose av lamivudin mikstur, oppløsning Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Unngå langvarig bruk av Triumeq sammen med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (som for eksempel xylitol, mannitol, laktitol, maltitol) når det er mulig. Vurder hyppigere overvåkning av viral mengde hiv-1 når samtidig langvarig bruk ikke kan unngås.
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kjent som dalfampridin) / dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administrering av dolutegravir har potensial til å forårsake anfall grunnet økt plasmakonsentrasjon av fampridin via hemming av OCT2-transportøren; samtidig administrering har ikke blitt undersøkt. Samtidig administrering av fampridin med Triumeq er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Antacida og tilskudd</i>		
Magnesium / aluminiumholdige antacida / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	Magnesium/ aluminiumholdige antacida bør tas godt adskilt i tid fra administrering av Triumeq (minimum 2 timer etter eller 6 timer før inntak av Triumeq).
Kalsiumtilskudd/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	<ul style="list-style-type: none"> - Når de tas med mat, kan Triumeq og kosttilskudd eller multivitaminert som inneholder kalsium, jern eller magnesium tas samtidig. - Dersom Triumeq tas i fastende tilstand, anbefales det å ta disse kosttilskuddene enten 2 timer etter eller 6 timer før inntak av Triumeq. <p>De nevnte reduksjonene av dolutegravireksponering ble observert med inntak av dolutegravir og disse kosttilskuddene i fastende tilstand. Etter inntak av mat ble endringene i eksponering etter samtidig inntak med kalsium- eller jerntilskudd modifisert av matens effekt, noe som resulterte i en eksponering som var lik den som ble oppnådd med dolutegravir administrert i fastende tilstand.</p>
Jerntilskudd/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	
Multivitaminert (som inneholder kalsium, jern eller magnesium) / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	

Legemidler inndelt i terapeutiske områder	Interaksjon, geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg én gang daglig: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg to ganger daglig: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon bør en dosejustering av metformin vurderes når det gis samtidig med dolutegravir, på grunn av økt risiko for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon grunnet økning i metforminkonsentrasjonen (pkt. 4.4).
<i>Urtepreparater</i>		
Johannesurt/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, reduksjon forventet på grunn av induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymene, en reduksjon i eksponeringen som tilsvarende den sett med karbamazepin, er forventet)	Anbefalt dose av dolutegravir skal justeres når det gis samtidig med johannesurt. Barn som veier fra minst 14 kg til under 25 kg: Doseanbefalinger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.2).
<i>Orale antikonseptiva</i>		
Etinyløstradiol (EØ) og norgestromin (NGMN) / dolutegravir	Effekt av dolutegravir: EØ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Effekt av dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hadde ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) eller progesteron. Ingen dosejustering av perorale antikonseptiva er nødvendig når de blir administrert samtidig med Triumeq.
<i>Antihypertensiva</i>		
Riociguat/abakavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> hemmer abakavir CYP1A1. Samtidig administrering av en enkelt dose riociguat (0,5 mg) til hivpasienter som mottar Triumeq, førte til en omtrent tre ganger høyere riociguat AUC _(0-∞) sammenlignet med historisk riociguat AUC _(0-∞) rapportert hos friske forsøkspersoner.	Det kan være nødvendig å redusere dosen av riociguat. Se produktinformasjonen for riociguat for doseringsalternativer.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal få råd om den potensielle risikoen for nevrالرrørdefekter med dolutegravir (en komponent i Triumeq, se nedenfor), inkludert vurdering av effektiv prevensjon.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med Triumeq drøftes med pasienten.

Graviditet

Humane data fra en studie av fødselsutfall i Botswana viser en liten økning av nevrالرrørdefekter; 7 tilfeller av 3591 nedkomster (0,19 %; 95 % KI 0,09 %, 0,40 %) hos mødre eksponert for regimer som inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning sammenlignet med 21 tilfeller av 19 361 nedkomster (0,11 %; 95 % KI 0,07 %, 0,17 %) for kvinner eksponert for regimer som ikke inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning.

Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle befolkningen ligger i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levendefødsler (0,05–0,1 %). De fleste nevrالرrørdefekter oppstår i løpet av de 4 første ukene av embryoutvikling etter befruktning (ca. 6 uker etter siste menstruasjonsperiode). Hvis en graviditet bekreftes i første trimester under behandling med Triumeq, skal fordeler og risikoer ved fortsatt behandling med Triumeq sammenlignet med bytte til et annet antiretroviralt regime drøftes med pasienten, hvor det tas hensyn til gestasjonsalderen og den kritiske tidsperioden for utvikling av nevrالرrørdefekt.

Data som er analysert fra Antiretroviral Pregnancy Registry, tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser hos mer enn 600 kvinner som ble eksponert for dolutegravir under graviditeten, men er foreløpig utilstrekkelige for vurdering av risikoen for nevrالرrørdefekt.

I reproduksjonstoksikologiske studier med dolutegravir hos dyr ble det ikke identifisert noen uønskede utviklingsutfall, inkludert nevrالرrørdefekter (se pkt. 5.3).

I mer enn 1000 utfall fra eksponering for dolutegravir under andre og tredje trimester av graviditet ble det ikke sett økt risiko for toksisitet på foster/nyfødt. Triumeq skal bare brukes i andre og tredje trimester når den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Dolutegravir krysser over i placenta hos mennesker. Hos hivsmittede gravide kvinner var median føtal navlestrengskonsentrasjon av dolutegravir omtrent 1,3 ganger høyere sammenlignet med mors perifere plasmakonsentrasjon.

Det er utilstrekkelig informasjon om effekten av dolutegravir hos nyfødte.

Når det gjelder lamivudin, indikerer en stor mengde data (mer enn 5200 utfall fra bruk under første trimester) ingen misdannende toksisitet. En moderat mengde data (mer enn 1200 utfall fra bruk under første trimester) indikerer ingen misdannende toksisitet av abakavir.

Abakavir og lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon, og abakavir har vist seg å være karsinogent i dyremodeller (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans av disse funnene er ikke kjent.

Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* blitt vist å forårsake mitokondriell skade i variabel grad. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn som ble eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amming

Dolutegravir blir skilt ut i små mengder i morsmelk hos mennesker (en median morsmelk til mors plasma-ratio på 0,033 er vist for dolutegravir). Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir på nyfødte/spedbarn.

Abakavir og dets metabolitter utskilles i melken til diegivende rotter. Abakavir utskilles også i morsmelk hos mennesker.

Basert på mer enn 200 mor/barn-par behandlet for hiv, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for hiv svært lave (< 4 % av morens serumkonsentrasjon) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hivsmittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av dolutegravir, abakavir eller lamivudin på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen effekter av dolutegravir, abakavir eller lamivudin på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Triumeq har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at svimmelhet er rapportert under behandling med dolutegravir.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene relatert til dolutegravir og abakavir/lamivudin var kvalme (12 %), insomni (7 %), svimmelhet (6 %) og hodepine (6 %).

Mange av bivirkningene som er oppgitt i tabellen nedenfor, er vanlige (kvalme, oppkast, diaré, feber, letargi, utslett) hos pasienter med abakavir-overfølsomhet. Pasienter med noen av disse symptomene bør derfor undersøkes nøye med tanke på slik overfølsomhet (se pkt. 4.4). Svært sjeldne tilfeller av erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert når abakavir-overfølsomhet ikke kunne utelukkes. I slike tilfeller bør legemidler som inneholder abakavir, seponeres permanent.

Den alvorligste bivirkningen relatert til behandling med dolutegravir og abakavir/lamivudin, sett hos enkelte pasienter, var en overfølsomhetsreaksjon som omfattet utslett og alvorlige levereffekter (se pkt. 4.4 og Beskrivelse av utvalgte bivirkninger i under dette punktet).

Bivirkningstabell

Bivirkninger fra kliniske studier og etter markedsføring som er relatert til behandling med komponentene i Triumeq, er oppgitt i tabell 4 etter organsystem, organklasse og absolutt frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 4: Bivirkningstabell forbundet med kombinasjonen dolutegravir + abakavir/lamivudin i en analyse av samlede data fra: kliniske studier fase IIb til fase IIIb eller etter markedsføring; og bivirkninger ved behandling med dolutegravir, abakavir og lamivudin i kliniske studier og etter markedsføring, brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	
Mindre vanlige:	nøytropeni ¹ , anemi ¹ , trombocytopeni ¹
Svært sjeldne:	Erytroplasi ¹
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	
Vanlige:	overfølsomhet (se pkt. 4.4)
Mindre vanlige:	immunt reaktiveringssyndrom (se pkt. 4.4)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Vanlige:	anoreksi ¹
Mindre vanlige:	hypertriglyseridemi, hyperglykemi
Svært sjeldne:	laktacidose ¹
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Svært vanlige:	insomni
Vanlige:	unormale drømmer, depresjon, angst ¹ , mareritt, søvnforstyrrelser
Mindre vanlige:	selvmordstanker eller selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen), panikkanfall
Sjeldne:	fullført selvmord (særlig hos pasienter med en tidligere depresjon eller psykisk lidelse)
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hodepine
Vanlige:	svimmelhet, somnolens, letargi ¹
Svært sjeldne:	perifer nevropati ¹ , parestesi ¹
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	
Vanlige:	hoste ¹ , nesesyntomer ¹
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	kvalme, diaré,
Vanlige:	oppkast, flatulens, abdominal smerte, smerte i øvre abdomen, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, gastroøsofageal refluks-sykdom, dyspepsi
Sjeldne:	pankreatitt ¹
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyet alanin aminotransferase (ALAT) og/eller aspartat aminotransferase (ASAT)
Mindre vanlige:	hepatitt
Sjeldne:	akutt leversvikt ¹ , økt bilirubin ²
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige:	utslett, pruritus, alopesi ¹
Svært sjeldne:	erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnson syndrom ¹ , toksisk epidermal nekrolyse ¹
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	artralgi ¹ , muskelsykdommer ¹ (inkludert myalgi ¹)
Sjeldne:	rabdomyolyse ¹
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	utmattelse
Vanlige:	asteni, feber ¹ , utilpasshet ¹
<i>Undersøkelser:</i>	
Vanlige:	CPK-økning, vektøkning
Sjeldne:	amylaseøkning ¹
¹ Denne bivirkningen ble identifisert fra kliniske studier eller erfaring etter markedsføring når	

Frekvens	Bivirkning
	dolutegravir, abakavir eller lamivudin ble brukt samtidig med andre antiretrovirale legemidler, eller etter markedsføring med Triumeq. ² I kombinasjon med økning i transaminaser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner

Både abakavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner, som ble observert hyppigere for abakavir. Overfølsomhetsreaksjoner som er observert for hvert av disse legemidlene (beskrevet nedenfor), har noen fellestrekk, som feber og/eller utslett og andre symptomer som tyder på involvering av flere organer. Tiden til innsettende reaksjon var vanligvis 10–14 dager for både abakavir- og dolutegravir-relaterte reaksjoner, men reaksjoner på abakavir kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Behandling med Triumeq må seponeres umiddelbart dersom en overfølsomhetsreaksjon ikke kan utelukkes på klinisk grunnlag, og behandling med Triumeq eller andre abakavir- eller dolutegravir-holdige legemidler må aldri gjenopptas. Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon om pasientbehandling ved mistenkt overfølsomhetsreaksjon på Triumeq.

Overfølsomhet for dolutegravir

Symptomer inkluderer utslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organ dysfunksjon, inkludert alvorlige leverreaksjoner.

Overfølsomhet for abakavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhetsreaksjonen er oppgitt nedenfor. Disse symptomene er identifisert enten i kliniske studier eller under overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert hos minst 10 % av pasientene som hadde en overfølsomhetsreaksjon, er i fet tekst.

Nesten alle pasienter som utvikler overfølsomhetsreaksjoner, vil få feber og/eller utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende utslett) som del av syndromet. Reaksjonene har imidlertid forekommet uten utslett eller feber. Andre nøkkelsymptomer omfatter gastrointestinale symptomer, luftveissymptomer eller konstitusjonelle symptomer som letargi og utilpasshet.

Hud	Utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende)
<i>Gastrointestinalkanalen</i>	Kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte , munnsår
<i>Luftveiene</i>	Dyspné, hoste , sår hals, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), respirasjonssvikt
<i>Diverse</i>	Feber, letargi, utilpasshet , ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse
<i>Nevrologisk/psykiatrisk</i>	Hodepine , parestesi
<i>Hematologisk</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bukspyttkjertel</i>	Økte leverfunksjonsverdier , hepatitt, leversvikt
<i>Muskler og skjelett</i>	Myalgi , i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase
<i>Urologi</i>	Forhøyet kreatinin, nyresvikt

Symptomer som er relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen, forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende, i sjeldne tilfeller har den vært fatal.

Gjenoppstartet behandling med abakavir etter en overfølsomhetsreaksjon på abakavir, fører til at

symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefall av denne overfølsomhetsreaksjonen er vanligvis alvorligere enn ved første opptreden og kan innebære livstruende hypotensjon og død. Tilsvarende reaksjoner har også i noen tilfeller oppstått etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde bare ett av nøkkelsymptomene på overfølsomhet (se ovenfor) før abakavir ble seponert, og er i svært sjeldne tilfeller også sett hos pasienter som har gjenopptatt behandling uten foregående symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (dvs. pasienter som tidligere har vært ansett som abakavir-tolerante).

Metabolske parametre

Kroppsvekt og lipid- og glukosenivå i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, spesielt hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert, men det rapporterte tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Endrede laboratorieresultater

Forhøyet serumkreatinin forekom i løpet av den første behandlingsuken med dolutegravir og forble stabil i 96 uker. I SINGLE-studien ble det observert en gjennomsnittlig endring fra baseline på 12,6 µmol/l etter 96 ukers behandling. Disse endringene er ikke ansett som klinisk relevante siden de ikke reflekterer en endring av glomerulær filtrasjonsrate.

Asymptomatisk økning av kreatinfosfokinase (CPK) er rapportert i forbindelse med dolutegravir-behandling, hovedsakelig i forbindelse med trening.

Samtidig infeksjon med hepatitt B eller C

I fase III-studier av dolutegravir ble pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C inkludert, forutsatt at leverfunksjonsverdier ved baseline ikke overskred 5 ganger øvre normalverdi (ULN). Totalt sett var sikkerhetsprofilen hos pasienter som samtidig var infisert med hepatitt B og/eller C, tilsvarende som hos pasienter uten samtidig infeksjon med hepatitt B eller C, men for alle behandlingsgrupper var avvikene i ASAT og ALAT større i undergruppene med hepatitt B og/eller C.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen kliniske studie-data på effektene av Triumeq i den pediatrike populasjonen. Individuelle komponenter er undersøkt hos spedbarn, barn og ungdom.

På bakgrunn av tilgjengelige data for dolutegravir brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til å behandle spedbarn, barn og ungdom, ble det ikke identifisert andre sikkerhetsspørsmål enn de som er observert i voksenpopulasjonen.

Preparater med kun abakavir eller lamivudin er undersøkt separat, og som en kombinert dobbel nukleosid grunnbehandling, i antiretroviral kombinasjonsbehandling for å behandle ART-naive og ART-erfarne hiv-infiserte pediatrike pasienter (tilgjengelige data på bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn tre måneder, er begrenset). Ingen andre typer bivirkninger er observert enn de som er karakteristisk for voksenpopulasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke symptomer eller tegn er identifisert etter akutt overdose av dolutegravir, abakavir eller lamivudin, bortsett fra de som er oppgitt som bivirkninger.

Ytterligere behandling bør være som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen. Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av Triumeq. Dersom overdosering forekommer, bør pasienten få støttebehandling og om nødvendig overvåkes på hensiktsmessig måte. Siden lamivudin er dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialyse benyttes ved behandling av overdose, men dette er ikke undersøkt. Det er ikke kjent hvorvidt abakavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse. Siden dolutegravir har høy grad av binding til plasmaproteiner, er det usannsynlig at det kan fjernes i vesentlig grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler for systemisk bruk, antivirale midler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR13

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere strengoverføringstrinnet ved integrasjon av retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA), som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen.

Abakavir og lamivudin er potente selektive hemmere av hiv-1 og hiv-2. Både abakavir og lamivudin metaboliseres sekvensielt av intracellulære kinaser til de respektive 5'-trifosfatene (TP) som er de aktive enhetene som har lengre intracellulær halveringstid, noe som gjør administrering én gang daglig mulig (se pkt. 5.2). Lamivudin-TP (en analog av cytidin) og karbovir-TP (den aktive trifosfatformen av abakavir, en analog av guanosin) er substrater for og kompetitive hemmere av hiv-reverstranskriptase (RT). Den viktigste antivirale aktiviteten skjer imidlertid via inkorporering av monofosfatformen i den virale DNA-kjeden, noe som resulterer i kjedeterminering. Trifosfatene av abakavir og lamivudin viser signifikant lavere affinitet for vertscellens DNA-polymeraser.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet in vitro

Det er vist at dolutegravir, abakavir og lamivudin hemmer replikasjon av laboriestedammer og kliniske isolater av hiv i en rekke celletyper, inkludert transformerte T-cellelinjer, linjer fra monocytter/makrofager og primærkulturer av aktiverte perifere mononukleære blodceller (PMBC-er) og monocytter/makrofager. Den konsentrasjon av virkestoff som er nødvendig for å påvirke virusreplikasjon med 50 % (IC₅₀ – 50 % av inhibitorisk konsentrasjon), varierte i henhold til virus og type vertscelle.

The IC₅₀ for dolutegravir mot forskjellige laboriestedammer ved bruk av PBMC, var 0,5 nM, og ved bruk av MT-4-celler var det i området 0,7–2 nM. Tilsvarende IC₅₀-verdier ble observert for kliniske isolater uten noen stor forskjell mellom subtyper. For et utvalg på 24 hiv-1-isolater av klasse A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var gjennomsnittlig IC₅₀-verdi 0,2 nM (variasjonsbredde: 0,02–2,14).

Gjennomsnittlig IC₅₀ for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (variasjonsbredde: 0,09–0,61).

Gjennomsnittlig IC₅₀ for abakavir mot laboratoriestammer av hiv-1IIIIB og hiv-1HXB2 var i området 1,4 til 5,8 µM. Median eller gjennomsnittlig IC₅₀-verdi for lamivudin mot laboratoriestammer av hiv-1 var i området 0,007 til 2,3 µM. Gjennomsnittlig IC₅₀ mot laboratoriestammer av hiv-2 (LAV2 og EHO) var i området 1,57 til 7,5 µM for abakavir og fra 0,16 til 0,51 µM for lamivudin.

IC₅₀-verdiene for abakavir mot hiv-1 gruppe M-subtyper (A-G) var i området 0,002 til 1,179 µM, mot gruppe O fra 0,022 til 1,21 µM, og mot hiv-2-isolater fra 0,024 til 0,49 µM. For lamivudin var IC₅₀-verdien mot hiv-1-subtyper (A-G) i området fra 0,001 til 0,170 µM, mot gruppe O fra 0,030 til 0,160 µM og mot hiv-2-isolater fra 0,002 til 0,120 µM i perifere mononukleære blodceller.

Hiv-1-isolater (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12, og subtype C eller CRF_AC, n = 13) fra 37 ubehandlede pasienter i Afrika og Asia var følsomme for abakavir (IC₅₀ foldendring < 2,5), og lamivudin (IC₅₀ foldendring < 3,0), unntatt for to CRF02_AG-isolater med foldendring på 2,9 og 3,4 for abakavir. Gruppe O-isolater fra antiretroviral-naive pasienter testet for lamivudin-aktivitet, var svært følsomme.

Kombinasjon av abakavir og lamivudin har demonstrert antiviral aktivitet i cellekulturer mot non-subtype B-isolater og hiv-2-isolater med tilsvarende antiretroviral aktivitet som for subtype B-isolater.

Antiviral aktivitet i kombinasjon med andre antivirale midler

Ingen antagonistiske effekter *in vitro* ble sett med dolutegravir og andre antiretrovirale legemidler (testede midler: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc, adefovir og raltegravir). Dessuten hadde ribavirin tilsynelatende ingen effekt på dolutegravirs aktivitet.

Den antivirale aktiviteten til abakavir i cellekulturer ble ikke antagonisert når det ble kombinert med de nukleoside reverstranskriptase-hemmerne (NRTI) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalcitabin eller zidovudin, den ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehemmeren (PI) amprenavir.

Ingen antagonistiske effekter *in vitro* ble sett med lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede midler: abakavir, didanosin, nevirapin, zalcitabin og zidovudin).

Effekt på humant serum

I 100 % humant serum var den gjennomsnittlige foldendringen for dolutegravir-aktivitet 75, noe som gir en proteinjustert IC₉₀ på 0,064 µg/ml. Studier av plasmaproteinbinding *in vitro* indikerer at abakavir bindes bare i lav til moderat grad (~49 %) til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Lamivudin har lineær farmakokinetikk over det terapeutiske doseområdet og har lav grad av plasmaproteinbinding (under 36 %).

Resistens

Resistens in vitro: (dolutegravir)

Seriepassasje ble brukt for å undersøke utviklingen av resistens *in vitro*. Ved bruk av laboratoriestammen hiv-III gjennom en passasje på 112 dager oppsto de selekterte mutasjonene sakte, med substitusjoner i posisjonene S153Y og F. Disse mutasjonene ble ikke selektert hos pasienter som ble behandlet med dolutegravir i de kliniske studiene. Ved bruk av NL432-stammen ble mutasjonene E92Q (foldendring 3) og G193E (foldendring 3) selektert. Disse mutasjonene har blitt selektert hos pasienter som allerede hadde resistens mot raltegravir, og som deretter ble behandlet med dolutegravir (listet som sekundære mutasjoner for dolutegravir).

I videre seleksjonsforsøk ved bruk av kliniske isolater av subtype B, ble mutasjonen R263K sett i alle 5 isolatene (etter 20 uker og senere). For isolater av subtype C (n = 2) og A/G (n = 2) ble integrasesubstitusjon R263K selektert i det ene isolatet og G118R i to isolater. R263K ble rapportert hos to ART-erfarne, men INI-naive enkeltpasienter med subtypene B og C i det kliniske programmet, men uten effekter på følsomhet for dolutegravir *in vitro*. G118R senker følsomheten for dolutegravir i

seterrettede mutanter (foldendring 10), men ble ikke funnet hos pasienter som fikk dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutasjoner for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke *in vitro*-følsomheten for dolutegravir som enkeltmutasjoner. Når mutasjoner listet som sekundære integrasehemmer-assosierte mutasjoner (for raltegravir/elvitegravir) blir lagt til disse primære mutasjonene i forsøk med seterrettede mutanter, er dolutegravir-følsomheten fremdeles nesten som for villtype, unntatt ved Q148-mutasjon. For Q148-muterte virus ble det sett økende foldendring for dolutegravir etter som antallet sekundære mutasjoner økte. Effekten av Q148-mutasjonene (H/R/K) var også i samsvar med passasjeeksperimenter med seterrettede mutanter *in vitro*. I en seriepassasje med NL432-stammen, startet med seterrettede mutanter inneholdende N155H eller E92Q, ble det ikke sett noen videre seleksjon for resistens (foldendring uforandret rundt 1). Ved start med mutanter inneholdende mutasjonen Q148H (foldendring 1) ble det derimot sett en rekke raltegravir-relaterte sekundære mutasjoner fulgt av en økning i foldendring til verdier > 10.

En klinisk relevant fenotypisk grenseverdi (foldendring kontra villtype-virus) har ikke blitt fastlagt. Genotypisk resistens var en bedre prediktor for utfallet.

Sju hundre og fem raltegravir-resistente isolater fra raltegravir-behandlede pasienter ble analysert for følsomhet for dolutegravir. Dolutegravir har en foldendring < 10 mot 94 % av de 705 kliniske isolatene.

Resistens in vivo: (dolutegravir)

Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + 2 NRTI-er i fase IIb og fase III, ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen eller mot NRTI-klassen (n = 876, oppfølging på 48–96 uker).

Hos pasienter med tidligere behandlingssvikt, men som var naive for integraseklassen (SAILING-studien), ble det observert integrasehemmer-substitusjon hos 4/354 pasienter (oppfølging 48 uker) behandlet med dolutegravir, som ble gitt i kombinasjon med et bakgrunnsregime (BR) valgt av utprøver. Av disse fire hadde to personer en unik R263K-integrasesubstitusjon, med maksimum foldendring på 1,93, én person hadde en polymorf V151V/I-integrasesubstitusjon med maksimum foldendring på 0,92, og én person hadde allerede eksisterende integrasemutasjoner og er antatt å være behandlet med integrasehemmer tidligere eller infisert med integraseresistent virus ved virusmitte. R263K-mutasjonen ble også selektert *in vitro* (se ovenfor).

Resistens in vitro og in vivo: (abakavir og lamivudin)

Abakavir-resistente isolater av hiv-1 har blitt selektert *in vitro* og *in vivo* og er assosiert med spesifikke genotypiske endringer i RT-kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V og Y115F). Under *in vitro* abakavir-seleksjon oppstod M184V-mutasjon først og resulterte i ca. 2-fold økning i IC₅₀, under abakavirs kliniske grense på 4,5-fold endring. Kontinuerlig passasje i økende konsentrasjoner av legemiddel resulterte i seleksjon av doble RT-mutanter 65R/184V og 74V/184V eller trippel RT-mutant 74V/115Y/184V. To mutasjoner ga 7–8-fold endring i følsomhet for abakavir, og kombinasjoner av tre mutasjoner var nødvendige for å gi mer enn 8-fold endring i følsomhet.

Hiv-1-resistens overfor lamivudin involverer utviklingen av en M184I- eller M184V-aminosyreendring nær det aktive området av den virale RT. Denne varianten oppstår både *in vitro* og hos hiv-1-infiserte pasienter som er behandlet med lamivudin-holdige antiretrovirale legemidler. M184V-mutanter har svært redusert følsomhet for lamivudin og nedsatt viral replikasjonskapasitet *in vitro*. M184V er forbundet med ca. 2-fold høyere abakavir-resistens, men gir ikke klinisk resistens mot abakavir.

Isolater som er resistente mot abakavir, kan også ha redusert følsomhet for lamivudin. Kombinasjon av abakavir/lamivudin har vist redusert følsomhet hos virus med substitusjonene K65R med eller uten M184V/I-substitusjon, og hos virus med L74V- pluss M184V/I-substitusjon.

Kryssresistens mellom dolutegravir eller abakavir eller lamivudin og antiretrovirale legemidler fra andre klasser, f.eks. PI-er eller NNRTI-er, er usannsynlig.

Effekter på elektrokardiogram

Ingen relevante effekter ble sett på QTc-intervallet ved doser av dolutegravir som var ca. 3-fold høyere enn klinisk dose. Tilsvarende studier er ikke utført med abakavir eller lamivudin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Triumeq hos hiv-infiserte, behandlingsnaive personer er basert på analyser av data fra flere studier. Analysene inkluderer to randomiserte, internasjonale, dobbelt-blinde studier med aktiv kontroll, SINGLE (ING114467) og SPRING-2 (ING113086), en internasjonal, åpen studie med aktiv kontroll, FLAMINGO (ING114915), og en randomisert, åpen, multisenter, non-inferiority-studie med aktiv kontroll, ARIA (ING117172).

STRIIVING-studien (201147) var en randomisert, åpen, multisenter, non-inferiority overkrysningsstudie med aktiv kontroll hos virologisk suppresserte pasienter uten dokumentert historikk av resistens mot noen klasse.

I SINGLE ble 833 pasienter behandlet med én dose dolutegravir 50 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig pluss en fastdosekombinasjon med abakavir-lamivudin (DTG + ABC/3TC) eller en fastdosekombinasjon med efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Ved baseline var median pasientalder 35 år, 16 % var kvinner, 32 % ikke-hvite, 7 % hadde samtidig infeksjon med hepatitt C og 4 % var CDC-klasse C, og disse karakteristikene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene. Resultat ved uke 48 (inkludert utfall for viktige baselinekovariater) er vist i tabell 5.

Tabell 5: Virologisk utfall av randomisert behandling i SINGLE ved uke 48 (snapshot-algoritme)

	48 uker	
	DTG 50 mg + ABC/3TC én gang daglig N = 414	EFV/TDF/FTC én gang daglig N = 419
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	88 %	81 %
Behandlingsforskjell*	7,4 % (95 % KI: 2,5 %, 12,3 %)	
Ikke virologisk respons†	5 %	6 %
Ingen virologiske data ved uke 48-vinduet	7 %	13 %
Årsaker		
Tatt ut av studien / seponert legemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	2 %	10 %
Tatt ut av studien / seponert legemiddel av andre årsaker§	5 %	3 %
Mangler data i vinduet, men deltok i studien	0	< 1 %
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml etter baseline-kovariater		
Virusmengde i plasma ved baseline (kopier/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100,000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
Baseline CD4+ (celler/mm³)		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 til < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Kjønn		
Menn	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Kvinner	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)

	48 uker	
	DTG 50 mg + ABC/3TC én gang daglig N = 414	EFV/TDF/FTC én gang daglig N = 419
Rase		
Hvit	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afrikansk -amerikansk/afrikansk herkomst/annen	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Alder (år)		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)
<p>* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer. † Omfatter personer som trakk seg før uke 48 pga. manglende effekt og personer som hadde ≥ 50 kopier i uke 48-vinduet. ‡ Omfatter personer som avbrøt på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 t.o.m. uke 48 dersom dette resulterte i ingen virologiske data på behandling i løpet av analysevinduet. § Omfatter årsaker som trukket samtykke, ikke møtt til oppfølging, endret bosted, protokollavvik. Merknader: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg i form av Kivexa/Epzicom fastdosekombinasjon (FDK) EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproksil 245 mg, emtricitabin 200 mg i form av Atripla FDK.</p>		

I den primære 48-ukersanalysen var andelen pasienter med virologisk suppressjon i gruppen på dolutegravir + ABC/3TC, høyere enn i EFV/TDF/FTC-gruppen, $p = 0,003$, og samme behandlingsforskjell ble observert hos personer uavhengig av hiv-RNA-nivå ved baseline ($<$ eller $>$ 100 000 kopier/ml). Median tid til viral suppressjon var kortere med ABC/3TC + DTG (28 mot 84 dager, $p < 0,0001$). Justert gjennomsnittlig endring i antall CD4+ T-celler fra baseline var henholdsvis 267 celler mot 208 celler/mm³ ($p < 0,001$). Både analysene for tid til viral suppressjon og endring fra baseline var forhåndsspesifisert og justert for multiplisitet. Ved uke 96 var responsen henholdsvis 80 % mot 72 %. Forskjellen i endepunkt forble statistisk signifikant ($p = 0,006$). Den statistisk høyere responsen på DTG+ABC/3TC skyldes at flere trakk seg på grunn av bivirkninger i EFV/TDF/FTC-gruppen, uavhengig av virusmengdestratifiseringen. Total behandlingsforskjell ved uke 96 gjelder pasienter med høy og lav virusmengde ved baseline. Ved uke 144 i den åpne delen av SINGLE var virologisk suppressjon opprettholdt, DTG + ABC/3TC-gruppen (71 %) var bedre (superior) enn EFV/TDF/FTC-gruppen (63 %), behandlingsforskjell var 8,3 % (2,0, 14,6).

I SPRING-2 ble 822 pasienter behandlet med enten dolutegravir 50 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig eller raltegravir 400 mg to ganger daglig (blindet), begge med fastdosekombinasjon ABC/3TC (ca. 40 %) eller TDF/FTC (ca. 60 %) gitt åpent. Demografidata ved baseline og utfall er vist i tabell 6. Dolutegravir var non-inferior til raltegravir, inkludert i delgruppen med pasienter med bakgrunnbehandlingsregimet med abakavir/lamivudin.

Tabell 6: Demografi og virologiske utfall av randomisert behandling i SPRING-2 (snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg én gang daglig + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg to ganger daglig + 2 NRTI N = 411
Demografi		
Median alder (år)	37	35
Kvinner	15 %	14 %
Ikke-hvite	16 %	14 %
Hepatitt B og/eller C	13 %	11 %
CDC-klasse C	2 %	2 %
Grunnbehandling med ABC/3TC	41 %	40 %
Effektresultater uke 48		
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	88 %	85 %
Behandlingsforskjell*	2,5 % (95 % KI: -2,2 %, 7,1 %)	
Ikke virologisk respons†	5 %	8 %
Ingen virologiske data ved uke 48-vinduet	7 %	7 %
Årsaker		
Tatt ut av studien / seponert legemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	2 %	1 %
Tatt ut av studien / seponert legemiddel av andre årsaker§	5 %	6 %
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for de på ABC/3TC	86 %	87 %
Effektresultater uke 96		
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	81 %	76 %
Behandlingsforskjell*	4,5 % (95 % KI: -1,1 %, 10,0 %)	
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for de på ABC/3TC	74 %	76 %
* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer.		
† Omfatter personer som trakk seg før uke 48 pga. manglende effekt og personer som hadde ≥ 50 kopier i uke 48-vinduet.		
‡ Omfatter personer som avbrøt på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 t.o.m. uke 48 dersom dette resulterte i ingen virologiske data på behandling i løpet av analysevinduet.		
§ Omfatter årsaker som protokollavvik, ikke møtt til oppfølging og trukket samtykke.		
Merknader: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

I FLAMINGO ble 485 pasienter behandlet med dolutegravir 50 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg én gang daglig, begge administrert sammen med enten ABC/3TC (ca. 33 %) eller TDF/FTC (ca. 67 %). All behandling var åpen. De viktigste demografidataene og utfallene er vist i tabell 7.

Tabell 7: Demografi og virologiske utfall ved uke 48 av randomisert behandling i FLAMINGO (snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg én gang daglig + 2 NRTI N = 242	DRV + RTV 800 mg + 100 mg én gang daglig + 2 NRTI N = 242
Demografi		
Median alder (år)	34	34
Kvinner	13 %	17 %
Ikke-hvite	28 %	27 %
Hepatitt B og/eller C	11 %	8 %
CDC-klasse C	4 %	2 %
Grunnbehandling med ABC/3TC	33 %	33 %
Effektresultater uke 48		
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	90 %	83 %
Behandlingsforskjell*	7,1 % (95 % KI: 0,9 %, 13,2 %)	
Ikke virologisk respons†	6 %	7 %
Ingen virologiske data ved uke 48-vinduet	4 %	10 %
<u>Årsaker</u>		
Tatt ut av studien / seponert legemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	1 %	4 %
Tatt ut av studien / seponert legemiddel av andre årsaker§	2 %	5 %
Mangler data i vinduet, men deltok i studien	< 1 %	2 %
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for de på ABC/3TC	90 %	85 %
Median tid til virussuppresjon**	28 dager	85 dager
<p>* Justert for baselinestratifiseringsfaktorer, p = 0,025. † Omfatter personer som trakk seg før uke 48 pga. manglende effekt og personer som hadde ≥ 50 kopier i uke 48-vinduet. ‡ Omfatter personer som avbrøt på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 t.o.m. uke 48 dersom dette resulterte i ingen virologiske data på behandling i løpet av analysevinduet. § Omfatter årsaker som trukket samtykke, ikke møtt til oppfølging, endret bosted, protokollavvik. ** p < 0,001. Merknader: DRV + RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

Ved uke 96 var virologisk suppresjon i dolutegravirgruppen (80 %) bedre enn i DRV/r-gruppen (68 %), (justert behandlingsforskjell [DTG - (DRV + RTV)]: 12,4 %; 95 % KI: [4,7; 20,2]). Responsraten ved 96 uker var 82 % for DTG + ABC/3TC og 75 % for DRV/r + ABC/3TC.

I ARIA (ING117172), en randomisert, åpen, aktiv kontroll, multisenter, parallel gruppe, non-inferioritetsstudie, ble 499 hiv-1-infiserte ART-naive voksne kvinner randomisert 1:1, til å få enten; DTG/ABC/3TC FDK 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tablett; eller atazanavir 300 mg pluss ritonavir 100 mg pluss tenofoviridisproksil /emtricitabin 245 mg/200 mg (ATV + RTV + TDF/FTC FDK), alle gitt én gang daglig.

Tabell 8: Demografi og virologiske utfall ved uke 48 av randomisert behandling i ARIA (snapshot-algoritme)

	DTG/ABC/3TC FDK N = 248	ATV + RTV + TDF/FTC FDK N = 247
Demografi		
Median alder (år)	37	37
Kvinner	100 %	100 %
Ikke-hvite	54 %	57 %
Hepatitt B og/eller C	6 %	9%
CDC-klasse C	4 %	4 %
Effektresultater uke 48		
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	82 %	71 %
Behandlingsforskjell	10,5 (3,1 % til 17,8 %) [p = 0,005].	
Virologisk svikt	6 %	14 %
Årsaker		
Data i vinduet som ikke er under terskelen på 50 kopier/ml	2 %	6 %
Avbrutt på grunn av mangel på effekt	2 %	< 1 %
Avbrutt av andre årsaker uten å være under terskel	3 %	7 %
Ingen virologiske data	12 %	15 %
Avbrutt på grunn av bivirkninger eller død	4 %	7 %
Avbrutt av andre årsaker	6 %	6 %
Mangler data i vinduet, men deltok i studien	2 %	2 %
Hiv-1 – humant immunsviktvirus type 1 DTG/ABC/3TC FDK – abakavir/dolutegravir/lamivudin i fastdosekombinasjon ATV + RTV + TDF/FTC FDK – atazanavir pluss ritonavir pluss tenofoviridisproksil/emtricitabin i fastdosekombinasjon		

STRIIVING (201147) er en 48-ukers, randomisert, åpen, multisenter ikke-inferioritetsstudie med aktiv kontroll med pasienter uten tidligere behandlingssvikt, og uten noen dokumentert resistens mot noen klasse. Virologisk suppresserte (hiv-1-RNA < 50 k/ml) pasienter ble tilfeldig fordelt (1:1) til enten å fortsette sin daværende behandling med ART (2 NRTI-er pluss enten en PI, NNRTI eller INI), eller bytte til ABC/DTG/3TC FDK filmdrasjerte tabletter én gang daglig (tidlig bytte). Samtidig infeksjon med hepatitt B var en av de viktigste eksklusjonskriteriene.

Pasientene var hovedsakelig hvite (66 %) eller fargede (28 %) menn (87 %). Viktigste hovedsmittetilstand var homoseksuell (73 %) eller heteroseksuell (29 %) kontakt. Andelen med positiv HCV-serologi var 7 %. Median tid fra første start av ART var ca. 4,5 år.

Tabell 9: Resultat av randomisert behandling i STRIIVING (snapshot-algoritme)

Resultat fra studien (hiv-1-RNA < 50 k/ml i plasma) ved uke 24 og uke 48 – snapshot-analyse (ITT-E-populasjon)				
	ABC/DTG/3TC FDK N = 275 n (%)	Nåværende ART N = 278 n (%)	Tidlig bytte ABC/DTG/3TC FDK N = 275 n (%)	Sent bytte ABC/DTG/3TC FDK N = 244 n (%)
Resultattidspunkt	Dag 1 til uke 24	Dag 1 til uke 24	Dag 1 til uke 48	Uke 24 til uke 48
Virologisk suksess	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologisk svikt	1 %	1 %	< 1 %	1 %
<u>Årsaker</u>				
Data i vinduet som ikke er under terskelen	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Ingen virologiske data	14 %	10 %	17 %	7 %
Avbrutt på grunn av bivirkninger eller død	4 %	0 %	4 %	2 %
Avbrutt av andre årsaker	9 %	10 %	12 %	3 %
Mangler data i vinduet, men deltok i studien	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDK = abakavir/dolutegravir/lamivudin i fastdosekombinasjon; ART = antiretroviral behandling; hiv-1 = humant immunsviktivirus type 1; ITT-E = intent-to-treat eksponert, U = uke.				

Virologisk suppresjon (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) i ABC/DTG/3TC FDK-gruppen (85 %) var statistisk non-inferior i forhold til de nåværende ART-gruppene (88 %) ved uke 24. Den justerte forskjellen i proporsjon og 95 % KI [ABC/DTG/3TC kontra nåværende ART] var 3,4 %; 95 % KI: [-9,1; 2,4]. Etter 24 uker byttet alle de gjenværende pasientene til ABC/DTG/3TC FDK (sent bytte). Tilsvarende nivå av virologisk suppresjon ble opprettholdt i både den tidlige og den sene byttegruppen ved 48 uker.

De novo resistens hos pasienter med behandlingssvikt i SINGLE, SPRING-2 og FLAMINGO

De novo resistens mot integrase-klassen eller NRTI-klassen ble ikke påvist hos noen av pasientene som ble behandlet med dolutegravir + abakavir/lamivudin i de tre nevnte studiene. For komparatorerne ble typisk resistens påvist ved bruk av TDF/FTC/EFV (SINGLE; seks med NNRTI-relatert resistens og én med alvorlig NRTI-resistens) og ved bruk av 2 NRTI-er + raltegravir (SPRING-2; fire med alvorlig NRTI-resistens og én med raltegravir-resistens), mens ingen *de novo* resistens ble påvist hos pasienter behandlet med 2 NRTI-er + DRV/RTV (FLAMINGO).

Pediatrik populasjon

I en pågående 48-ukers, åpen multisenter, fase I/II-studie (IMPAACT P1093/ING112578) ble de farmakokinetiske parameterne, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av dolutegravir evaluert i kombinasjonsbehandling hos hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdom i alderen ≥ 4 uker til < 18 år, hvor de fleste var behandlingserfarne.

Dolutegravir i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler ble evaluert hos behandlingsnaive eller behandlingserfarne, INSTI-naive, hiv-1-infiserte personer i alderen minst 4 uker til 18 år i en pågående åpen, multisenter, dosebestemmende klinisk studie, IMPAACT P1093. Personene ble gruppert etter alderskohort; personer fra 12 år til under 18 år ble plassert i kohort I, og personer fra 6 år til under 12 år ble plassert i kohort IIA. Samlet for begge kohorter oppnådde 67 % (16/24) av personene som fikk den anbefalte dosen (fastsatt på grunnlag av vekt og alder), en hiv-1-RNA på mindre enn 50 kopier per ml ved uke 48 (snapshot-algoritme).

Abakavir og lamivudin én gang daglig, i kombinasjon med et tredje antiretroviralt legemiddel, ble evaluert i en randomisert multisenterstudie (ARROW) på hiv-1-infiserte, behandlingsnaive personer. Personer randomisert til dose én gang daglig ($n = 331$) og som veide minst 25 kg, fikk abakavir 600 mg og lamivudin 300 mg enkeltvis eller som fastdosekombinasjon. Ved uke 96 hadde 69 % av personene som fikk abakavir og lamivudin én gang daglig i kombinasjon med et tredje antiretroviralt legemiddel, en hiv-1-RNA på mindre enn 80 kopier per ml.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er vist at Triumeq filmdrasjerte tabletter er bioekvivalente med separat administrasjon av den filmdrasjerte tablett med kun dolutegravir sammen med abakavir/lamivudin kombinasjonstablett med fast dose (ABC/3TC FDK). Dette ble vist i en toveis overkrysningsstudie av bioekvivalens med enkeltdoser av Triumeq (fastende) mot 1 tablett med 50 mg dolutegravir, pluss 1 tablett med 600 mg abakavir/300 mg lamivudin (fastende) hos friske personer ($n = 66$).

Den relative biotilgjengeligheten til abakavir og lamivudin administrert som dispergerbare tabletter er sammenlignbar den til filmdrasjerte tabletter. Den relative biotilgjengeligheten til dolutegravir administrert som dispergerbare tabletter er omtrent 1,7 ganger høyere enn den til filmdrasjerte tabletter. Triumeq dispergerbare tabletter og Triumeq filmdrasjerte tabletter kan derfor ikke uten videre byttes med hverandre (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskapene til dolutegravir, lamivudin og abakavir er beskrevet nedenfor.

Absorpsjon

Dolutegravir, abakavir og lamivudin blir absorbert raskt etter oral administrering. Den absolutte biotilgjengeligheten til dolutegravir er ikke fastslått. Den absolutte biotilgjengeligheten til peroral abakavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis ca. 83 % og 80–85 %. Gjennomsnittlig tid til maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) er ca. 2 til 3 timer (etter administrert tablettformulering), 1,5 timer og 1,0 time for henholdsvis dolutegravir, abakavir og lamivudin.

Eksposeringen for dolutegravir var vanligvis omtrent lik hos friske personer og hiv-1-infiserte personer. Hos hiv-1-infiserte voksne personer som fikk dolutegravir 50 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig, var farmakokinetiske parametre ved steady state (geometrisk gjennomsnitt [% CV]) basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser; $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g.t/ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g/ml}$ og $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g/ml}$. Etter en enkeltdose med 600 mg abakavir er gjennomsnittlig (CV) C_{max} 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{∞} er 11,95 $\mu\text{g.t/ml}$ (21 %). Etter gjentatt peroral administrering av lamivudin 300 mg én gang daglig i sju dager, er gjennomsnittlig (CV) C_{max} ved steady state 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{24} er 8,87 $\mu\text{g.t/ml}$ (21 %).

Effekten av måltider med høyt fettinnhold på Triumeq dispergerbare tabletter ble evaluert i en enkeltdose, tokohorts overkrysningsstudie. Etter administrering av Triumeq dispergerbare tabletter sammen med et fettriakt måltid sank C_{max} i plasma for dolutegravir (29 %), abakavir (55 %) og lamivudin (36 %). Mat påvirket ikke AUC for noen av de tre komponentene. Disse resultatene indikerer at Triumeq dispergerbare tabletter kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for dolutegravir (etter oral administrering av en suspensjonsformulering, V_d/F) er estimert til å være 12,5 liter. Studier av intravenøst administrert abakavir og lamivudin viste at gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum er henholdsvis 0,8 og 1,3 l/kg.

På bakgrunn av *in vitro*-data er dolutegravir sterkt bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner. Bindingen av dolutegravir til plasmaproteiner er uavhengig av dolutegravir-konsentrasjonen. Forholdet mellom den samlede konsentrasjonen av legemiddelrelatert radioaktivitet i fullblod og plasma lå i gjennomsnitt fra 0,441 til 0,535, noe som tyder på minimal binding av radioaktivitet til

blodcellekomponenter. Den frie fraksjonen av dolutegravir i plasma øker ved lavt nivå av serumalbumin (< 35 g/l), som observert hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon. Studier av plasmaproteinbinding *in vitro* indikerer at abakavir bindes bare i lav til moderat grad (~49 %) til humane plasmaproteiner ved terapeutisk konsentrasjon. Lamivudin har lineær farmakokinetikk over det terapeutiske doseområdet og viser begrenset plasmaproteinbinding *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abakavir og lamivudin finnes i cerebrospinalvæske (CSF).

Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir pluss abakavir/lamivudin var gjennomsnittlig dolutegravir-konsentrasjon i CSF 18 ng/ml (sammenlignbar med fri fraksjon i plasma, og over IC₅₀). Studier med abakavir viser et forhold for AUC i CSF og plasma på 30 til 44 %. De observerte verdier for maksimalkonsentrasjon er 9 ganger høyere enn IC₅₀ for abakavir på 0,08 µg/ml, eller 0,26 µM når abakavir blir gitt i en dose på 600 mg to ganger daglig. Gjennomsnittlig forhold for lamivudin-konsentrasjonen i CSF og serum 2–4 timer etter peroral administrering var omtrent 12 %. Den reelle graden av lamivudin-distribusjon til CNS og den eventuelle betydningen av dette for klinisk effekt er ikke kjent.

Dolutegravir forekommer i kvinners og menns genitalkanal. AUC for cervikovaginal væske, cervikalt vev og vaginalt vev var 6–10 % av tilsvarende verdier for plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 % og i rektalt vev 17 % av de tilsvarende verdiene for plasma ved steady state.

Biotransformasjon

Dolutegravir metaboliseres primært via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent (9,7 % av den totale dosen som ble administrert i en human massebalansestudie). Dolutegravir er den dominerende sirkulerende komponenten i plasma, og renal utskillelse av uomdannet aktiv substans er lav (< 1 % av dosen). Femtite prosent av total oral dose utskilles uforandret i faeces. Det er ukjent om alt eller deler av dette er uabsorbert virkestoff eller galleutskillelse av det glukuroniderte konjugatet, som kan nedbrytes ytterligere og danne modersubstansen i tarmlumen. Trettito prosent av den totale orale dosen utskilles i urinen, enten som glukuronid av dolutegravir (18,9 % av total dose), N-dealkylert metabolitt (3,6 % av total dose) og en metabolitt dannet ved oksidasjon av benzyrisk karbon (3,0 % av total dose).

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren, og ca. 2 % av administrert dose utskilles via nyrene, som uendret forbindelse. De viktigste metabolismeveiene hos menneske er via alkoholdehydrogenase og ved glukuronidering, med dannelse av 5'-karboksylsyre og 5'-glukuronid, som utgjør ca. 66 % av administrert dose. Disse metabolittene utskilles i urinen.

Metabolisme er en mindre viktig eliminasjonsvei for lamivudin. Lamivudin utskilles hovedsakelig i uforandret form via nyrene. Sannsynligheten for metaboliske interaksjoner med lamivudin er liten på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5–10 %).

Legemiddelinteraksjoner

In vitro viste dolutegravir ingen direkte, eller svak hemming (IC₅₀ > 50 µM) av cytokrom P₄₅₀-enzymene (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eller UGT2B7, eller transportørproteinene Pgp, BCRP, BSEP, organisk aniontransportørpolypeptid 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multilegemiddelresistensassosiert protein 2 (MRP2) eller MRP4. *In vitro* induserte dolutegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Basert på disse dataene er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for noen sentrale enzymer eller transportproteiner (se pkt. 4.5).

In vitro var ikke dolutegravir et substrat for humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

In vitro hemmet eller induserte ikke abakavir CYP-enzymmer (andre enn CYP1A1 og CYP3A4 [begrenset potensiale], se pkt. 4.5) og viste ingen eller svak hemming av OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP og P-gp eller MATE2-K. Abakavir er derfor ikke forventet å påvirke plasmakonsentrasjon av legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportproteinene.

Abakavir ble ikke signifikant metabolisert av CYP-enzymmer. *In vitro* var abakavir ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4, og derfor er det ikke forventet at legemidler som modulerer disse transportproteinene påvirker plasmakonsentrasjonen av abakavir.

In vitro hemmet eller induserte ikke lamivudin CYP-enzymmer (som CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og viste ingen eller svak hemming av OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eller MATE2-K. Lamivudin er derfor ikke forventet å påvirke plasmakonsentrasjon av legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportproteinene.

Lamivudin ble ikke signifikant metabolisert av CYP-enzymmer.

Eliminasjon

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Tilsynelatende oral clearance (CL/F) er ca. 1 l/time hos hiv-infiserte pasienter, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Gjennomsnittlig halveringstid for abakavir er ca. 1,5 timer. Geometrisk gjennomsnitt av terminal halveringstid for den intracellulære aktive forbindelsen karbovirtrifosfat (TP) ved steady state er 20,6 timer. Etter gjentatt oral dosering av abakavir 300 mg to ganger daglig er det ingen signifikant akkumulering av abakavir. Eliminering av abakavir skjer via hepatisk metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter, hovedsakelig i urinen. Metabolittene og uomdannet abakavir i urinen utgjør ca. 83 % av inntatt dose abakavir. Resten elimineres i faeces.

Observerte eliminasjonshalveringstid for lamivudin er 18 til 19 timer. For pasienter som får lamivudin 300 mg én gang daglig, er den terminale intracellulære halveringstid for lamivudin-TP 16 til 19 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, hovedsakelig ved renal clearance (> 70 %) via det organiske kationtransportsystemet. Studier av pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminering av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Dosereduksjon er nødvendig for pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en randomisert dosebestemmende studie viste hiv-1-infiserte personer behandlet med kun dolutegravir (ING11521) rask og doseavhengig antiviral aktivitet, med gjennomsnittlig nedgang i hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ på dag 11 for 50 mg-dosen. Den antivirale responsen holdt seg i 3-4 dager etter siste dose i gruppen som fikk 50 mg.

Intracellulær farmakokinetikk

Den geometriske gjennomsnittlige intracellulære halveringstiden for terminalt karbovir-TP ved steady state var 20,6 timer, mens den geometriske gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for abakavir var 2,6 timer. Den terminale intracellulære halveringstiden til lamivudin-TP ble forlenget til 16–19 timer, noe som støtter administrering av ABC og 3TC én gang daglig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data foreligger for dolutegravir, abakavir og lamivudin administrert hver for seg.

Dolutegravir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. En enkeltdose på 50 mg dolutegravir ble gitt til 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B) og til 8 friske voksne kontrollpersoner. Selv om den totale dolutegravir-konsentrasjonen i plasma var omtrent den samme, ble det sett 1,5 til 2-ganger høyere eksponering for ubundet dolutegravir hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske kontrollpersoner. Ingen dosejustering er ansett nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til dolutegravir har ikke blitt undersøkt.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren. Farmakokinetikken til abakavir er undersøkt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 5-6) som fikk en enkeltdose på 600 mg. Resultatene viste at AUC for abakavir ble gjennomsnittlig 1,89-ganger høyere [1,32; 2,70], mens eliminasjonshalveringstiden ble gjennomsnittlig 1,58-ganger høyere [1,22; 2,04]. På grunn av den betydelige variasjonen i eksponeringen for abakavir kan ingen anbefalinger gis for dosereduksjon hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at farmakokinetikken til lamivudin ikke blir signifikant påvirket av nedsatt leverfunksjon.

På bakgrunn av data innhentet for abakavir anbefales Triumeq ikke brukt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data foreligger for dolutegravir, lamivudin og abakavir administrert hver for seg.

Renal clearance av uendret virkestoff er en mindre viktig elimineringsvei for dolutegravir. Det er utført en farmakokinetikkstudie på dolutegravir hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Det ble ikke observert noen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) og tilsvarende, friske personer. Dolutegravir er ikke undersøkt hos dialysepasienter, men forskjeller i eksponering er ikke forventet.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren, og ca. 2 % av abakavir-dosen utskilles uendret i urinen. Farmakokinetikken til abakavir hos pasienter med terminal nyresykdom er omtrent den samme som hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Studier av lamivudin viser at plasmakonsentrasjonen (AUC) er høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance.

På bakgrunn av dataene for lamivudin er Triumeq dispergerbare tablettar ikke anbefalt brukt hos pasienter med kreatininclearance $< 50 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2).

Eldre

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av dolutegravir på bakgrunn av data fra hiv-1-infiserte voksne, viste at alder ikke har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir.

Farmakokinetiske data for dolutegravir, abakavir og lamivudin hos personer > 65 år er begrenset.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til dolutegravir filmdrasjerte tablettar og dispergerbare tablettar hos hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdom i alderen ≥ 4 uker til < 18 år ble evaluert i to pågående studier (IMPAACT P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Gjennomsnittlig $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ og $\text{C}_{24\text{h}}$ av dolutegravir hos hiv-1-infiserte pediatriske pasienter som veide minst 14 kg, var sammenlignbar det som ble målt hos voksne etter 50 mg én gang daglig eller 50 mg to ganger daglig. Gjennomsnittlig C_{max} er høyere hos pediatriske pasienter, men økningen regnes ikke som klinisk signifikant, da sikkerhetsprofilene var like hos barn og voksne.

Farmakokinetiske data er tilgjengelige for abakavir og lamivudin for barn og ungdom som får anbefalte doser med mikstur, oppløsning og tabletter. Farmakokinetiske parametere er sammenlignbare med de som ble rapportert hos voksne. Hos barn og ungdom som veier fra 14 kg til under 25 kg, er den forutsagte eksponeringen (AUC_{0-24h}) ved anbefalte doser for abakavir og lamivudin med Triumeq dispergerbare tabletter innenfor det forutsagte eksponeringsområdet til de enkelte komponentene, basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering.

Polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer

Det finnes ingen evidens for at vanlig polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer fører til en endring av farmakokinetikken til dolutegravir som er av klinisk betydning. I en metaanalyse av farmakogenomiske prøver samlet inn i kliniske studier med friske frivillige, hadde personer med UGT1A1-genotyper ($n = 7$) med dårlig dolutegravir-metabolisme 32 % lavere clearance av dolutegravir og 46 % høyere AUC enn personer med genotyper assosiert med normal metabolisme via UGT1A1 ($n = 41$).

Kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier med voksne viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på eksponeringen for dolutegravir. Det finnes ingen evidens for at dosejustering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er nødvendig på bakgrunn av effekter av kjønn på farmakokinetiske parametre.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier med voksne viste ingen klinisk relevant effekt av rase på eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken til dolutegravir etter en enkeltdose administrert oralt til japanske personer synes å tilsvare observerte parametre hos vestlige (amerikanske) personer. Det finnes ingen evidens for at dosejustering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er nødvendig på bakgrunn av effekter av rase på farmakokinetiske parametre.

Samtidig infeksjon med hepatitt B eller C

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerte at samtidig infeksjon med hepatitt C-virus ikke har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Det er begrensede data for personer med samtidig infeksjon med hepatitt B (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen tilgjengelige data på effektene av kombinasjonen av dolutegravir, abakavir og lamivudin hos dyr, med unntak av en negativ *in vivo* mikronukleustest på rotter som testet effektene av kombinasjonen abakavir og lamivudin.

Mutagenitet og karsinogenitet

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester med bakterier og dyrkede pattedyrceller, og i en *in vivo* mikronukleustest med gnagere.

Verken abakavir eller lamivudin var mutagene i bakterietester, men i likhet med andre nukleosid-analoger hemmes cellulær DNA-replikasjon i *in vitro*-tester på pattedyr, slik som muselymfom-testen. Resultatene fra en *in vivo* mikronukleustest på rotter, med abakavir og lamivudin i kombinasjon, var negative.

Lamivudin har ikke vist gentoksisk potensiale i *in vivo*-studier. Ved høy konsentrasjon har abakavir et svakt potensial til å forårsake kromosomskade både *in vitro* og *in vivo*.

Det karsinogene potensialet til kombinasjonen dolutegravir, abakavir og lamivudin har ikke blitt testet. Dolutegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier på mus og rotte. Langtids karsinogenitetsstudier med oralt lamivudin viste ikke karsinogent potensial. Karsinogenitetsstudier med oralt administrert abakavir hos mus og rotter viste en økning i forekomsten av maligne og ikke-maligne tumorer.

Maligne tumorer oppstod i forhudskjertelen hos hanner, i klitoriskjertelen hos hunner hos begge arter, i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter og i leveren, urinblæren, lymfeknuter og underhuden hos hunnrotter.

Majoriteten av disse tumorene oppstod ved den høyeste dosen abakavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Unntaket var tumor i forhudskjertelen som oppstod ved doser på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponeringen ved dosenivå som ikke ga effekt hos mus og rotter, tilsvarte 3 og 7 ganger den humane systemiske eksponeringen under behandling. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent, men disse dataene tyder på at en karsinogen risiko for mennesker oppveies av den potensielle kliniske nytten.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser med dolutegravir har blitt undersøkt i en toksisitetsstudie hos rotter med gjentatt oral dosering (opptil 26 uker) og hos aper (opptil 38 uker). Den primære effekten av dolutegravir var gastrointestinal intoleranse og irritasjon hos rotter og aper ved doser som, basert på AUC, ga systemisk eksponering på henholdsvis ca. 38 og 1,5 ganger den humane kliniske eksponering ved doser på 50 mg. Fordi gastrointestinal (GI) intoleranse er antatt å være forårsaket av lokal virkning av virkestoffet, er mg/kg eller mg/m² egnede mål for å bestemme sikkerheten for denne typen toksisitet. GI-intoleranse hos aper forekom ved en dose som var 30 ganger høyere enn tilsvarende mg/kg-dose til mennesker (basert på et menneske som veier 50 kg), og 11 ganger høyere enn tilsvarende mg/m²-dose til mennesker for en total daglig klinisk dose på 50 mg.

I toksikologistudier er det vist at abakavir øker levervekten hos rotter og aper. Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent. Ut fra kliniske studier er det ingen evidens for at abakavir er levertoksisk. Hos mennesker er det ikke observert autoinduksjon av metabolisme av abakavir eller induksjon av metabolisme av andre legemidler som metaboliseres i lever.

Det ble observert lett myokard-degenerasjon i hjertet hos mus og rotter etter administrasjon av abakavir i to år. Den systemiske eksponeringen tilsvarte 7 til 21 ganger forventet systemisk eksponering hos mennesker. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Reproduksjonstoksikologi

I studier av reproduksjonstoksisitet hos dyr er det vist at lamivudin og abakavir passerer placentabarrieren.

Oral administrering av dolutegravir til drektige rotter i doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 17 av drektighetsperioden, førte ikke til maternal toksisitet, utviklingstoksisitet eller teratogenitet (50 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC).

Oral administrering av dolutegravir til drektige kaniner i doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 18 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksisitet eller teratogenitet (0,74 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC). Hos kaniner ble det sett maternal toksisitet (nedsatt matinntak, lite/ingen faeces/urin, nedsatt økning i kroppsvekt) ved 1000 mg/kg (0,74 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC).

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men det var indikasjoner på en økning i tidlig embryonal død hos kaniner ved en relativt lav systemisk eksponering, som kan sammenlignes med det som ble observert hos mennesker. En liknende effekt ble ikke sett hos rotter, selv ved svært høy systemisk eksponering.

Abakavir har vist toksisitet for embryo- og fosterutviklingen hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse funnene omfatter redusert fostervekt, føtalt ødem, økt forekomst av skjelettendringer/misdannelser, tidlig intrauterin død og dødfødsler. På grunn av denne embryoføtale toksisiteten er det ikke mulig å trekke konklusjoner om abakavirs teratogene potensial.

Fertilitetsstudier på rotter har vist at dolutegravir, abakavir og lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Acesulfamkalium

Krysspovidon

Mannitol (E 421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Silisifisert mikrokrystallinsk cellulose (cellulose, mikrokrystallinsk; silisiumdioksid, kolloidalt vannfritt)

Natriumstivelseglykolat

Natriumstearylfumarat

Jordbærkremsmak

Sukralose

Tablettdrasjering

Gult jernoksid (E 172)

Makrogol

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert

Talkum

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørkemidlet. Tørkemidlet må ikke svelges.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktige hvite HDPE-bokser (polyetylen med høy tetthet) med barnesikrede lukkeanordninger av polypropylen og en polyetylenbelagt forsegling (induksjonsvarme).

Hver boks inneholder 90 dispergerbare tabletter og et tørkemiddel.

Ett målebeger av plast med målemerker hver 5 ml mellom 15 ml og 40 ml følger med pakningen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den dispergerbare tabletten skal løses opp i drikkevann. Tabletter skal løses helt opp i 20 ml drikkevann før de svelges, og skal gis innen 30 minutter etter tilberedning (se pkt. 4.2 og Trinnvis bruksanvisning).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. september 2014

Dato for siste fornyelse: 20. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Filmdrasjerte tabletter:
GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. Extremadura 3,
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Spania

Eller

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

Dispergerbare tabletter:
GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (KUN ENKELTPAKNINGER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abakavir (som sulfat), 300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.

ADVARSEL

Ta kontakt med legen din UMIDDELBART dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

Trykk her (med pasientkortet hengende på)

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørkemidlet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abakavir (som sulfat), 300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørkemidlet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (KUN FLERPAKNINGER – MED "BLUE BOX")

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abakavir (som sulfat), 300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din UMIDDELBART dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørkemidlet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMEMBALLASJE

MELLOMKARTONG (UTEN "BLUE BOX" PAKNINGER – DEL AV FLERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abakavir (som sulfat), 300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning som ikke kan selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.

ADVARSEL

Ta kontakt med legen din UMIDDELBART dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

Trykk her (med pasientkortet hengende på)

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørkemidlet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbare tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbare tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 5 mg dolutegravir (som natrium), 60 mg abakavir (som sulfat), 30 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbar tablett
90 dispergerbare tabletter

Pakningen inneholder et målebeger.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.

ADVARSEL

Ta kontakt med legen din UMIDDELBART dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

Trykk her (med pasientkortet hengende på)

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.
Ikke fjern tørkemidlet. Tørkemidlet må ikke svelges.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbare tablett

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbare tablett
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 5 mg dolutegravir (som natrium), 60 mg abakavir (som sulfat), 30 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbar tablett
90 dispergerbare tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Hold boksen tett lukket.
Ikke fjern tørkemidlet.
Tørkemidlet må ikke svelges.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

TRIUMEQ TABLETTER OG DISPERGERBARE TABLETTER PASIENTKORT

SIDE 1

VIKTIG - PASIENTKORT
Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin) tabletter og dispergerbare tabletter
Ha alltid dette kortet med deg

Siden Triumeq inneholder abakavir, kan noen pasienter som tar Triumeq utvikle en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon). Denne reaksjonen **kan være livstruende** dersom behandling med Triumeq fortsetter. **KONTAKT LEGEN DIN UMIDDELBART for råd om du bør slutte å ta Triumeq hvis:**

- 1) **du får hudutslett ELLER**
- 2) **du får ett eller flere symptomer fra minst TO av følgende grupper:**
 - feber
 - kortpustethet, sår hals eller hoste
 - kvalme eller oppkast eller diaré eller magesmerter
 - uttalt tretthet eller smerter eller generell sykdomsfølelse

Hvis du har stoppet med Triumeq på grunn av en slik reaksjon **MÅ DU ALDRI TA** Triumeq, eller andre legemidler som inneholder abakavir igjen, da du **i løpet av timer** kan risikere et livstruende fall i blodtrykk eller død.

(se baksiden av kortet)

SIDE 2

Du bør umiddelbart ta kontakt med legen din dersom du tror du har en overfølsomhetsreaksjon overfor Triumeq. Skriv ned detaljer om legen din nedenfor:

Lege:..... Tlf:.....

Dersom legen din ikke er tilgjengelig må du straks oppsøke annen medisinsk hjelp (for eksempel legevakt, akuttmottak på nærmeste sykehus).

For generell etterspørsel av informasjon om Triumeq, ta kontakt med GlaxoSmithKline AS på tlf.: 22 70 20 00

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter dolutegravir/abakavir/lamivudin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Triumeq er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Triumeq
3. Hvordan du bruker Triumeq
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Triumeq
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Triumeq er og hva det brukes mot

Triumeq er et legemiddel som inneholder tre virkestoff som brukes til behandling av hiv-infeksjon: abakavir, lamivudin og dolutegravir. Abakavir og lamivudin tilhører en gruppe legemidler kalt *nukleosidanalogue reverstranskriptasehemmere (NRTI-er)*. Dolutegravir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler kalt *integrasehemmere (INI-er)*.

Triumeq brukes til å behandle **hiv-infeksjon (infeksjon med humant immunsvikt-virus)** hos voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg.

Før du får forskrevet Triumeq vil legen din gjøre en test for å finne ut om du er en bærer av et spesielt gen kalt HLA-B*5701. Triumeq skal ikke brukes av pasienter som man vet er bærere av HLA-B*5701 genet. Pasienter med dette genet har en høy risiko for å utvikle en alvorlig overfølsomhetsreaksjon (allergi) hvis de bruker Triumeq (se "Overfølsomhetsreaksjoner" i avsnitt 4).

Triumeq kurerer ikke hiv-infeksjonen. Den reduserer antall hiv-virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Det øker også antall CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

Ikke alle pasienter responderer på behandling med Triumeq på samme måte. Legen vil følge med på hvor effektiv behandlingen din er.

2. Hva du må vite før du bruker Triumeq

Bruk ikke Triumeq

- dersom du er **allergisk (overfølsom)** overfor dolutegravir, abakavir (alle andre legemidler som inneholder abakavir), eller lamivudin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
Les all informasjon om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 nøye.
 - dersom du tar et legemiddel kalt **fampridin** (også kjent som dalfampridin; til behandling av multippel sklerose).
- Snakk med lege dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

VIKTIG – Overfølsomhetsreaksjoner

Triumeq inneholder abakavir og dolutegravir. Begge disse virkestoffene kan forårsake en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon. Du skal aldri ta abakavir eller produkter som inneholder abakavir hvis du har en overfølsomhetsreaksjon: Det kan bli livstruende.

Les nøye all informasjonen under ”Overfølsomhetsreaksjoner” i avsnitt 4.

I Triumeq pakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Ta kortet ut av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

Vis forsiktighet ved bruk av Triumeq

Noen personer som tar Triumeq eller annen kombinasjonsbehandling mot hiv-infeksjon har større risiko for å oppleve alvorlige bivirkninger enn andre. Du må være oppmerksom på den ekstra risikoen:

- dersom du har moderat eller alvorlig leversykdom
- hvis du har hatt en **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B infeksjon, ikke stopp å ta Triumeq uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det, siden din hepatitt kan komme tilbake)
- hvis du har nyreproblemer

Hvis noe av dette gjelder deg, snakk med lege før du bruker Triumeq. Du kan ha behov for ekstra kontroller, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. Se avsnitt 4 for mer informasjon.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir

Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701 genen kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon).

- **Les nøye informasjonen om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 i dette pakkingsvedlegget.**

Risiko for kardiovaskulære hendelser

Det kan ikke utelukkes at abakavir kan gi økt risiko for å få en kardiovaskulær hendelse.

- **Snakk med legen** dersom du har kardiovaskulære problemer, hvis du røyker eller har annen sykdom som kan øke risikoen for kardiovaskulære sykdommer slik som høyt blodtrykk eller diabetes. Ikke stopp å ta Triumeq uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon utvikler andre lidelser, som kan være alvorlige. Disse omfatter:

- symptomer på infeksjoner og betennelse
- leddsmerter, stivhet eller skjelettproblemer

Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på mens du tar Triumeq.

- ➔ **Les informasjonen under «Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling av hiv» i avsnitt 4 i dette pakkingsvedlegget.**

Barn

Dette legemidlet er ikke til barn som veier under 25 kg, da doseringen av hvert virkestoff i legemidlet ikke kan justeres etter vekten deres.

Andre legemidler og Triumeq

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta Triumeq med følgende legemidler:

- fampridin (også kjent som dalfampridin), til behandling av **multippel sklerose**.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Triumeq virker, eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger. Triumeq kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

Informér legen din hvis du bruker noen av legemidlene *på følgende liste*:

- metformin, til å behandle **diabetes**
- legemidler kalt **antacida (syrenøytraliserende)**, til å behandle **fordøyelsesvansker** og **halsbrann. Ikke bruk et antacidum** de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Triumeq (*se også avsnitt 3*).
- kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium. **Hvis du tar Triumeq med mat**, kan du ta kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium samtidig som Triumeq. **Hvis du ikke tar Triumeq sammen med mat skal du ikke bruke kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Triumeq** (*se også avsnitt 3*).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, til å behandle **hiv-infeksjon**
- legemidler (vanligvis væsker) som inneholder **sorbitol og andre sukkerholdige alkoholer** (som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), dersom det brukes regelmessig.
- andre legemidler som inneholder lamivudin, til å behandle **hiv-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**
- kladribin, til behandling av **hårceleleukemi**
- rifampicin, til å behandle tuberkulose (TB) og andre **bakterielle infeksjoner**
- trimetoprim/sulfametoksazol, et antibiotikum til å behandle **bakterielle infeksjoner**
- fenytoin og fenobarbital, til å behandle **epilepsi**
- okskarbamazepin og karbamazepin, til å behandle **epilepsi** eller **bipolar lidelse**
- **johannesurt** (prykkperikum), et naturlegemiddel til å behandle **depresjon**
- **metadon**, brukt som et **heroinsubstitutt**. Abakavir øker hastigheten på utskillelsen av metadon fra kroppen. Hvis du tar metadon, vil legen din sjekke om du har abstinenssymptomer. Din metadondose kan om nødvendig bli endret.
- Riociguat, til behandling av **høyt blodtrykk i blodårene** (lungearteriene) som frakter blod fra hjertet til lungene. Legen din kan trenge å redusere riociguatdosen din, da abakavir kan øke nivået av riociguat i blodet.

➔ **Fortell det til lege eller apotek** hvis du bruker noen av disse legemidlene. Legen kan beslutte at du må justere dosen eller at du trenger ekstra undersøkelser.

Graviditet

Dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid:

→ **Snakk med lege** om risikoer og fordeler ved å ta Triumeq.

Bruk av Triumeq ved unnfangelse eller i løpet av de seks første ukene av graviditeten, kan øke risikoen for en type fødselsdefekt kalt nevrالرrørdefekter, som for eksempel spina bifida (manglende sammenvoksing av ryggسøylen).

Hvis du kan bli gravid mens du får Triumeq:

→ **Snakk med lege** og drøft om det er behov for prevensjon, slik som kondom eller p-piller.

Hvis du blir gravid eller planlegger å bli gravid, må du fortelle det til legen din umiddelbart. Legen vil gå gjennom behandlingen. Ikke slutt å ta Triumeq uten å snakke med legen din. Det kan skade deg og ditt ufødte barn.

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdstoffene i Triumeq kan også skilles ut i morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel av Triumeq og du kan få andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

- **Ikke kjør bil eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at årvåkenheten din er upåvirket.

Triumeq inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per filmdrasjerte tablett og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Triumeq

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- **Den vanlige dosen er én tablett én gang daglig.**

Svelg tabletten med væske. Triumeq kan tas med eller uten mat.

Bruk av Triumeq hos barn og ungdom

Barn og ungdom som veier mer enn 25 kg, kan ta voksen dose som er én tablett én gang daglig. Hvis du veier under 25 kg, kan du ikke få Triumeq filmdrasjerte tabletter, da doseringen av hvert virkestoff i legemidlet ikke kan justeres etter vekten din. Legen skal skrive ut Triumeq dispergerbare tabletter eller de enkelte virkestoffene til deg.

Triumeq er tilgjengelig som filmdrasjerte eller dispergerbare tabletter. Filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter er ulike. Man skal derfor ikke bytte mellom filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter uten å ha snakket med legen først.

Ikke ta syrenøytraliserende legemidler de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du tok Triumeq. Andre syre-senkende legemidler, som ranitidin og omeprazol, kan tas samtidig med Triumeq.

- Snakk med lege angående bruk av syrenøytraliserende legemidler med Triumeq.

Hvis du tar Triumeq sammen med mat kan du ta kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium samtidig som Triumeq. **Hvis du ikke tar Triumeq sammen med mat** skal du ikke bruke kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du tok Triumeq.

- Snakk med lege angående bruk av kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium med Triumeq.

Dersom du tar for mye av Triumeq

Dersom du har tatt for mange Triumeq-tabletter, **kontakt lege eller apotek for råd**. Vis dem Triumeq-pakningen hvis mulig.

Dersom du har glemt å ta Triumeq

Dersom du har glemt å ta en dose, må du ta den så fort du husker det. Men hvis du skal ta din neste dose innen 4 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste til vanlig tid. Deretter fortsetter du behandlingen som før.

- **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Triumeq

Hvis du har sluttet å ta Triumeq, særlig hvis du tror du har bivirkninger eller på grunn av annen sykdom:

- ➔ **Snakk med lege før du begynner behandlingen med Triumeq igjen.** Legen din vil sjekke om dine symptomer var relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Hvis legen din tror de kan være relatert til en overfølsomhetsreaksjon, **vil du få beskjed om å aldri ta Triumeq igjen eller noen andre legemidler som inneholder abakavir eller dolutegravir.** Det er viktig at du følger dette rådet.

Dersom legen din gir deg råd om å begynne og ta Triumeq igjen, vil legen kunne be deg om å ta de første dosene et sted der medisinsk hjelp er raskt tilgjengelig dersom du skulle trenge det.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ved behandling av hiv-infeksjon kan det være vanskelig å avgjøre om bivirkninger skyldes Triumeq, andre legemidler som brukes samtidig, eller selve hiv-sykdommen. **Av den grunn er det veldig viktig at du informerer legen om alle endringer i helsen din.**

Abakavir kan forårsake en overfølsomhetsreaksjon (en alvorlig allergisk reaksjon), spesielt hos personer som har en spesiell type gen kalt HLA-B*5701. Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701 genet kan utvikle **en overfølsomhetsreaksjon**, beskrevet i dette pakningsvedlegget i avsnittet under overskriften "Overfølsomhetsreaksjoner". **Det er veldig viktig at du leser og forstår informasjonen om denne alvorlige reaksjonen.**

I tillegg til bivirkningene listet opp under for Triumeq kan også andre tilstander utvikles i løpet av kombinasjonsbehandling for hiv.

Det er viktig å lese informasjonen i dette avsnittet under overskriften "Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for hiv".

Overfølsomhetsreaksjoner

Triumeq inneholder abakavir og dolutegravir. Begge disse virkestoffene kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner kjent som en overfølsomhetsreaksjon.

Disse overfølsomhetsreaksjonene er sett oftere hos pasienter som tar legemidler som inneholder abakavir.

Hvem får disse reaksjonene?

Enhver som tar Triumeq kan utvikle en overfølsomhetsreaksjon overfor Triumeq som kan bli livstruende hvis man fortsetter å ta Triumeq.

Det er mer sannsynlig at du utvikler denne reaksjonen hvis du har genet kalt HLA-B*5701 (men du kan få en reaksjon selv om du ikke har dette genet). Du bør ha blitt testet for dette genet før Triumeq ble forskrevet til deg. Hvis du vet at du har dette genet, informer legen din.

Hva er symptomene?

De mest vanlige symptomene er:

feber (høy temperatur) og **hudutslett**

Andre vanlige symptomer er:

kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, uttalt trøtthet

Andre symptomer inkluderer:

smerter i ledd eller muskler, hevelse i halsen, kortpustethet, sår hals, hoste, sporadisk hodepine, i

sjeldne tilfeller øyebetennelse (konjunktivitt), munnsår, lavt blodtrykk, kribling eller nummenhet i hender eller føtter

Når inntreffer disse reaksjonene?

Overfølsomhetsreaksjoner kan begynne når som helst i løpet av behandlingen med Triumeq, men er mer sannsynlig de første 6 ukene av behandlingen.

Kontakt legen din umiddelbart:

1. **hvis du får hudutslett ELLER**
2. **hvis du får symptomer fra minst 2 av følgende grupper:**
 - feber
 - kortpustethet, sår hals eller hoste
 - kvalme eller oppkast, diaré eller magesmerter
 - uttalt tretthet eller verking og smerter, eller generell sykdomsfølelse

Din lege kan gi deg råd om å stoppe og ta Triumeq.

Hvis du har stoppet å ta Triumeq

Hvis du har stoppet å ta Triumeq pga. en overfølsomhetsreaksjon, **må du ALDRI ta Triumeq IGJEN eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir.** Hvis du gjør det, kan ditt blodtrykk innen timer falle farlig lavt, og kan resultere i død. Du må heller ikke noen gang ta legemidler som inneholder dolutegravir igjen.

Hvis du har stoppet å ta Triumeq av en eller annen grunn – spesielt hvis du tror du har fått bivirkninger eller fordi du har en annen sykdom:

Snakk med legen din før du begynner igjen. Din lege vil sjekke om dine symptomer er relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Hvis legen din tror det, **vil du få beskjed om å aldri ta Triumeq igjen eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir.** Du kan også få beskjed om å heller ikke ta legemidler som inneholder dolutegravir igjen. Det er viktig at du følger dette rådet.

I sjeldne tilfeller har reaksjonene utviklet seg hos personer etter å ha startet opp igjen behandling med abakavir selv om de bare hadde ett symptom på pasientkortet før de stoppet å ta det.

I svært sjeldne tilfeller har pasienter som tidligere har brukt legemidler som inneholder abakavir uten symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, utviklet overfølsomhetsreaksjoner når de starter opp igjen behandling med abakavir.

Hvis din lege gir råd om at du kan begynne å ta Triumeq igjen, kan legen din be deg om å ta de første dosene på et sted hvor du har rask tilgang til medisinsk behandling hvis det skulle bli nødvendig.

Hvis du er overfølsom overfor Triumeq, returnér alle ubrukte Triumeq tabletter for sikker destruksjon. Ta kontakt med lege eller apotek for å få råd.

I Triumeqpakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Ta kortet ut av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **flere enn 1 av 10** personer:

- hodepine
- diaré
- kvalme
- vanskeligheter med å sove (insomni)
- tretthet, mangel på energi

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10** personer:

- overfølsomhetsreaksjon (se "Overfølsomhetsreaksjoner" tidligere i avsnittet)
- manglende matlyst
- utslett
- kløe (*pruritus*)
- oppkast
- magesmerter (*abdominalmerter*)
- ubehag i magen
- vektøkning
- fordøyelsesvansker
- luft i magen (*flatulens*)
- svimmelhet
- unormale drømmer
- mareritt
- depresjon (følelse av dyp tristhet og ikke å bli verdsatt)
- angst
- tretthet
- døsighet
- feber (*høy temperatur*)
- hoste
- irritert eller rennende nese
- hårtap
- muskelsmerte og ubehag
- leddsmerte
- følelse av svakhet
- generell følelse av ubehag

Vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøver:

- forhøyede nivåer av leverenzymmer

Mindre vanlig bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100** personer:

- betennelse i leveren (*hepatitt*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseproblemer tidligere)
- panikkanfall

Mindre vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøver:

- redusert antall celler som er involvert i blodkoagulasjonen (*trombocytopeni*)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*)
- økning av sukker (glukose) i blodet
- økning av triglyserider (en type fett) i blodet

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000** personer:

- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- leversvikt (tegn kan inkludere gulfarging av huden og det hvite i øynene eller uvanlig mørk urin).
- selvmord (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere)

→ **Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever noen psykiske helseplager (se også andre psykiske helseplager ovenfor).

Sjeldne bivirkninger som kan påvises i blodprøver:

- økning av bilirubin (en test av leverfunksjon)
- økning av et enzym kalt *amylase*.

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10 000** personer:

- nummenhet, prikkende følelse i huden (stikking)
- følelse av svakhet i armer og bein
- hudutslett som kan danne blemmer og se ut som små skyteskiver (mørke flekker i midten omgitt av et blekere område med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- et utstrakt utslett med blemmer og flassende hud, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnson syndrom*) og en mer alvorlig form som fører til hudflassing på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)

Svært sjeldne bivirkninger som kan påvises i blodprøver:

- svikt i benmargen når det gjelder produksjon av nye røde blodceller (*aplastisk av røde blodceller*)

Dersom du får bivirkninger

- ➔ **Snakk med legen din.** Dette inkluderer mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulig bivirkninger av kombinasjonsbehandling av hiv

Kombinasjonsbehandling som Triumeq kan forårsake at andre tilstander oppstår under behandlingen av hiv.

Symptomer på infeksjoner og betennelse

Personer med framskreden hiv-infeksjon eller aids har svakt immunsystem og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Slike infeksjoner kan ha vært latente ("stille") og ikke blitt oppdaget av det svake immunsystemet før behandlingen startet.

Etter at behandlingen starter, blir immunsystemet sterkere og kan angripe infeksjoner, noe som kan forårsake symptomer på infeksjon eller betennelse. Symptomene inkluderer vanligvis **feber**, pluss noen av de følgende:

- hodepine
- mageknip
- pusteproblemer

I sjeldne tilfeller når immunsystemet blir sterkere, kan det også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter at du har startet med legemidlene som behandler hiv-infeksjonen. Symptomer kan være:

- hjertebank (raske eller uregelmessige hjerteslag) eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hender og føtter som beveger seg mot de sentrale deler av kroppen

Hvis du får symptomer på infeksjon og betennelse eller du opplever noen av symptomene nevnt ovenfor:

- ➔ **Snakk umiddelbart med lege.** Ikke ta andre medisiner mot infeksjonen uten å rådføre deg med legen din først.

Leddsmertes, stivhet og skjelettproblemer

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling mot hiv, utvikler en sykdom kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet fordi man får en redusert blodgjennomstrømning til benet.

Noen personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- dersom de har tatt kombinasjonsbehandling over lengre tid
- dersom de også tar betennelsesdempende legemidler kalt kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom de har et svært svakt immunforsvar
- dersom de er overvektige

Tegn på osteonekrose omfatter:

- stivhet i leddene
- verking og smerte (spesielt i hofte, kne eller skulder)
- vanskeligheter med å bevege seg

Hvis du merker noen av disse symptomene:

➔ **Snakk med lege**

Effekter på vekt, lipider og glukose i blodet

Under behandling av hiv kan det forekomme en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil, og i noen tilfeller til selve hiv-medisinene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Triumeq

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og tablettboksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørkemidlet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Triumeq

- Virkestoffer er dolutegravir, abakavir og lamivudin. Hver tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 50 mg dolutegravir, 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E 421), mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon K29/32, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat, poly(vinyl)alkohol - delvis hydrolysert, titandioksid, makrogol/PEG, talkum og sort og rødt jernoksid.

- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett og er så godt som «natriumfritt».

Hvordan Triumeq ser ut og innholdet i pakningen

Triumeq filmdrasjerte tabletter er lilla, bikonvekse, ovale tabletter merket med “572 Tri” på én side. De filmdrasjerte tablettene leveres i bokser med 30 tabletter.

Boksen inneholder et tørkemiddel for å redusere fuktighet. Når boksen er åpnet skal tørkemidlet ligge i boksen, ikke ta det ut.

Flerpakninger som inneholder 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 30 filmdrasjerte tabletter) er også tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

ELLER

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV

Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

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: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 80050058

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbare tabletter dolutegravir/abakavir/lamivudin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut til et barn som du har omsorg for. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dem til barnet du har omsorg for.
- Kontakt lege eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Triumeq er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Triumeq
3. Hvordan du bruker Triumeq
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Triumeq
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Trinnvise instruksjoner for bruk

1. Hva Triumeq er og hva det brukes mot

Triumeq er et legemiddel som inneholder tre virkestoffer som brukes til behandling av hiv-infeksjon: abakavir, lamivudin og dolutegravir. Abakavir og lamivudin tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler (legemidler som brukes til å behandle hiv-infeksjon) kalt *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTI-er)*. Dolutegravir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler kalt *integrasehemmere (INI-er)*.

Triumeq brukes til å behandle **hiv-infeksjon (infeksjon med humant immunsvikt-virus)** hos barn som veier minst 14 kg, men under 25 kg.

Før barnet du har omsorg for, får forskrevet Triumeq, vil legen gjøre en test for å finne ut om barnet er en bærer av et spesielt gen kalt HLA-B*5701. Triumeq skal ikke brukes av pasienter som man vet er bærere av HLA-B*5701-genet. Pasienter med dette genet har høy risiko for å utvikle en alvorlig overfølsomhetsreaksjon (allergi) hvis de bruker Triumeq (se "Overfølsomhetsreaksjoner" i avsnitt 4).

Triumeq kurerer ikke hiv-infeksjonen; det reduserer mengden virus i kroppen og holder den på et lavt nivå. Det øker dessuten antallet CD4-celler i blodet. CD4-celler er en type hvite blodceller som er viktig for kroppens evne til å bekjempe infeksjon.

Ikke alle reagerer likt på behandling med Triumeq. Legen vil følge med på hvor effektiv barnets behandling er.

2. Hva du må vite før du bruker Triumeq

Bruk ikke Triumeq

- dersom barnet du har omsorg for, er **allergisk (overfølsomt)** overfor dolutegravir, abakavir (eller andre legemidler som inneholder abakavir), lamivudin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Les all informasjon om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 nøye.

- dersom barnet du har omsorg for, bruker et legemiddel kalt **fampridin** (også kjent som dalfampridin; til behandling av multippel sklerose).
- Snakk med lege dersom du tror at noe av dette kan gjelde for barnet.

Advarsler og forsiktighetsregler

VIKTIG – overfølsomhetsreaksjoner

Triumeq inneholder abakavir og dolutegravir. Begge disse virkestoffene kan forårsake en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon. Barnet du har omsorg for, må aldri få mer abakavir eller produkter som inneholder abakavir, hvis det får en overfølsomhetsreaksjon: det kan bli livstruende.

Les all informasjon under Overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 nøye.

I Triumeq-pakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhet. **Ta kortet ut av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

Vis forsiktighet ved bruk av Triumeq

Noen personer som bruker Triumeq eller annen kombinasjonsbehandling mot hiv-infeksjon, har større risiko for å få alvorlige bivirkninger enn andre. Du må være oppmerksom på den ekstra risikoen:

- dersom barnet du har omsorg for, har moderat eller alvorlig leversykdom
- dersom barnet du har omsorg for, har hatt **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis barnet har hepatitt B-infeksjon, skal du ikke slutte å gi Triumeq uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det, siden hepatitten til barnet kan komme tilbake)
- dersom barnet du har omsorg for, har nyreproblemer
 - **Hvis noe av dette gjelder barnet, må du snakke med lege før du gir Triumeq til barnet.** Barnet kan ha behov for ekstra kontroller, inkludert blodprøver, mens de bruker legemidlet. Se avsnitt 4 for mer informasjon.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir

Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701-genet, kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon).

- **Les nøye informasjonen om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Risiko for kardiovaskulære hendelser

Det kan ikke utelukkes at abakavir kan gi økt risiko for å få en kardiovaskulær hendelse.

- **Snakk med legen** dersom barnet du har omsorg for, har kardiovaskulære problemer, røyker eller har annen sykdom som kan øke risikoen for kardiovaskulære sykdommer slik som høyt blodtrykk eller diabetes. Ikke slutt å gi Triumeq uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Enkelte personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon, utvikler andre lidelser, som kan være alvorlige. Disse omfatter:

- symptomer på infeksjon og betennelse
- leddsmerter, stivhet eller skjelettproblemer

Du må kjenne til viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på mens du gir Triumeq.

- **Les informasjonen under «Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling av hiv» i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Barn

Dette legemidlet er ikke til barn som veier under 14 kg, da doseringen av hvert virkestoff i legemidlet ikke kan justeres etter vekten deres.

Barn må **komme til avtalte legetimer** (se avsnitt 3, *Hvordan du gir Triumeq, for mer informasjon*).

Andre legemidler og Triumeq

Snakk med lege dersom barnet du har omsorg for, bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Triumeq virker, eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger. Triumeq kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

Snakk med lege dersom du bruker noen av legemidlene på listen nedenfor:

- metformin, til å behandle **diabetes**
- legemidler kalt **antacider** (syrenøytraliserende), til å behandle **fordøyelsvansker** og **halsbrann**. **Ikke bruk et antacidum** de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Triumeq. (Se også avsnitt 3.)
- kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium. **Hvis du tar Triumeq sammen med mat**, kan du ta kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium, samtidig med Triumeq. **Hvis du ikke tar Triumeq sammen med mat, skal du ikke bruke kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium** de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Triumeq (se også avsnitt 3).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, til å behandle **hiv-infeksjon**
- legemidler (vanligvis væsker) som inneholder sorbitol og andre sukkerholdige alkoholer (som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), dersom det brukes regelmessig
- andre legemidler som inneholder lamivudin, til å behandle **hiv-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**
- kladribin, til å behandle **hårceleleukemi**
- rifampicin, til å behandle tuberkulose (TB) og andre **bakterielle infeksjoner**
- trimetoprim/sulfametoksazol, et antibiotikum til å behandle **bakterielle infeksjoner**
- fenytoin og fenobarbital, til å behandle **epilepsi**
- okskarbazepin og karbamazepin, til å behandle **epilepsi** og **bipolar lidelse**
- **johannesurt** (*prikkeperikum*), et naturlegemiddel til å behandle **depresjon**
- **metadon**, brukt som **heroinerstatning**. Abakavir øker hastigheten på utskillelsen av metadon fra kroppen. Hvis du tar metadon, vil legen din sjekke om du har abstinenssymptomer. Metadondosen din kan om nødvendig bli endret

→ **Snakk med lege eller apotek** dersom barnet du har omsorg for, bruker noen av disse. Legen kan beslutte at barnets dose må justeres, eller at det trenger ekstra undersøkelser.

Graviditet

Pasienter som er gravide, tror at de kan være gravide, eller planlegger å bli gravide:

→ **Snakk med lege** om risikoene og fordelene ved å ta Triumeq.

Bruk av Triumeq ved unnfangelse eller i løpet av de seks første ukene av graviditeten, kan øke risikoen for en type fødselsdefekt kalt nevrallrørsdefekt, som for eksempel spina bifida (unormal sammenvoksing av ryggspylen).

Pasienter som kan bli gravide mens de bruker Triumeq:

→ **Snakk med lege** og drøft om det er behov for prevensjon, slik som kondom eller p-piller.

Hvis du blir gravid eller planlegger å bli gravid, må du fortelle det til legen din umiddelbart. Legen vil gå gjennom behandlingen. Ikke slutt å ta Triumeq uten å snakke med legen din, da dette kan skade deg og det ufødte barnet.

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke amme**, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

En liten del av innholdstoffene i Triumeq kan også bli skilt ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du **snakke med legen så snart som mulig**.

Kjøring og bruk av maskiner

Triumeq kan gjøre deg svimmel og ha andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

→ **Ikke kjør bil eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at årvåkenheten din er upåvirket.

Triumeq inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dispergerbare tablett og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du gir Triumeq

Gi alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen vil bestemme hva som er riktig dose for barnet du har omsorg for, basert på barnets vekt.

Dersom barnet du har omsorg for, veier mindre 14 kg, er ikke Triumeq egnet for barnet, da det ikke er kjent om Triumeq er trygt og effektivt. Legen skal i så fall forskrive de enkelte virkestoffene til barnet.

Triumeq kan gis **med eller uten mat**.

Dispergerbare tabletter skal løses opp i drikkevann. Tablettene skal løses helt opp før de svelges. Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses

Barns doser av Triumeq må justeres etter som de går opp i vekt.

→ Det er derfor viktig at barn **kommer til avtalte legetimer**.

Triumeq er tilgjengelig som filmdrasjerte eller dispergerbare tabletter. Filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter er ulike. Man skal derfor ikke bytte mellom filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter uten å ha snakket med legen først.

Ikke gi syrenøytraliserende legemidler de siste 6 timer før du gir Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har gitt Triumeq. Andre syresenkende legemidler, som ranitidin og omeprazol, kan tas samtidig med Triumeq.

→ Snakk med lege angående bruk av syrenøytraliserende legemidler samtidig med Triumeq.

Hvis du gir Triumeq sammen med mat, kan du gi kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium, samtidig med Triumeq. **Hvis du ikke gir Triumeq sammen med mat**, skal du ikke gi kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium de siste 6 timer før du gir Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har gitt Triumeq.

→ Snakk med lege angående bruk av kosttilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium, samtidig med Triumeq.

Dersom du gir for mye av Triumeq

Dersom du gir for mange Triumeq dispergerbare tabletter, må du **kontakte lege eller apotek for råd**. Vis dem Triumeq-pakningen, hvis mulig.

Dersom du har glemt å gi Triumeq

Dersom du har glemt å gi en dose, skal du gi den så fort du kommer på det. Men dersom den neste dosen skal gis innen de neste 4 timene, skal du hoppe over den glemte dosen og gi den neste til vanlig tid. Deretter fortsetter du behandlingen som før.

→ **Du skal ikke gi dobbel dose** som erstatning for en glempt dose.

Dersom du avbryter behandling med Triumeq

Hvis du av en eller annen grunn har sluttet å gi Triumeq til barnet – særlig hvis du tror barnet har bivirkninger, eller at de har annen sykdom:

Snakk med lege før du begynner behandlingen med Triumeq igjen. Legen vil sjekke om symptomene til barnet var relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Hvis legen tror de kan være relatert til en overfølsomhetsreaksjon, **vil du få beskjed om å aldri gi Triumeq igjen, eller noen andre legemidler som inneholder abakavir eller dolutegravir.** Det er viktig at du følger dette rådet.

Dersom legen gir deg råd om å begynne å gi Triumeq igjen, vil legen kunne be deg om å gi de første dosene et sted der barnet raskt kan få medisinsk hjelp dersom det skulle trenge det.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når barnet behandles for hiv-infeksjon, kan det være vanskelig å avgjøre om bivirkninger skyldes Triumeq, andre legemidler som brukes samtidig, eller selve hiv-sykdommen. **Av den grunn er det veldig viktig at du informerer legen om alle endringer i barnets helse.**

Abakavir kan forårsake en overfølsomhetsreaksjon (en alvorlig allergisk reaksjon), spesielt hos personer som har en spesiell gentyper kalt HLA-B*5701. Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701-genet, kan utvikle **en overfølsomhetsreaksjon**, beskrevet i dette pakningsvedlegget i avsnittet under overskriften «Overfølsomhetsreaksjoner». **Det er veldig viktig at du leser og forstår informasjonen om denne alvorlige reaksjonen.**

I tillegg til bivirkningene listet opp under for Triumeq kan også andre tilstander utvikles i løpet av kombinasjonsbehandling for hiv.

Det er viktig å lese informasjonen i dette avsnittet under overskriften «Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling av hiv».

Overfølsomhetsreaksjoner

Triumeq inneholder abakavir og dolutegravir. Begge disse virkestoffene kan forårsake en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon.

Disse overfølsomhetsreaksjonene er sett oftere hos pasienter som tar legemidler som inneholder abakavir.

Hvem får disse reaksjonene?

Enhver som tar Triumeq, kan utvikle en overfølsomhetsreaksjon overfor Triumeq som kan bli livstruende hvis man fortsetter å ta Triumeq.

Det er mer sannsynlig at barnet utvikler denne reaksjonen hvis det har genet kalt HLA-B*5701 (men barnet kan få en reaksjon selv om det ikke har dette genet). Barnet du har omsorg for, skal ha blitt testet for dette genet før Triumeq ble forskrevet til dem. Informer legen hvis du vet at barnet har dette genet.

Hva er symptomene?

De mest vanlige symptomene er:

feber (høy temperatur) og **hudutslett**

Andre vanlige symptomene er:

kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, uttalt trøtthet

Andre symptomer inkluderer:

smerter i ledd eller muskler, hevelse i halsen, kortpustethet, sår hals, hoste, sporadisk hodepine, øyebetennelse (konjunktivitt), munnsår, lavt blodtrykk, kribling eller nummenhet i hender eller føtter

Når inntreffer disse reaksjonene?

Overfølsomhetsreaksjoner kan begynne når som helst i løpet av behandlingen med Triumeq, men er mer sannsynlig de første 6 ukene av behandlingen.

Kontakt lege umiddelbart:

1 hvis barnet får hudutslett, **ELLER**

2 hvis barnet får symptomer fra minst 2 av følgende grupper:

- feber
- kortpustethet, sår hals eller hoste
- kvalme eller oppkast, diaré eller magesmerter
- uttalt trøtthet eller verking og smerter, eller generell sykdomsfølelse

Legen kan gi deg råd om å slutte å gi Triumeq.

Dersom du avbryter behandling med Triumeq

Hvis du har stoppet å gi Triumeq til barnet på grunn av en overfølsomhetsreaksjon, **må du ALDRI gi Triumeq IGEN, eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir**. Hvis du gjør det, kan blodtrykket deres falle farlig lavt i løpet av timer, noe som kan føre til død. De må heller ikke noen gang ta legemidler som inneholder dolutegravir igjen.

Hvis du av en eller annen grunn har sluttet å gi Triumeq til barnet – særlig hvis du tror barnet har bivirkninger, eller at de har annen sykdom:

Snakk med lege før du begynner behandlingen med Triumeq igjen. Legen vil sjekke om symptomene til barnet var relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Hvis legen tror de kan ha vært det, **vil du få beskjed om å aldri gi Triumeq igjen, eller noen andre legemidler som inneholder abakavir eller dolutegravir**. Du kan også få beskjed om aldri å gi noe annet legemiddel som inneholder dolutegravir, igjen. Det er viktig at du følger dette rådet.

I noen tilfeller har det utviklet seg overfølsomhetsreaksjoner hos personer som har startet opp igjen behandling med abakavir, selv om de bare hadde ett symptom angitt på pasientkortet før de stoppet å ta det.

I svært sjeldne tilfeller har pasienter som tidligere har brukt legemidler som inneholder abakavir uten symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, utviklet overfølsomhetsreaksjoner når de starter opp igjen behandling med dem.

Dersom legen gir deg råd om å begynne å gi Triumeq igjen, vil legen kunne be deg om å gi de første dosene et sted der barnet raskt kan få medisinsk hjelp dersom det skulle trenge det.

Hvis barnet er overfølsomt overfor Triumeq, skal alle ubrukte Triumeq-tabletter returneres for sikker destruksjon. Ta kontakt med lege eller apotek for å få råd.

I Triumeq-pakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner. **Ta ut dette kortet, og ha det med deg til enhver tid.**

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **flere enn 1 av 10 personer**:

- hodepine
- diaré
- kvalme
- søvnløshet (*insomni*)
- mangel på energi (*fatigue*)

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10 personer**:

- overfølsomhetsreaksjoner (se «Overfølsomhetsreaksjoner» tidligere i avsnittet)
- manglende matlyst
- utslett
- kløe (*pruritus*)
- oppkast
- magemerter (*abdominalmerter*)
- ubehag i magen
- vektøkning
- fordøyelsesvansker
- luft i magen (*flatulens*)
- svimmelhet
- unormale drømmer
- mareritt
- depresjon (følelse av dyp tristhet og av å ikke bli verdsatt)
- angst
- trøtthet
- døsighet
- feber (*høy temperatur*)
- hoste
- irritert eller rennende nese
- hårtap
- muskelsmerter og ubehag
- leddsmerter
- følelse av svakhet
- generell følelse av ubehag

Vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøver, er:

- forhøyede leverenzymverdier

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme opptil **1 av 100 personer**:

- betennelse i leveren (*hepatitt*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseproblemer tidligere)
- panikkanfall

Mindre vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøver, er:

- redusert antall celler som er involvert i blodkoagulasjonen (*trombocytopeni*)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*)
- økning av sukker (glukose) i blodet
- økning av triglyserider (en type fett) i blodet

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000 personer**:

- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- leversvikt (tegn kan inkludere gulfarging av huden og det hvite i øynene eller uvanlig mørk urin)
- selvmord (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere)

→ **Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever noen psykiske helseplager (se også andre psykiske helseplager ovenfor).

Sjeldne bivirkninger som kan påvises i blodprøver, er:

- økning av bilirubin (en test av leverfunksjon)
- økning av et enzym kalt *amylase*

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10 000 personer**:

- nummenhet, prikkende følelse i huden (stikking)
- følelse av svakhet i armer og bein
- hudutslett som kan danne blemmer og se ut som små skyteskiver (mørke flekker i midten omgitt av et blekere område med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- et utstrakt utslett med blemmer og flassende hud, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnson syndrom*) og en mer alvorlig form som fører til hudflassing på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)

Svært sjeldne bivirkninger som kan påvises i blodprøver, er:

- svikt i beinmargen når det gjelder produksjon av nye røde blodceller (*erytroaplasi*)

Dersom barnet du har omsorg for, får bivirkninger

→ **Snakk med lege.** Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling av hiv

Kombinasjonsbehandling som Triumeq kan forårsake at andre tilstander oppstår under behandlingen av hiv.

Symptomer på infeksjon og betennelse

Personer med framskreden hiv-infeksjon eller aids har svakt immunsystem og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Slike infeksjoner kan ha vært latente («stille») og ikke blitt oppdaget av det svake immunsystemet før behandlingen startet. Etter at behandlingen starter, blir immunsystemet sterkere og kan angripe infeksjoner, noe som kan forårsake symptomer på infeksjon eller betennelse. Symptomene inkluderer vanligvis **feber**, pluss noen av de følgende:

- hodepine
- magesmerter
- pusteproblemer

I sjeldne tilfeller når immunsystemet blir sterkere, kan det også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter at barnet har startet med legemidlene som behandler hiv-infeksjonen. Symptomer kan være:

- hjertebank (raske eller uregelmessige hjerteslag) eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hender og føtter, og som beveger seg mot de sentrale deler av kroppen

Dersom barnet får symptomer på infeksjon og betennelse, eller du legger merke til noen av symptomene ovenfor:

- **Snakk umiddelbart med lege.** Ikke gi andre legemidler mot infeksjonen uten å rådføre deg med lege først.

Leddsmerter, stivhet eller skjelettproblemer

Noen personer som får kombinasjonsbehandling mot hiv, utvikler en tilstand kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av beinvevet på grunn av redusert blodtilførsel til beinvevet. Personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- dersom de har vært på kombinasjonsbehandling lenge
- dersom de også bruker betennelsesdempende legemidler kalt kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom de har et svært svakt immunforsvar
- dersom de er overvektige

Tegn på osteonekrose omfatter:

- stivhet i ledd
- verking og smerter (særlig i hofte, kne og skulder)
- vanskeligheter med å bevege seg

Dersom du merker noen av disse symptomene:

- **Snakk med lege.**

Effekter på vekt, lipider og glukose i blodet

Under behandling av hiv kan det forekomme en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Dette er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og til livsstil, og i noen tilfeller til selve hiv-medisinene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Triumeq

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksens etikett etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørkemidlet. Tørkemidlet må ikke svelges.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Triumeq

- Virkestoffer er dolutegravir, abakavir og lamivudin. Hver tablett inneholder dolutegraviratrium tilsvarende 5 mg dolutegravir, 60 mg abakavir (som sulfat) og 30 mg lamivudin.
- Andre innholdsstoffer er acesulfamkalium, krysspovidon, mannitol (E 421), mikrokrystallinsk cellulose, povidon, silisifisert mikrokrystallinsk cellulose (cellulose, mikrokrystallinsk; silisiumdioksid, kolloidalt vannfritt), natriumstivelseglykolat, natriumstearylfumarat, jordbærkremsmak, sukralose, polyvinylalkohol – delvis hydrolysert, makrogol, talkum, titandioksid (E 171) og gult jernoksid (E 172).
- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dispergerbare tablett og er så godt som «natriumfritt».

Hvordan Triumeq ser ut og innholdet i pakningen

Triumeq dispergerbare tabletter er gule, bikonvekse, kapselformede tabletter, preget med «SV WTU» på én side.

De dispergerbare tablettene leveres i bokser med 90 tabletter.

Boksen inneholder et tørkemiddel for å redusere fuktighet. Når boksen har blitt åpnet, skal tørkemidlet bli værende i boksen: ikke ta det ut.

Et målebeger følger med pakningen

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

7. Trinnvis bruksanvisning

Les bruksanvisningen før du gir en dose av legemidlet.
Følg trinnene, og bruk rent drikkevann for å tilberede og gi en dose til et barn.

Viktig informasjon

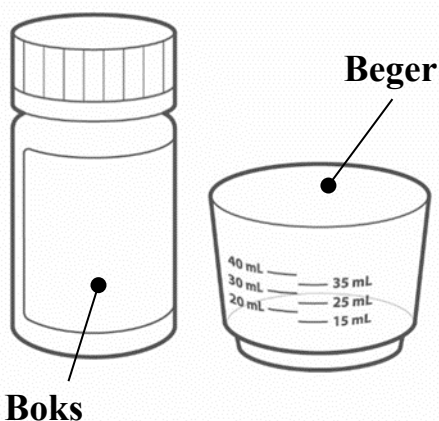
Gi alltid dette legemidlet nøyaktig slik helsepersonellet har fortalt deg. Snakk med helsepersonellet dersom du usikker.

Tablettene skal **ikke** tygges, deles eller knuses.

Dersom du glemmer å gi en dose av legemidlet, skal du gi den så fort du kommer på det. Men dersom den neste dosen skal gis innen de neste 4 timene, skal du hoppe over den glemte dosen og gi den neste til vanlig tid. Deretter fortsetter du behandlingen som før. Gi ikke 2 doser samtidig eller gi mer enn legen har forskrevet.

Snakk med lege dersom barnet ikke tar eller kan ta hele dosen.

Skaff barnet medisinsk nødhjelp straks dersom du gir for mye av legemidlet.



Pakningen inneholder:

- En boks med 90 tabletter.
- Målebeger.

Du vil også trenge:

- Rent drikkevann.

Klargjøring

1. Hell i vann

Veiledning for vannvolum

Antall tabletter	Volum med vann
5	20 ml
6	20 ml

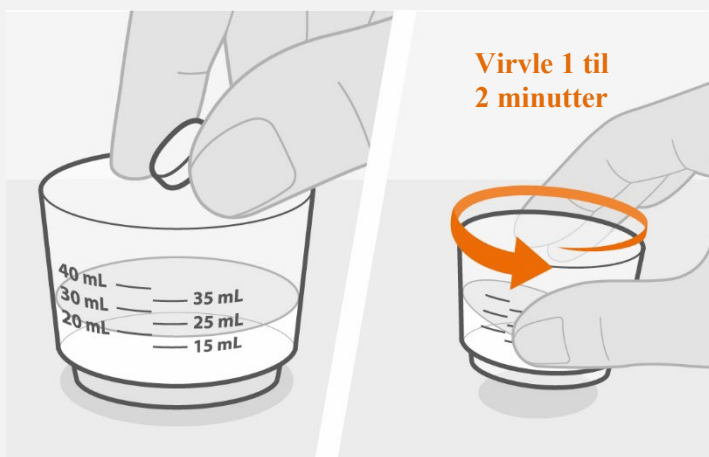


- Hell rent drikkevann i begeret.
Veiledningen for vannvolum ovenfor viser mengden vann som trengs til den forskrevne dosen.

Bruk bare drikkevann.

- **Ikke** bruk annen drikk eller mat til å tilberede dosen

2. Tilbered legemidlet



- Ha i det forskrevne antallet tabletter i vannet.
- Virvle begeret forsiktig i 1 til 2 minutter for å løse opp tablett(e). Legemidlet vil bli grumsete. Pass på å ikke søle ut noe av legemidlet.
- Sjekk at legemidlet er klart for bruk. Hvis det er igjen klumper av tablettene, virvler du begeret helt til de er borte.

Tørk opp eventuelt søl dersom du søler noe av legemidlet.
Kast resten av det tilberedte legemidlet og lag en ny dose.

Du må gi legemiddeldosen innen 30 minutter etter at du har tilberedt dosen. Dersom det har gått mer enn 30 minutter, skyller du ut dosen i begeret ved hjelp av vann og tilbereder en ny dose av legemidlet.

Å gi legemidlet

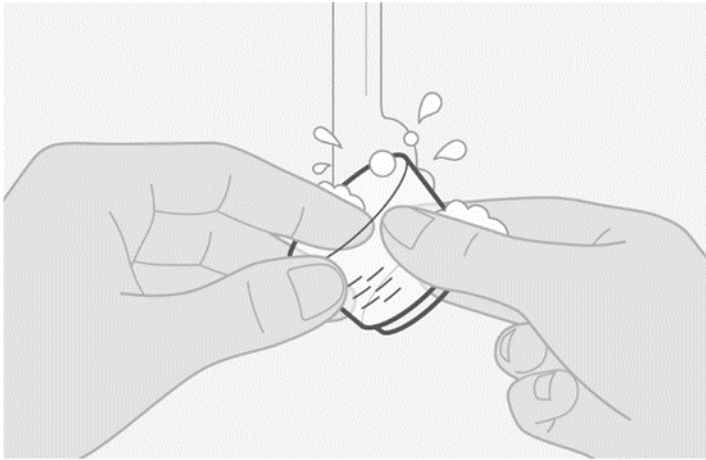
3. Gi legemidlet



- Pass på at barnet befinner seg i opprett stilling. Gi alt tilberedt legemiddel til barnet.
- Hell i 15 ml drikkevann eller mindre i begeret, virvle det og gi alt til barnet.
- **Gjenta dersom det fortsatt er legemiddel i begeret, slik at du er sikker på at barnet får i seg hele dosen.**

Rengjøring

4. Rengjør dosebegeret



- Vask begeret med vann.
- Begeret må rengjøres før neste dose tilberedes.

Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar tablettene i boksen. Hold boksen tett lukket.

Boksen inneholder en beholder med tørkemiddel som hjelper til med å holde tablettene tørre. **Ikke** spis tørkemidlet. **Ikke** fjern tørkemidlet.

Oppbevar alle legemidler utilgjengelig for barn.

Informasjon om avfall

Når alle tablettene i boksen er brukt opp eller ikke trengs lenger, kastes boksen og begeret. Kast dem i samsvar med gjeldende lokale forskrifter for husholdningsavfall.

Du vil få et nytt beger i den neste pakningen.

VEDLEGG IV
VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I
VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for dolutegravir, dolutegravir/abakavir/lamivudin, dolutegravir/lamivudin har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data om kardiovaskulære hendelser fra litteraturen om abakavir, inkludert plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at advarsler og forsiktighetsregler for bruk av legemidler som inneholder abakavir må revideres for å reflektere det nåværende nivået av informasjon om kardiovaskulære hendelser og, i tråd med gjeldende terapeutiske retningslinjer, at en anbefaling som fraråder bruk av legemidler som inneholder abakavir hos pasienter med høy risiko for kardiovaskulære hendelser også bør inkluderes i produktinformasjonen. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder abakavir, slik tilfellet er for Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin) bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRAC-anbefalingen, er CHMP enig i PRACs overordnede konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for dolutegravir, dolutegravir/abakavir/lamivudin, dolutegravir/lamivudin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder dolutegravir/abakavir/lamivudin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsen for Triumeq bør endres.