

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abacavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lilla, bikonvekse, filmovertrukne, ovale tabletter, ca. 22 x 11 mm, præget med "572 Tri" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Triumeq er indiceret til behandling af humant immundefektvirus type 1 (hiv-1)-inficerede voksne, unge og børn, som vejer mindst 25 kg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før initiering af behandling med produkter, der indeholder abacavir, skal alle hiv-inficerede patienter, uanset raceoprindelse, screenes for om de skulle være bærere af HLA-B*5701-allelen (se pkt. 4.4). Abacavir bør ikke anvendes hos patienter, der er bærere af HLA-B*5701-allelen.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal ordineres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Voksne, unge og børn (med en vægt på mindst 25 kg)

Den anbefalede dosis er 1 tablet én gang dagligt.

Triumeq filmovertrukne tabletter bør ikke administreres til voksne, unge eller børn, der vejer under 25 kg, da det er en fastdosis-tablet, der ikke kan dosisreduceres. Triumeq dispergible tabletter skal administreres til børn, der er mindst 3 måneder gamle og vejer mellem 6 kg og 25 kg.

I tilfælde hvor ophør med eller dosisjustering af en af de aktive substanser er indiceret, er separate præparater med dolutegravir, abacavir eller lamivudin tilgængelige. I disse tilfælde bør lægen henvise til produktinformationen for de individuelle lægemidler.

En separat dosis af dolutegravir (filmovertrukne tabletter eller dispergible tabletter) er tilgængelig i tilfælde, hvor en dosisjustering er indiceret på grund af lægemiddelinteraktioner, f.eks. rifampicin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon, etravirin (uden boostede proteasehæmmere), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se pkt. 4.4 og 4.5).

Dispergible tabletter

Triumeq fås som dispergible tabletter til patienter, der er mindst 3 måneder gamle og vejer mellem 6 kg og 25 kg. Biotilgængeligheden af dolutegravir fra filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter er ikke sammenlignelig, og de må derfor ikke bruges som direkte erstatning for hinanden (se pkt. 5.2).

Glemte doser

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Triumeq, bør patienten tage den så hurtigt som muligt, forudsat at den næste dosis ikke skal tages inden for 4 timer. Hvis den næste dosis skal tages inden for 4 timer, bør patienten ikke tage den glemte dosis, men blot genoptage den sædvanlige doseringsplan.

Særlige populationer

Ældre

Der er en begrænset mængde data tilgængelig om anvendelse af dolutegravir, abacavir og lamivudin hos patienter på 65 år og derover. Der er ingen tegn på, at ældre patienter har behov for en anden dosis end yngre voksne patienter (se pkt. 5.2). Særlig forsigtighed er tilrådet hos denne aldersgruppe på grund af aldersrelaterede ændringer som nedsat nyrefunktion og ændring af hæmatologiske parametre.

Nedsat nyrefunktion

Triumeq anbefales ikke til brug hos patienter med en kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 5.2). Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Eksponeringen over for lamivudin er imidlertid signifikant forøget hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Der er ingen kliniske data tilgængelig om patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion og derfor er anvendelsen af Triumeq ikke anbefalet, medmindre behandling vurderes at være nødvendig. Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse 5-6) er tæt monitorering påkrævet, herunder monitorering af plasmaniveauer af abacavir, hvis muligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Triumeq hos børn, der er under 3 måneder gamle eller vejer under 6 kg, er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Triumeq kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med lægemidler med smalle terapeutiske vinduer, der er substrater for organisk kationstransportør (OCT)2, herunder men ikke begrænset til fampridin (også kendt som dalfampridin; se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8)

Både abacavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for udvikling af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8). Disse reaktioner har nogle fælles træk, som f.eks. feber og/eller udslæt samt symptomer, der indikerer, at flere organsystemer er involveret. Klinisk er det ikke muligt at skelne, om en overfølsomhedsreaktion over for Triumeq er forårsaget af abacavir eller dolutegravir. Der er hyppigere set overfølsomhedsreaktioner over for abacavir, hvoraf nogle har været livstruende, og i sjældne tilfælde dødelige, når de ikke er blevet håndteret hensigtsmæssigt. Risikoen for at udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er signifikant større for patienter, der er testet positive for HLA-B*5701-allelen. Patienter, der ikke er bærer af denne allel, kan dog stadig i få tilfælde udvikle en overfølsomhedsreaktion.

Derfor bør følgende altid overholdes:

- Inden behandling opstartes skal patientens HLA-B*5701 status bestemmes.
- Behandling med Triumeq bør aldrig opstartes hos HLA-B*5701-allel-positive patienter, heller ikke hos HLA-B*5701-allel-negative patienter, som tidligere har haft en overfølsomhedsreaktion, som formodes at være forårsaget af abacavir, under behandling med et produkt indeholdende abacavir.
- **Behandling med Triumeq skal omgående ophøre** ved mistanke om en overfølsomhedsreaktion, også selv om patienten er HLA-B*5701-allel-negativ. Forsinket ophør af behandling med Triumeq efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion, kan resultere i en livstruende reaktion. Klinisk status, herunder niveauet af leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåges.
- **Triumeq eller andre lægemidler med abacavir eller dolutegravir må aldrig påbegyndes igen** hos patienter, som er ophørt behandling på grund af en overfølsomhedsreaktion.
- Genoptages behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion, kan symptomerne omgående vende tilbage inden for timer. Denne tilbagevenden er normalt sværere end den initiale reaktion og kan eventuelt inkludere livstruende hypotension og død.
- For at undgå genoptagelse af behandling med abacavir og dolutegravir, bør patienter der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion instrueres i at bortskaffe resterende Triumeq tabletter.

Klinisk beskrivelse af overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner er set i <1 % af patienter behandlet med dolutegravir i kliniske studier og var ofte karakteriseret som udslæt, konstitutionelle fund, og sommetider påvirkning af organer, heriblandt alvorlige leverreaktioner.

Overfølsomhedsreaktioner forbundet med abacavir er velkarakteriseret gennem kliniske studier og gennem opfølgende studier efter markedsføring. Symptomerne fremkom sædvanligvis inden for de første 6 uger (gennemsnitligt 11 dage til symptomdebut) efter start af behandlingen med abacavir, skønt **reaktionerne kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen.**

Næsten alle overfølsomhedsreaktioner omfatter feber og/eller udslæt. Andre tegn og symptomer som er observeret ved overfølsomhedsreaktioner er beskrevet i detaljer i pkt. 4.8 (beskrivelse af udvalgte bivirkninger). Disse kan omfatte symptomer fra luftvejene og fordøjelsessystemet. Vigtigt er det, at sådanne symptomer på overfølsomhed **kan fejldiagnosticeres som respiratorisk sygdom (pneumoni, bronkitis, pharyngitis) eller gastroenterit**. Symptomerne for overfølsomhedsreaktioner forværres ved fortsat behandling og **kan være livstruende**. Symptomerne bedres sædvanligvis ved ophør af behandling med abacavir.

I sjældne tilfælde har patienter, der tidligere har ophørt behandling med abacavir af andre årsager end overfølsomhedsreaktioner, oplevet livstruende reaktioner inden for timer efter genoptagelse af behandling med abacavir (se pkt. 4.8 beskrivelse af udvalgte bivirkninger). Genoptagelse af behandling med abacavir skal derfor ske, hvor muligheden for hurtigt medicinsk indgriben er tilgængelig.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider og vægt er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Leversygdom

Sikkerheden og virkningen af Triumeq hos patienter med betydelig underliggende leversygdom er ikke klarlagt. Triumeq anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med antiretroviral kombinationsbehandling, og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardpraksis. Hvis tegn på forværring af leversygdommen observeres hos disse patienter, skal behandlingen afbrydes eller permanent seponering af behandlingen overvejes.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale lægemidler henvises til relevant produktinformation for disse lægemidler.

Triumeq indeholder lamivudin, der er aktivt mod hepatitis B-virus. Abacavir og dolutegravir er ikke aktive mod hepatitis B-virus. Monoterapi med lamivudin anses generelt ikke som værende tilstrækkelig behandling mod hepatitis B, da risikoen for, at hepatitis B-virus udvikler resistens, er høj. Hvis Triumeq anvendes hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B-virus, er der derfor generelt behov for yderligere antiviral behandling. Der henvises til retningslinjerne for behandling.

Hvis Triumeq seponeres hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B-virus, anbefales periodisk monitorering af både levertal og markører for HBV-replikation, da seponering af lamivudin kan resultere i en akut forværring af patientens hepatitis.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt kan der på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter indledning af CART. Relevante eksempler er *Cytomegalovirus* retinitis, generaliserede

og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling indledes efter behov. Der er ligeledes rapporteret om autoimmune forstyrrelser (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) ved immunreaktivering, men den rapporterede tid til indtrædelse varierer mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter behandlingsstart.

Ved opstart af behandling med dolutegravir blev der hos nogle patienter, der var co-inficerede med hepatitis B- og/eller C-virus, observeret forhøjede leverparametre, som var i overensstemmelse med immunrekonstitutionssyndrom. Det anbefales at monitorere leverparametre hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og/eller C-virus. (Se 'Patienter med kronisk hepatitis B eller C' tidligere i dette afsnit og se også pkt. 4.8).

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Kardiovaskulære hændelser

Selvom de tilgængelige data fra kliniske studier og observationsstudier med abacavir viser inkonsekvente resultater, antyder flere studier en øget risiko for kardiovaskulære hændelser (især myokardieinfarkt) hos patienter behandlet med abacavir. Ved ordinering af Triumeq bør man derfor minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (såsom rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

Desuden bør der overvejes alternative behandlingsmuligheder til abacavir regimet, ved behandling af patienter med høj kardiovaskulær risiko.

Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidforbrug, biphosphonater, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose, særligt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for CART. Patienter bør rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever ømme og smertende led, stive led eller bevægelsesbesvær.

Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at Triumeq eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer fra hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

Administration til personer med moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Triumeq, kan opleve 1,6 til 3,3 gange højere eksponering over for lamivudin (AUC) sammenlignet med patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Der er ingen sikkerhedsdata fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, der sammenligner Triumeq med de individuelle komponenter, hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min som har fået dosisjusteret lamivudin. I de oprindelige registreringsforsøg med lamivudin i kombination med zidovudin, blev højere eksponeringer over for lamivudin forbundet med højere hæmatologiske toksicitetsrater (neutropeni og anæmi), selvom ophør på grund af neutropeni eller anæmi hver især forekom hos <1 % af personerne. Andre bivirkninger relateret til lamivudin (såsom gastrointestinale og hepatiske forstyrrelser) kan forekomme.

Patienter med vedvarende kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Triumeq, bør monitoreres for bivirkninger relateret til lamivudin, særligt hæmatologisk toksicitet. Hvis der opstår ny eller forværret neutropeni eller anæmi, er en dosisjustering af lamivudin indiceret, i henhold til produktinformationen for lamivudin, som ikke kan opnås med Triumeq. Der bør ophøres med Triumeq og de individuelle komponenter benyttes til at sammensætte behandlingsregimet.

Lægemiddelresistens

Brug af Triumeq anbefales ikke til patienter, der er resistente over for integrasehæmmere. Dette skyldes, at den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt for voksne patienter med resistens over for integrasehæmmere, og der er utilstrækkelige data til at anbefale en dosis dolutegravir til unge, børn og spædbørn, der er resistente over for integrasehæmmere.

Lægemiddelinteraktioner

Den anbefalede dolutegravirdosis er 50 mg to gange dagligt, når det administreres sammen med rifampicin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon, etravirin (uden boostede proteasehæmmere), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Triumeq bør ikke administreres samtidigt med antacida, der indeholder polyvalente kationer. Det anbefales at administrere Triumeq 2 timer før eller 6 timer efter disse lægemidler (se pkt. 4.5).

Når Triumeq tages sammen med mad, kan kosttilskud eller multivitaminer indeholdende calcium, jern eller magnesium tages på samme tid. Hvis Triumeq administreres i fastende tilstand, anbefales det, at kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium indtages 2 timer efter eller 6 timer før Triumeq (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øger koncentrationen af metformin. Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol (se pkt. 4.5). Metformin elimineres renalt, og det er derfor vigtigt at monitorere nyrefunktionen ved administration sammen med dolutegravir. Denne kombination kan øge risikoen for laktacidose hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (stadie 3a kreatininclearance [CrCl] 45-59 ml/min), og forsigtighed anbefales. Reduktion i metformindosis bør kraftigt overvejes.

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Triumeq bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder dolutegravir, abacavir, lamivudin eller emtricitabin, medmindre en dosisjustering af dolutegravir er indiceret på grund af lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.5).

Hjælpemidler

Triumeq indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Triumeq indeholder dolutegravir, abacavir og lamivudin. Alle interaktioner, som er identificeret for disse individuelt, er derfor relevante for Triumeq. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner mellem dolutegravir, abacavir og lamivudin.

Effekt af andre lægemidler på farmakokinetikken af dolutegravir, abacavir og lamivudin

Dolutegravir elimineres overvejende gennem metabolisme via uridindiphosphatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoprotein (Pgp) og brystkræftresistentprotein (BCRP). Samtidig administration af Triumeq og andre lægemidler, der hæmmer UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 og/eller Pgp, kan derfor øge plasmakoncentrationen af dolutegravir. Lægemidler, der inducerer disse enzymer eller transportere, kan reducere plasmakoncentrationen af dolutegravir og reducere den terapeutiske effekt af dolutegravir (se tabel 1).

Absorptionen af dolutegravir reduceres af visse syreneutraliserende lægemidler (se tabel 1).

Abacavir metaboliseres via UGT (UGT2B7) og alkoholdehydrogenase. Samtidig administration af UGT-enzym-induktører (fx rifampicin, carbamazepin og phenytoin) eller -hæmmere (fx valproinsyre) eller af forbindelser, der elimineres via alkoholdehydrogenase, kan ændre eksponeringen for abacavir.

Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal udskillelse af lamivudin via urinen medieres af OCT2 og multilægemiddel og toksin ekstrudering transportere (MATE1 og MATE2-K). Trimethoprim (en hæmmer af disse lægemiddelstoftransportører) har vist sig at øge plasmakoncentrationen af lamivudin; men den resulterende forøgelse var imidlertid ikke klinisk signifikant (se tabel 1). Dolutegravir er en OCT2- og MATE1-hæmmer, men i et *crossover*-studie var koncentrationen af lamivudin af samme størrelsesorden med eller uden samtidig administration af dolutegravir, hvilket indikerer, at dolutegravir ikke har nogen effekt på eksponeringen for lamivudin *in vivo*. Lamivudin er også substrat for den hepatiske optagtransportør OCT1. Da hepatisk eliminering spiller en mindre rolle i clearance af lamivudin, er det usandsynligt, at lægemiddelinteraktioner på grund af hæmning af OCT1 vil have en klinisk betydning.

Selvom abacavir og lamivudin er substrater for BCRP og P-gp *in vitro*, er det usandsynligt, at hæmmere af disse effluxtransportører vil medføre en klinisk relevant indvirkning på koncentrationen af abacavir eller lamivudin, givet den høje absolutte biotilgængelighed af abacavir og lamivudin (se pkt. 5.2).

Virkning af dolutegravir, abacavir og lamivudin på farmakokinetikken af andre lægemidler

In vivo havde dolutegravir ingen effekt på midazolam, en CYP3A4-probe. På baggrund af *in vivo*- og/eller *in vitro*-data forventes dolutegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for væsentlige enzymer eller transportere såsom CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (for yderligere information se pkt 5.2).

In vitro hæmmede dolutegravir de renale OCT2 og MATE1 transportere. *In vivo* blev der observeret et fald i kreatininclearance på 10-14 % hos patienterne (sekretionsfraktionen afhænger af OCT2- og MATE-1-transport). *In vivo* kan dolutegravir øge plasmakoncentrationen af lægemidler, for hvilke udskillelsen afhænger af OCT2 og/eller MATE1 (f.eks. fampridin (også kendt som dalfampridin), metformin) (se tabel 1).

In vitro hæmmede dolutegravir de organiske anion renale optagtransportere (OAT)1 og OAT3. Baseret på manglende effekt på *in vivo*-farmakokinetikken af OAT-substratet tenofovir er *in vivo*-hæmning af OAT1 usandsynlig. Hæmning af OAT3 er ikke undersøgt *in vivo*. Dolutegravir kan muligvis øge plasmakoncentrationen af lægemidler, hvis udskillelse er afhængig af OAT3.

In vitro viste abacavir potentiale til at hæmme CYP1A1 og begrænset potentiale til at hæmme metabolisme medieret af CYP3A4. Abacavir var en hæmmer af MATE1; de kliniske konsekvenser er ikke kendt.

In vitro var lamivudin en hæmmer af OCT1 og OCT2; de kliniske konsekvenser er ikke kendt.

Påviste og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale lægemidler er anført i tabel 1.

Interaktionstabel

Interaktioner mellem dolutegravir, abacavir, lamivudine og samtidigt administrerede lægemidler er anført i tabel 1 (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under kurven over koncentration som funktion af tid som "AUC", den observerede maksimumskoncentration som " C_{max} " og koncentrationen ved slutningen af doseringsintervallet som " C_{τ} ").

Tabellen bør ikke betragtes som værende fuldstændig, men er repræsentativ for de lægemiddelklasser, der er undersøgt.

Tabel 1 Lægemiddelinteraktioner

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelfændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Antiretrovirale lægemidler		
<i>Non-nukleosid revers transskriptase-hæmmere (non-NRTI'er)</i>		
Etravirin uden boostede proteasehæmmere /dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_{τ} ↓ 88 % Etravirin ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Etravirin uden boostede proteasehæmmere reducerer plasmakoncentrationen af dolutegravir. Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg 2 gange dagligt ved administration sammen med etravirin uden boostede proteasehæmmere. Da Triumeq er en fastdosis-tablet, skal der yderligere administreres én 50 mg dolutegravirtablet cirka 12 timer efter Triumeq, så længe det administreres sammen med etravirin uden boostede proteasehæmmere (et separat dolutegravirpræparat er tilgængeligt til denne dosisjustering, se pkt. 4.2.)
Lopinavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_{τ} ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Darunavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_{τ} ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	Etravirin ↔	
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historiske kontroller) (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt, når det administreres samtidigt med efavirenz. Da Triumeq er en fastdosis-tablet, skal der yderligere administreres én 50 mg dolutegravir-tablet cirka 12 timer efter Triumeq, så længe det administreres sammen med efavirenz (et separat dolutegravirpræparat er tilgængeligt til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, et lignende fald i eksponering som set med efavirenz forventes, pga. induktion).	Administration samtidigt med nevirapin kan muligvis reducere plasmakonzentrationen af dolutegravir på grund af enzyminduktion og er ikke blevet undersøgt. Effekten af nevirapin på eksponeringen for dolutegravir er sandsynligvis af samme størrelsesorden eller mindre end effekten af efavirenz. Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt, når det administreres samtidigt med nevirapin. Da Triumeq er en fastdosis-tablet, skal der yderligere administreres én 50 mg dolutegravir-tablet cirka 12 timer efter Triumeq, så længe det administreres sammen med nevirapin (et separat dolutegravirpræparat er tilgængeligt til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Nukleosid revers transskriptase-hæmmere (NRTI'er)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når Triumeq kombineres med nukleosid revers transskriptase-hæmmere.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	Det anbefales ikke at anvende Triumeq i kombination med produkter, der indeholder emtricitabin, da både lamivudin (i Triumeq) og emtricitabin er cytidinanaloger (dvs. der er en risiko for intracellulære interaktioner, (se pkt. 4.4)).

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>Proteasehæmmere</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historiske kontroller) (hæmning af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Atazanavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Tipranavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt, når det administreres samtidigt med tipranavir/ritonavir. Da Triumeq er en fastdosis-tablet, skal der yderligere administreres én 50 mg dolutegravir-tablet cirka 12 timer efter Triumeq, så længe det administreres sammen med tipranavir/ritonavir (et separat dolutegravirpræparat er tilgængeligt til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Fosamprenavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Fosamprenavir/ritonavir reducerer koncentrationen af dolutegravir, men baseret på en begrænset datamængde resulterede dette ikke i reduceret effekt i fase III-studier. Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Lopinavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Lopinavir + ritonavir/abacavir	Abacavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	
Andre antivirale midler		
Daclatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir bevirkede ingen klinisk relevant ændring i dolutegravirs plasmakonzentration. Dolutegravir påvirkede ikke plasmakonzentrationen af daclatasvir. Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Lægemidler mod infektioner		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Triumeq, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg én gang dagligt i 5 dage/300 mg enkeltdosis)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (hæmning af organiske kation transportere)	
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt, når det administreres samtidigt med rifampicin. Da Triumeq er en fastdosis-tablet, skal der yderligere administreres én 50 mg dolutegravir-tablet cirka 12 timer efter Triumeq, så længe det administreres sammen med rifampicin (et separat dolutegravirpræparat er tilgængeligt til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Antikonvulsiva		
Carbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved administration sammen med carbamazepin. Da Triumeq er en fastdosis-tablet, skal der yderligere

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
		administreres én 50 mg dolutegravirtablet cirka 12 timer efter Triumeq, så længe det administreres sammen med carbamazepin (et separat dolutegravirpræparat er tilgængeligt til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Phenobarbital/dolutegravir Phenytoin/dolutegravir Oxcarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, fald er forventet pga. induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes).	Da den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved administration sammen med disse metaboliske inducere. Da Triumeq er en fastdosis-tablet, skal der yderligere administreres én 50 mg dolutegravirtablet cirka 12 timer efter Triumeq, så længe det administreres sammen med disse metaboliske inducere (et separat dolutegravirpræparat er tilgængeligt til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Antihistaminer (histamin H₂-receptorantagonister)		
Ranitidin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion.	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Cimetidin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion.	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Cytotoksiske lægemidler		
Cladribin/lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. <i>In vitro</i> hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin.	Samtidig brug af Triumeq og cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Opioider		
Methadon/abacavir (40-90 mg én gang dagligt i 14 dage/600 mg enkeltdosis,	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 %	Dosisjustering af methadon forventes ikke at være nødvendig for størstedelen af patienterne. Retitrering

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
derefter 600 mg to gange dagligt i 14 dage)	Methadon: CL/F ↑ 22 %	af methadon kan være nødvendig i enkelte tilfælde.
Retinoider		
Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin)	Interaktion ikke undersøgt. Mulig interaktion på grund af fælles eliminationsvej via alkoholdehydrogenase (abacavirkomponent).	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Andre		
<i>Alkohol</i>		
Ethanol/dolutegravir Ethanol/lamivudin Ethanol/abacavir (0,7 g/kg enkeltdosis/600 mg enkeltdosis)	Interaktion ikke undersøgt (hæmning af alkoholdehydrogenase). Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitol opløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudin	Enkelt dosis lamivudin oral opløsning 300 mg Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Undgå så vidt muligt vedvarende administration af Triumeq sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kendt som dalfampridin)/dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administration af dolutegravir har potentialet til at forårsage anfald på grund af øget plasmakoncentration af fampridin via hæmning af OCT2-transportør; samtidig administration er ikke undersøgt. Samtidig administration af fampridin og Triumeq er kontraindiceret (se pk.t 4.3).
<i>Antacida og tilskud</i>		
Antacida indeholdende magnesium/aluminium/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Kompleks binding til polyvalente ioner).	Antacida indeholdende magnesium/aluminium skal administreres tidsforskuet fra administrationen af Triumeq (minimum 2 timer efter eller 6 timer før indtagelsen af Triumeq).

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Calciumtilskud/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Kompleks binding til polyvalente ioner).	- Når Triumeq administreres sammen med mad, kan kosttilskud eller multivitaminer indeholdende calcium, jern eller magnesium indtages på samme tid. - Hvis Triumeq administreres fastende, anbefales det at sådanne kosttilskud eller multivitaminer indtages 2 timer efter eller 6 timer før indtagelsen af Triumeq. De angivne reduktioner i dolutegravir eksponering blev observeret ved indtagelse af dolutegravir og disse kosttilskud i fastende tilstand. I ikke fastende tilstand blev ændringerne i eksponering efter indtagelse sammen med calcium eller jerntilskud begrænset af madeffekten, hvilket resulterede i en eksponering svarende til den opnået med dolutegravir administreret i fastende tilstand.
Jerntilskud/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Kompleks binding til polyvalente ioner).	
Multivitaminer (der indeholder calcium, jern eller magnesium)/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	
Kortikosteroider		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Antidiabetika		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg én gang dagligt: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg to gange dagligt: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol. Justering af metformindosis bør overvejes ved administration sammen med dolutegravir hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion pga. Øget risiko for laktacidose som følge af den øgede metforminkoncentration (se pkt. 4.4).
Naturpræparater		
Perikon/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, fald er forventet pga. induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet, en lignende reduktion i eksponering som observeret for	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved administration sammen med perikon. Da Triumeq er en fastdosis-tablet, skal der yderligere administreres én 50 mg dolutegravir-tablet cirka 12 timer efter Triumeq, så længe det administreres sammen med perikon (et separat

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	carbamazepin forventes).	dolutegravirpræparat er tilgængeligt til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
<i>Orale kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og norgestromin (NGMN)/dolutegravir	Effekt af dolutegravir: EE $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 3 % C _{max} $\downarrow$ 1 % Effekt af dolutegravir: NGMN $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow$ 2 % C _{max} $\downarrow$ 11 %	Dolutegravir havde ingen farmakodynamisk virkning på luteiniseringshormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontraceptiva, når de administreres samtidigt med Triumeq.
<i>Antihypertensiva</i>		
Riociguat / abacavir	Riociguat $\uparrow$ <i>In vitro</i> hæmmer abacavir CYP1A1. Samtidig administration af én enkelt dosis riociguat (0,5 mg) til hiv-patienter, der fik en kombination af Triumeq én gang dagligt) førte til en cirka tre gange højere riociguat AUC _(0-∞) sammenlignet med tidligere rapporteret riociguat AUC _(0-∞) hos raske frivillige.	Riociguat-dosis skal muligvis reduceres. Se produktresuméet for riociguat for dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Triumeq kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet forbundet med dolutegravir. En stor mængde data fra gravide kvinder behandlet med abacavir (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. En stor mængde data fra gravide kvinder behandlet med lamivudin (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet.

Der er ingen eller begrænset mængde data (mindre end 300 graviditeter) fra brugen af denne trippel kombination under graviditet.

To store overvågningsstudier af fødselsudfald (mere end 14.000 graviditeter) i Botswana (Tsepamo) og Eswatini og andre kilder indikerer ikke en øget risiko for neuralrørsdefekter efter eksponering for dolutegravir.

Forekomsten af neuralrørsdefekter i den generelle befolkning varierer fra 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levendefødte (0,05-0,1 %).

Data fra Tsepamo-studiet viser ingen signifikant forskel i prævalensen af neuralrørsdefekter (0,11 %) hos spædbørn, hvis mødre tog dolutegravir ved undfangelsen (mere end 9.400 eksponeringer) sammenlignet med dem, der tog ikke-dolutegravir-holdige antiretrovirale regimer ved undfangelsen (0,11 %) , eller sammenlignet med kvinder uden hiv (0,07 %).

Data fra Eswatini-studiet viser den samme prævalens af neuralrørsdefekter (0,08 %) hos spædbørn, hvis mødre tog dolutegravir ved undfangelsen (mere end 4.800 eksponeringer), som spædbørn til kvinder uden hiv (0,08 %).

Data analyseret fra ”Antiretroviral Graviditetsregistret” (APR) på mere end 1.000 graviditeter med dolutegravirbehandling i første trimester, mere end 1.000 graviditeter med abacavirbehandling i første trimester og mere end 1.000 graviditeter med lamivudinbehandling i første trimester indikerer ikke en øget risiko for større fødselsdefekter med hverken dolutegravir, lamivudin eller abacavir sammenlignet med baggrundshyppigheden eller kvinder med hiv. Der er ingen eller en begrænset mængde APR-data (mindre end 300 eksponeringer i første trimester) fra brugen af dolutegravir + lamivudin + abacavir til gravide kvinder.

I et reproduktionstoksisk dyreforsøg med dolutegravir, blev der ikke identificeret nogen negative udviklingsresultater, inklusive neuralrørsdefekter (se pkt. 5.3).

Dolutegravir krydser placenta hos mennesker. Hos gravide kvinder med hiv, var den mediane føtale navlestrengskoncentration af dolutegravir omtrent 1,3 gange større sammenlignet med den maternelle perifere plasmakoncentration. Det er påvist, at abacavir og/eller dets relaterede metabolitter krydser placenta hos mennesker. Det er påvist, at lamivudin krydser placenta hos mennesker.

Der er utilstrækkelig information om virkningen af dolutegravir på nyfødte.

Dyreforsøg med abacavir har vist toksicitet for det udviklende embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner. Dyreforsøg med lamivudin viste en stigning i tidlige embryonale dødsfald hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3).

Abacavir og lamivudin kan hæmme cellulær DNA-replikation, og abacavir har vist sig at være karcinogent i dyremodeller (se pkt.5.3). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager mitokondrieskader. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som *in utero* og/eller efter fødslen har været eksponeret for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amning

Dolutegravir udskilles i human mælk i små mængder (en dolutegravir koncentration: brystmælk til maternel plasma ratio på 0,033 (median) er blevet påvist). Der er ikke tilstrækkelig data om virkningen af dolutegravir hos nyfødte/spædbørn.

Abacavir og dets metabolitter udskilles i mælk hos diegivende rotter. Abacavir udskilles også i human mælk.

Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede børn, hvis mor er behandlet for hiv, meget lav (< 4 % af moderens serumkoncentration) og falder til et ikke-detekterbart niveau når det ammede barn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data om sikkerheden af abacavir og lamivudin hos børn under 3 måneder.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv

undgås.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om dolutegravirs, abacavirs eller lamivudins virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. I dyreforsøg er der ikke set nogen virkning af dolutegravir, abacavir eller lamivudin på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Triumeq påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at svimmelhed er rapporteret under behandling med dolutegravir. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og Triumeqs bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger relateret til dolutegravir og abacavir/lamivudin var kvalme (12 %), insomni (7 %), svimmelhed (6 %) og hovedpine (6 %).

En del af de bivirkninger, der er nævnt i tabellen nedenfor, optræder almindeligvis (kvalme, opkastning, diarré, feber, svær udmatning, udslæt) hos patienter med overfølsomhed over for abacavir. Derfor skal patienter, der har et eller flere af disse symptomer, nøje evalueres for at klarlægge, om der er tale om denne overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4). Der er meget sjældne rapporter om erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, hvor overfølsomhed over for abacavir ikke kunne udelukkes. I disse tilfælde bør lægemidler, der indeholder abacavir, seponeres permanent.

Den alvorligste bivirkning, der blev set hos én enkelt patient og som var relateret til behandlingen med dolutegravir og abacavir/lamivudin, var en overfølsomhedsreaktion, der omfattede udslæt og svære levereffekter (se pkt. 4.4 og beskrivelsen af udvalgte bivirkninger i dette afsnit).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der er set i kliniske studier og efter markedsføring for komponenterne i Triumeq, er anført i tabel 2 efter kropssystem, organklasse og absolut hyppighed. Bivirkningernes hyppighed er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2 Liste i tabelform over bivirkninger forbundet med kombinationen af dolutegravir + abacavir/lamivudin i en analyse af puljede data fra kliniske fase IIb- til IIIb-studier eller efter markedsføring, fra bivirkninger ved behandling med dolutegravir, abacavir og lamivudin i kliniske studier og efter markedsføring, og fra bivirkninger ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale lægemidler.

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem:</i>	
Ikke almindelig:	Neutropeni ¹ , anæmi ¹ , trombocytopeni ¹
Meget sjælden:	<i>Pure red cell aplasia</i> ¹
Ikke kendt:	Sideroblastisk anæmi ²
<i>Immunsystemet:</i>	
Almindelig:	Overfølsomhed (se pkt. 4.4)
Ikke almindelig:	Immunrekonstitutionssyndrom (se pkt. 4.4)
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	

Hyppighed	Bivirkning
Almindelig:	Anoreksi ¹
Ikke almindelig:	Hypertriglyceridæmi, hyperglykæmi
Meget sjælden:	Laktacidose ¹
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	
Meget almindelig:	Insomni
Almindelig:	Abnormale drømme, depression, angst ¹ , mareridt, søvnforstyrrelser
Ikke almindelig:	Selvmodstanker eller selvmordsforsøg (særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen), panikanfald
Sjælden:	Fuldført selvmord (særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen)
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	Hovedpine
Almindelig:	Svimmelhed, døsighed, svær udmatning ¹
Meget sjælden:	Perifer neuropati ¹ , paræstesi ¹
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	
Almindelig:	Hoste ¹ , symptomer fra næse ¹
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	Kvalme, diarré
Almindelig:	Opkastning, flatulens, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, udspiling af abdomen, abdominalt ubehag, gastroøsofageal refluxsygdom, dyspepsi
Sjælden:	Pancreatitis ¹
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig	Forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT)
Ikke almindelig:	Hepatitis
Sjælden:	Akut leversvigt ¹ , forhøjet bilirubin ³
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	Udslæt, kløe, hårtab ¹
Meget sjælden:	Erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsons syndrom ¹ , toksisk epidermal nekrolyse ¹
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig:	Artralgi ¹ , muskelforstyrrelser ¹ (inklusive myalgi ¹)
Sjælden:	Rhabdomyolyse ¹
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	Træthed
Almindelig:	Asteni, feber ¹ , utilpashed ¹
<i>Undersøgelser:</i>	
Almindelig:	Forhøjet niveau af CPK, vægtøgning
Sjælden:	Forhøjet niveau af amylase ¹
¹ Denne bivirkning blev identificeret i kliniske studier eller efter markedsføring for dolutegravir, abacavir eller lamivudin, når de blev anvendt sammen med andre antiretrovirale lægemidler eller efter markedsføring med Triumeq. ² Reversibel sideroblastisk anæmi er blevet rapporteret ved behandling med dolutegravir. Dolutegravirs rolle i disse tilfælde er uklar. ³ I kombination med forhøjede transaminaser.	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhedsreaktioner

Både abacavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for overfølsomhedsreaktioner. Disse blev observeret hyppigere med abacavir. Overfølsomhedsreaktioner observeret for hvert af disse lægemidler (beskrevet nedenfor), har nogle fælles træk, f.eks. feber og/eller udslæt med andre symptomer, som indikerer, at flere organsystemer er involveret. Tiden til debut var typisk 10-14 dage for både abacavir- og dolutegravir-relaterede reaktioner, selvom reaktioner på abacavir kan opstå på et

hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Behandling med Triumeq skal stoppes uden forsinkelse, hvis en overfølsomhedsreaktion ikke kan udelukkes ud fra en klinisk vurdering, og behandling med Triumeq eller andre lægemidler, der indeholder abacavir eller dolutegravir, må aldrig genoptages. Se pkt. 4.4 for nærmere oplysninger om håndtering af patienter i tilfælde af en formodet overfølsomhedsreaktion over for Triumeq.

Overfølsomhed over for dolutegravir

Symptomerne har omfattet udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organdysfunktion, herunder alvorlige leverreaktioner.

Overfølsomhed over for abacavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhedsreaktion er anført nedenfor. Disse er blevet identificeret enten fra kliniske studier eller fra overvågning efter markedsføring. De tegn og symptomer, der er rapporteret hos mindst 10 % af patienterne med en overfølsomhedsreaktion, er skrevet med fed skrift.

Næsten alle patienter, der får overfølsomhedsreaktioner, vil få feber og/eller udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt) som en del af syndromet. Reaktionen uden udslæt og feber er dog forekommet. Andre kendetegnende symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller konstitutionelle symptomer som svær udmatning og utilpashed.

<i>Hud</i>	Udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter , ulcerationer i munden
<i>Luftvejene</i>	Åndenød, hoste , ondt i halsen, adult respiratory distress syndrome, respirationssvigt
<i>Andet</i>	Feber, svær udmatning, utilpashed , ødem, hævede lymfeknuder, hypotension, conjunktivitis, anafylaksi
<i>Neurologiske/psykiatriske</i>	Hovedpine , paræstesi
<i>Hæmatologiske</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bugspytkirtel</i>	Forhøjede levertal , hepatitis, leversvigt
<i>Skeletmuskulatur</i>	Muskelsmerter , sjældent muskelhenfald, ledsmerter, forhøjet niveau af kreatinkinase
<i>Urinvejene</i>	Forhøjet niveau af kreatinin, nyresvigt

Symptomerne i forbindelse med denne overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat behandling og kan være livstruende. De har i sjældne tilfælde været dødelige.

Genoptagelse af behandlingen med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion resulterer i, at symptomerne omgående vender tilbage inden for få timer. Denne tilbagevenden af overfølsomhedsreaktionen er normalt sværere end den initiale reaktion og kan eventuelt inkludere livstruende hypotension og dødsfald. Der er i sjældne tilfælde også forekommet lignende reaktioner med hurtig indtrædelse efter genoptagelse af behandling med abacavir hos patienter, som kun havde ét af de kendetegnende symptomer på overfølsomhed (se ovenfor), og disse reaktioner er også i meget sjældne tilfælde set hos patienter, som genoptog behandlingen uden forudgående symptomer på en overfølsomhedsreaktion (dvs. patienter, der tidligere blev vurderet som værende tolerante over for abacavir).

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se

pkt. 4.4).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, særligt hos patienter med kendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt, kan der på tidspunktet for påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret forekomst af autoimmune forstyrrelser (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis), men den rapporterede tid til indtrædelse varierer mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.4).

Ændringer i kemiske laboratorieparametre

Niveauet af serumkreatinin steg i løbet af den første uge af behandlingen med dolutegravir, og det forblev stabilt igennem 96 uger. I SINGLE-studiet blev der observeret en gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 12,6 mmol/l efter 96 ugers behandling. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante, da de ikke afspejler en ændring i den glomerulære filtreringshastighed.

Der er også rapporteret asymptomatiske stigninger i kreatinkinase (CK) ved behandling med dolutegravir, primært i forbindelse med fysisk aktivitet.

Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus

Patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, fik mulighed for at blive inkluderet i fase III-studier med dolutegravir, forudsat at resultaterne af deres leverkemianalyser ved *baseline* ikke oversteg 5 gange den øvre normalgrænse (ULN). Samlet set svarede sikkerhedsprofilen hos patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter uden co-infektion med hepatitis B- eller C-virus, selvom raterne af ASAT- og ALAT-abnormaliteter var højere i undergruppen med co-infektion med hepatitis B- og/eller C-virus for alle behandlingsgrupper.

Pædiatrisk population

Baseret på data fra IMPAACT 2019-studiet med 57 hiv-1-inficerede børn (under 12 år og som vejede mindst 6 kg), som fik de anbefalede doser af enten Triumeq filmovertrukne tabletter eller dispergible tabletter, blev ingen yderligere sikkerhedsproblemer identificeret, ud over dem, der blev set hos den voksne population.

På baggrund af tilgængelige data for dolutegravir anvendt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af spædbørn, børn og unge blev ingen yderligere sikkerhedsproblemer identificeret, ud over dem, der blev set hos den voksne population.

Præparater med abacavir og lamivudin alene er blevet undersøgt hver for sig, og som dobbelt nukleosid-backbone, i antiretroviral kombinationsbehandling til behandling af ART-naive og ART-erfarne hiv-inficerede pædiatriske patienter (der foreligger en begrænset mængde data på anvendelse af abacavir og lamivudin hos spædbørn under 3 måneder). Der er ikke observeret yderligere bivirkninger ud over dem, der er karakteriseret for den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Foruden de beskrevne bivirkninger er der ikke identificeret nogen specifikke symptomer eller tegn efter akut overdosering med dolutegravir, abacavir eller lamivudin.

Yderligere behandling skal ske i henhold til, hvad der er klinisk indikation for, eller hvad de nationale giftlinjer/-centraler anbefaler, hvis tilgængelige. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med Triumeq. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering. Da lamivudin kan elimineres ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt dette ikke er undersøgt. Det vides ikke, om abacavir kan elimineres ved peritonealdialyse eller hæmodialyse. Da dolutegravir i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det kan elimineres væsentligt ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationstyper. ATC-kode: J05AR13.

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde sig til det aktive sted på integrase og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

Abacavir og lamivudin er potente selektive hæmmere af hiv-1 og hiv-2. Både abacavir og lamivudin bliver metaboliseret sekventielt via intracellulære kinaser til de respektive 5'-triphosphater (TP), som er de aktive dele med længere intracellulære halveringstider, hvilket understøtter dosering én gang dagligt (se pkt. 5.2). Lamivudin-TP (en cytidinanalogue) og carbovir-TP (den aktive triphosphatform af abacavir, en guanosinanalogue) er substrater for og kompetitive hæmmere af hiv-revers transskriptase (RT). Deres centrale antivirale aktivitet sker imidlertid ved inkorporering af monophosphatformen i den virale DNA-kæde, hvilket resulterer i en kædetermination. Abacavir- og lamivudintriphosphater har signifikant mindre affinitet for værtscelle-DNA-polymeraser.

Farmakodynamisk virkning

Antiviral aktivitet in vitro

Dolutegravir, abacavir og lamivudin har vist sig at hæmme replikation af laboratoriestammer og kliniske isolater af hiv i en række celletyper, herunder transformerede T-cellelinjer, linjer stammende fra monocytter/makrofager og primærkulturer af aktiverede mononukleære celler fra perifert blod (PBMC'er) samt monocytter/makrofager. Den koncentration af det aktive stof, der var nødvendig for at hæmme viral replikation med 50 % (IC_{50} – 50 % hæmmende koncentration), varierede afhængigt af virus og værtscelletype.

Dolutegravirs IC_{50} -værdi i forskellige laboratoriestammer var ved brug af PBMC 0,5 nM og lå ved brug af MT-4-celler i intervallet 0,7-2 nM. Der blev set tilsvarende IC_{50} -værdier for kliniske isolater uden nogen større forskel mellem undertyperne; i et panel på 24 hiv-1-isolater af clade A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var den gennemsnitlige IC_{50} -værdi 0,2 nM (interval 0,02-2,14). Den gennemsnitlige IC_{50} -værdi for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (interval 0,09-0,61).

Den gennemsnitlige IC_{50} -værdi for abacavir mod laboratoriestammer af hiv-1-IIIB og hiv-1-HXB2 lå i intervallet 1,4-5,8 mM. Median- eller middelværdierne af IC_{50} for lamivudin mod laboratoriestammer af hiv-1 lå i intervallet 0,007-2,3 mM. Middelværdien af IC_{50} mod laboratoriestammer af hiv-2 (LAV2 og EHO) lå i intervallet 1,57-7,5 mM for abacavir og 0,16-0,51 mM for lamivudin.

IC₅₀-værdierne for abacavir mod gruppe M hiv-1-subtyper (A-G) lå i intervallet 0,002-1,179 mM, mod gruppe O i intervallet 0,022-1,21 mM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,024-0,49 mM. For lamivudin lå IC₅₀-værdierne mod hiv-1-undertyper (A-G) i intervallet 0,001-0,170 mM, mod gruppe O i intervallet 0,030- 0,160 mM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,002-0,120 mM i mononukleære celler fra perifert blod.

Hiv-1-isolater (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12 og undertype C eller CRF_AC, n = 13) fra 37 ubehandlede patienter i Afrika og Asien var følsomme over for abacavir (IC₅₀ < 2,5-gange ændring) og lamivudin (IC₅₀ < 3,0-gange ændring), med undtagelse af to CRF02_AG-isolater med 2,9- og 3,4-gange ændring for abacavir. Gruppe O-isolater fra ART-naive patienter testet for lamivudin-aktivitet var meget følsomme.

Kombinationen af abacavir og lamivudin har i cellekulturer demonstreret antiviral aktivitet mod non-subtype B-isolater og hiv-2-isolater med samme antivirale aktivitet som for subtype B-isolater.

Antiviral aktivitet i kombination med andre antivirale midler

Der blev ikke set nogen antagonistisk virkning *in vitro* med dolutegravir og andre antiretrovirale lægemidler (afprøvede lægemidler: stavudin, abacavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc, adefovir og raltegravir). Derudover havde ribavirin ingen umiddelbar virkning på aktiviteten af dolutegravir.

Den antivirale aktivitet af abacavir i cellekultur blev ikke modvirket ved kombination med nukleosid revers transskriptase-hæmmerne (NRTI'erne) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalcitabin eller zidovudin, non-nukleosid revers transskriptase-hæmmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehæmmeren (PI) amprenavir.

Der blev ikke set nogen antagonistisk virkning *in vitro* med lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler (afprøvede lægemidler: abacavir, didanosin, nevirapin, zalcitabin og zidovudin).

Virkning af humant serum

I 100 % humant serum var den gennemsnitlige ændring i proteinfoldning en faktor 75, hvilket resulterede i en proteinjusteret IC₉₀-værdi på 0,064 ug/ml. *In vitro*-studier af plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~ 49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaproteiner (< 36 %).

Resistens

Resistens in vitro: (dolutegravir)

Udvikling af resistens *in vitro* undersøges ved hjælp af seriepassage. Når laboratoriestammen HIVIII blev brugt, viste de selekterede mutationer sig langsomt under passage over 112 dage, med substitutioner på position S153Y og F. Disse mutationer blev ikke selekteret hos patienter, der blev behandlet med dolutegravir i de kliniske studier. Ved brug af stamme NL432 blev mutationerne E92Q (FC 3) og G193E (også FC 3) selekteret. Disse mutationer blev selekteret hos patienter med præsisterende raltegravir-resistens, som efterfølgende blev behandlet med dolutegravir (anført som en sekundær mutation for dolutegravir).

I yderligere selektionseksperimenter, hvor der blev brugt kliniske isolater af undertype B, blev mutation R263K set i alle fem isolater (efter 20 uger og fremefter). I isolater af undertype C (n = 2) og A/G (n = 2) blev integrasesubstitutionen R263K selekteret i ét isolat og G118R i to isolater. R263K blev rapporteret fra to individuelle ART-erfarne, INI-naive patienter med undertyper B og C i det kliniske program, men uden effekt på følsomheden over for dolutegravir *in vitro*. G118R nedsætter følsomheden over for dolutegravir i stedspecifikke mutanter (FC 10), men blev ikke påvist hos patienter, der fik dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutationer for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke følsomheden over for dolutegravir *in vitro* som enkeltvis mutationer. Når mutationer

anført som sekundære integrasehæmmer-relaterede mutationer (for raltegravir/elvitegravir) lægges til primære mutationer (bortset fra ved Q148) i eksperimenter med stedspecifikke mutanter, forbliver følsomheden over for dolutegravir på eller nær vildtype-niveau. I tilfælde af virus med Q148-mutation er der set en stigende dolutegravir-FC, efterhånden som antallet af sekundære mutationer stiger. Effekten af de Q148-baserede mutationer (H/R/K) var også i overensstemmelse med effekten i passage-eksperimenter *in vitro* med stedspecifikke mutanter. I seriepassege med stamme NL432, som husede de stedspecifikke mutationer N155H eller E92Q, blev der ikke set nogen yderligere selektion af resistens (FC uændret omkring 1). Blev passage derimod startet med mutanter, der husede mutation Q148H (FC 1), akkumuleredes en række raltegravir-relaterede sekundære mutationer, der resulterede i en øgning af FC til en værdi > 10.

En klinisk relevant fænotypisk skæringsværdi (FC vs. vildtypevirus) er ikke blevet fastlagt; genotypisk resistens var en bedre indikator for udfaldet.

705 raltegravirresistente isolater fra raltegravirerfarne patienter blev analyseret for følsomhed over for dolutegravir. Dolutegravir har en FC på < 10 mod 94 % af de 705 kliniske isolater.

Resistens in vivo: (dolutegravir)

Hos tidligere ubehandlede patienter, som fik dolutegravir + 2 NRTI'er i fase IIb og fase III, blev der ikke set udvikling af resistens over for integraseklassen eller over for NRTI-klassen (n = 876, opfølgning på 48-96 uger).

Hos patienter med tidligere behandlingssvigt, men som var naive over for integraseklassen (SAILING-studiet), blev der observeret integrasehæmmer-substitutioner hos 4 ud af 354 patienter (opfølgning på 48 uger), som blev behandlet med dolutegravir kombineret med et af investigator udvalgt baggrundsregime (BR). Af disse 4 havde 2 personer en unik R263K-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 1,93, 1 person havde en polymorf V151V/I-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 0,92, og 1 person havde præeksisterende integrasemutationer og anses for at have været integraseerfaren eller inficeret med integraseresistent virus ved overførsel. R263K-mutationen blev også selekteret *in vitro* (se ovenfor).

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

Abacavir-resistente isolater af hiv-1 er blevet selekteret *in vitro* og *in vivo* og er forbundet med specifikke genotypiske ændringer i RT-codonregionen (codon M184V, K65R, L74V og Y115F). Under abacavir-selektionen *in vitro* opstod M184V-mutationen først og resulterede i en fordobling af IC₅₀, under den kliniske skæring for abacavir, som er en FC på 4,5. Forsat passage med stigende lægemiddelkoncentrationer resulterede i selektion for dobbelt-RT-mutanterne 65R/184V og 74V/184V eller triple-RT-mutanten 74V/115Y/184V. To mutationer gav en ændring på 7 til 8 gange i følsomheden over for abacavir, og kombinationer af tre mutationer var nødvendige for at give mere end en 8 gange ændring i følsomhed.

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af en M184I eller M184V aminosyreændring tæt ved den aktive del af viral RT. Denne variant opstår både *in vitro* og hos hiv-1-inficerede patienter, der behandles med antiretrovirale lægemidler, som indeholder lamivudin. M184V-mutanter har markant nedsat følsomhed over for lamivudin og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. M184V er forbundet med en omtrent fordobling af resistensen over for abacavir, men medfører ikke klinisk resistens over for abacavir.

Isolater, der er resistente over for abacavir, kan også have nedsat følsomhed over for lamivudin. Det er påvist, at vira med substitutionerne K65R med eller uden M184V/I-substitutionen og vira med L74V-plus M184V/I-substitutionen har nedsat følsomhed over for kombinationen af abacavir/lamivudin.

Krydsresistens mellem dolutegravir eller abacavir eller lamivudin og antiretrovirale lægemidler fra andre klasser, f.eks. PI'er eller NNRTI'er, er usandsynlig.

Effekter på elektrokardiogram

Der blev ikke set nogen relevante effekter på QTc-intervallet med doser af dolutegravir, som var ca. 3

gange den kliniske dosis. Der blev ikke udført lignende studier med hverken abacavir eller lamivudin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af Triumeq hos hiv-inficerede, behandlingsnaive personer er baseret på analyser af data fra en række studier. Analyserne inkluderede to randomiserede, internationale, dobbeltblinde studier med aktiv kontrol, SINGLE (ING114467) og SPRING-2 (ING113086), det internationale åbne studie med aktiv kontrol FLAMINGO (ING114915) og det randomiserede, åbne, non-inferiore multicenter studie med aktiv kontrol ARIA (ING117172).

STRIIVING-studiet (201147) var et randomiseret, åbent, non-inferior multistudie med behandlingsskift og aktiv kontrol hos virologisk supprimerede individer uden en anamnese med dokumenteret resistens overfor nogen klasser.

I SINGLE blev 833 patienter behandlet med 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt samt abacavir-lamivudin (DTG + ABC/3TC) i faste doser eller efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC) i faste doser. Ved *baseline* var patienternes medianalder 35 år, 16 % var kvinder, 32 % var ikke-hvide, 7 % var co-inficeret med hepatitis C-virus, og 4 % var CDC-klasse C. Disse karakteristika var omtrent de samme mellem behandlingsgrupperne. Udfaldene ved uge 48 (herunder udfald efter *nøgle-baseline*-kovariater) er vist i tabel 3.

Tabel 3 Virologiske udfald af randomiseret behandling i SINGLE efter 48 uger (snapshot-algoritme)

	48 uger	
	50 mg DTG + ABC/3TC én gang dagligt N = 414	EFV/TDF/FTC én gang dagligt N = 419
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	88 %	81 %
Behandlingsforskel*	7,4 % (95 % CI: 2,5 %, 12,3 %)	
Virologisk non-respons†	5 %	6 %
Ingen virologiske data i analysevinduet omkring uge 48	7 %	13 %
<u>Årsager</u>		
Udgik af studiet/forsøgslægemidlet seponeret på grund af bivirkning eller dødsfald‡	2 %	10 %
Udgik af studiet/forsøgslægemidlet seponeret af andre årsager§	5 %	3 %
Manglende data inden for analysevinduet, men fortsat med i studiet	0	< 1 %
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml efter <i>baseline</i> -kovariater		
Viral belastning i plasma ved <i>baseline</i> (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 %)
Køn		

	48 uger	
	50 mg DTG + ABC/3TC én gang dagligt N = 414	EFV/TDF/FTC én gang dagligt N = 419
Mand	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Kvinde	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Race		
Hvid	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andet	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Alder (år)		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
* Justeret for <i>baseline</i>-stratificeringsfaktorer. † Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tab af effekt, og personer med ≥ 50 kopier inden for tidsrammen på de 48 uger. ‡ Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen på grund af bivirkning eller dødsfald på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 og gennem hele analysetidsrammen på de 48 uger, hvis dette resulterede i ingen virologiske data på behandlingen inden for analysetidsrammen. § Omfatter årsager som f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning, flyttede, afveg fra protokollen. Noter: ABC/3TC = 600 mg abacavir, 300 mg lamivudin i form af fast-dosis-kombinationen (FDC) Kivexa/Epzicom. EFV/TDF/FTC = 600 mg efavirenz, 245 mg tenofovir disoproxil, 200 mg emtricitabin i form af fast-dosis-kombinationen (FDC) Atripla.		

I den primære analyse efter 48 uger var andelen af patienter med virologisk suppression i armen med dolutegravir + ABC/3TC bedre end i armen med EFV/TDF/FTC, $p = 0,003$. Den samme behandlingsforskel blev set hos patienter defineret efter *baseline*-hiv-RNA-niveau ($<$ eller > 100.000 kopier/ml). Mediantiden til viral suppression var kortere med ABC/3TC + DTG (28 vs. 84 dage, $p < 0,0001$). Den justerede middellændring i CD4+ T-celletallet i forhold til *baseline* var henholdsvis 267 celler/mm³ vs. 208 celler/mm³ ($p < 0,001$). Både analysen af tiden til viral suppression og analysen af ændringen i forhold til *baseline* var forudspecificeret og justeret for multiplicitet. Efter 96 uger var responset henholdsvis 80 % vs. 72 %. Forskellen i endepunktet forblev statistisk signifikant ($p = 0,006$). De statistisk bedre resultater observeret på DTG + ABC/3TC var styret af en højere rate af frafald som følge af bivirkninger i EFV/TDF/FTC-armen, uafhængigt af *baseline*-hiv-RNA-niveauet. De samlede behandlingsforskelle ved uge 96 gælder for både patienter med høje og lave virale belastninger ved *baseline*. I den åbne fase af SINGLE-studiet var virologisk suppression opretholdt ved uge 144; DTG + ABC/3TC-armen (71 %) var superior i forhold til EFV/TDF/FTC-armen (63 %); behandlingsforskellen var 8,3 % (2,0, 14,6).

I SPRING-2 blev 822 patienter behandlet med enten dolutegravir 50 mg filmovertrukne tabletter én gang dagligt eller raltegravir 400 mg to gange dagligt, begge i faste doser ABC/3TC (omkring 40%) eller TDF/FTC (omkring 60%), administreret som *open label*. *Baseline* demografiske karakteristika og resultater er opsummeret i Tabel 4. Dolutegravir var ikke-inferiør til raltegravir, heller ikke for den patientgruppe der tidligere var behandlet med abacavir/lamivudin

Tabel 4: Demografi og virologiske udfald af randomiseret behandling i SPRING-2 (snapshot-algoritme)

	50 mg DTG én gang dagligt + 2 NRTI N = 411	400 mg RAL to gange dagligt + 2 NRTI N = 411
Demografi		
Medianalder (år)	37	35
Kvinde	15 %	14 %
Ikke-hvid	16 %	14 %
Hepatitis B og/eller C	13 %	11 %
CDC-klasse C	2 %	2 %
ABC/3TC-backbone	41 %	40 %
Effektresultater ved uge 48		
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	88 %	85 %
Behandlingsforskel*	2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %)	
Virologisk non-respons†	5 %	8 %
Ingen virologiske data i analysevinduet omkring uge 48	7 %	7 %
Årsager		
Udgik af studiet/forsøgslægemidlet seponeret på grund af bivirkning eller dødsfald‡	2 %	1 %
Udgik af studiet/forsøgslægemidlet seponeret af andre årsager§	5 %	6 %
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for patienter på ABC/3TC	86 %	87 %
Effektresultater ved uge 96		
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	81 %	76 %
Behandlingsforskel*	4,5 % (95 % CI: -1,1 %, 10,0 %)	
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for patienter på ABC/3TC	74 %	76 %
* Justeret for <i>baseline</i>-stratificeringsfaktorer. † Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tab af effekt, og personer med ≥ 50 kopier i analysevinduet omkring uge 48. ‡ Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen på grund af bivirkning eller dødsfald på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 og gennem hele analysetidsrammen på de 48 uger, hvis dette resulterede i ingen virologiske data på behandlingen inden for analysevinduet. § Omfatter årsager som f.eks. afvigelse fra protokollen, tabt for opfølgning, tilbagetrækning af samtykke. DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

I FLAMINGO blev 485 patienter behandlet med dolutegravir 50 mg filmovertrukne tabletter én gang dagligt eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg én gang dagligt, begge med ABC/3TC (omkring 33 %) eller TDF/FTC (omkring 67 %). Alle behandlinger blev administreret som *open label*. De primære demografiske karakteristika og resultater er opsummeret i Tabel 5.

Tabel 5: Demografi og virologiske udfald efter 48 ugers randomiseret behandling i FLAMINGO (snapshot-algoritme)

	50 mg DTG én gang dagligt + 2 NRTI N = 242	DRV + RTV 800 mg + 100 mg én gang dagligt +2 NRTI N = 242
Demografi		
Medianalder (år)	34	34
Kvinde	13 %	17 %
Ikke-hvid	28 %	27 %
Hepatitis B og/eller C	11 %	8 %
CDC-klasse C	4 %	2 %
ABC/3TC-backbone	33 %	33 %
Effektresultater ved uge 48		
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	90 %	83 %
Behandlingsforskel*	7,1 % (95 % CI: 0,9 %, 13,2 %)	
Virologisk non-respons†	6 %	7 %
Ingen virologiske data i analysevinduet omkring uge 48	4 %	10 %
<u>Årsager</u>		
Udgik af studiet/ forsøgslægemidlet seponeret på grund af bivirkning eller dødsfald‡	1 %	4 %
Udgik af studiet/ forsøgslægemidlet seponeret af andre årsager§	2 %	5 %
Manglende data inden for analysevinduet, men fortsat med i studiet	< 1 %	2 %
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for patienter på ABC/3TC	90 %	85 %
Mediantid til viral suppression**	28 dage	85 dage
* Justeret for <i>baseline</i>-stratificeringsfaktorer, $p = 0,025$. † Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tab af effekt, og personer med ≥ 50 kopier i analysevinduet omkring uge 48. ‡ Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen på grund af bivirkning eller dødsfald på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 og gennem hele analysetidsrammen på de 48 uger, hvis dette resulterede i ingen virologiske data på behandlingen inden for analysevinduet. § Omfatter årsager som f.eks. afvigelse fra protokollen, tabt for opfølgning, tilbagetrækning af samtykke. ** $p < 0,001$. DRV + RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

Virologisk suppression i dolutegravir-gruppen (80 %) var superior i forhold til DRV/r-gruppen (68 %) efter 96 uger (justeret behandlingsforskel [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7, 20,2]). Efter 96 uger var responset 82 % for DTG+ABC/3 TC og 75 % for DRV/r+ABC/3 TC.

I ARIA (ING117172), et randomiseret, åbent, non-inferiort multicenterstudie med aktiv kontrol og parallelle grupper, blev 499 hiv-1-inficerede ART-naive voksne kvinder randomiseret 1:1 til at få enten DTG/ABC/3TC FDC filmovertrukne tabletter 50 mg/600 mg/300 mg; eller atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir disproxil/emtricitabin 245 mg/ 200 mg (ATV + RTV + TDF/FTC FDC), alle administreret én gang dagligt.

Tabel 6: Demografiske data og virologisk udfald efter 48 ugers randomiseret behandling i ARIA (snapshot algoritme)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demografi		
Medianalder (år)	37	37
Kvinder	100 %	100 %
Ikke-hvide	54 %	57 %
Hepatitis B og/eller C	6 %	9 %
CDC-klasse C	4 %	4 %
Effektresultater ved uge 48		
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	82 %	71 %
Behandlingsforskel	10,5 (3,1 % til 17,8 %) [p=0,005].	
Virologisk non-respons	6 %	14 %
Årsager		
Data i vinduet ikke under grænsen på 50 kopier/ml	2 %	6 %
Udgik på grund af manglende virkning	2 %	< 1 %
Udgik på grund af andre årsager og ikke under grænsen	3 %	7 %
Ingen virologiske data	12 %	15 %
Udgik på grund af bivirkninger eller død	4 %	7 %
Udgik på grund af andre årsager	6 %	6 %
Manglende data i vinduet men forsat med i studiet	2 %	2 %
hiv-1 - humant immundefektvirus type 1 DTG/ABC/3TC FDC - abacavir/dolutegravir/lamivudin fast-dosis-kombination ATV+RTV+TDF/FTC FDC -atazanavir plus ritonavir plus tenofovir disproxil/emtricitabin fast-dosis-kombination		

STRIIVING (201147) er et 48-ugers randomiseret, åbent, non-inferiort multicenterstudie med aktiv kontrol hos patienter uden forudgående behandlingssvigt og uden dokumenteret resistens over for nogen klasser. Virologisk suppresserede personer (hiv-1-RNA <50 kopier/ml) blev randomiseret (1:1) til at fortsætte med deres nuværende ART-regime (2 NRTI'er plus enten en PI, NNRTI, eller INI) eller skifte til ABC/DTG/3TC FDC filmovertrukne tabletter én gang dagligt (tidlig skift). Hepatitis B-infektion var et af de vigtigste udelukkelseskriterier.

Patienterne var overvejende hvide (66 %) eller sorte (28 %) og af hankøn (87 %). Den primære smittevej var homoseksuel (73 %) eller heteroseksuel (29 %) kontakt. Andelen med en positiv HCV-serologi var 7 %. Mediantiden fra første ART-behandling var ca. 4,5 år.

Tabel 7: Resultater af randomiseret behandling i STRIIVING (snapshot algoritme)

Studieresultater (plasma hiv-1-RNA <50 kopier/ml) ved uge 24 og uge 48 - Snapshot analyse (ITT-E population)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Aktuel ART N=278 n (%)	Tidligt skift ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Sent skift ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Resultat / Tidspunkt	Dag 1 til uge 24	Dag 1 til uge 24	Dag 1 til uge 48	Uge 24 til uge 48
Virologisk succes	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologisk non-respons	1 %	1 %	<1 %	1 %

Studieresultater (plasma hiv-1-RNA <50 kopier/ml) ved uge 24 og uge 48 - Snapshot analyse (ITT-E population)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Aktuel ART N=278 n (%)	Tidligt skift ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Sent skift ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
<u>Årsager</u>				
Data i vindue ikke under grænse	1 %	1 %	<1 %	1 %
Ingen virologiske data	14 %	10 %	17 %	7 %
Udgik på grund af bivirkninger eller død	4 %	0 %	4 %	2 %
Udgik af andre årsager	9 %	10 %	12 %	3 %
Manglende data i vinduet men fortsat i studiet	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudine-fast-dosis-kombination; ART = antiretroviral terapi; hiv-1 = humant immundefektvirus type 1; ITT-E = <i>-intention-to-treat</i> eksponeret.				

Virologisk suppression (hiv-1-RNA <50 kopier / ml) i ABC/DTG/3TC FDC-gruppen (85 %) var statistisk non-inferior til de aktuelle ART-grupper (88 %) efter 24 uger. Den justerede forskel i andel og 95 % CI [ABC/DTG/3TC vs aktuelle ART] var 3,4 %; 95 % CI: [-9,1, 2,4]. Efter 24 uger skiftede alle tilbageværende patienter til ABC/DTG/3TC FDC (sent skift). Sammenlignelige niveauer af virologisk suppression blev opretholdt hos gruppen med tidligt og gruppen med sent skift ved 48 uger.

De novo-resistens hos patienter med behandlingssvigt i SINGLE, SPRING-2 og FLAMINGO

Der blev ikke set de novo-resistens over for integraseklassen eller NRTI-klassen hos nogen af de patienter, der blev behandlet med dolutegravir + abacavir/lamivudin i de tre nævnte studier. For komparatorerne blev typisk resistens set med TDF/FTC/EFV (SINGLE: 6 med NNRTI-relateret resistens og 1 med udtalt NRTI-resistens) og med 2 NRTI'er + raltegravir (SPRING-2: 4 med udtalt NRTI-resistens og 1 med raltegravir-resistens), mens der ikke blev set nogen de novo-resistens hos de patienter, der blev behandlet med 2 NRTI'er + DRV/RTV (FLAMINGO).

Pædiatrisk population

I et åbent fase I/II, multicenter, dosisbestemmende klinisk studie af 48 ugers varighed (IMPAACT P1093/ING112578), blev dolutegravirs farmakokinetiske parametre, sikkerhed, tolerabilitet og effekt evalueret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i behandlingsnaive eller behandlingserfarne, INSTI-naive, hiv-1-inficerede forsøgspersoner i alderen ≥ 4 uger til < 18 år. Forsøgspersonerne blev stratificeret efter alderskohorte; forsøgspersoner i alderen 12 til under 18 år blev inkluderet i Kohorte I, og forsøgspersoner i alderen 6 til under 12 år blev inkluderet i Kohorte IIA. I begge kohorter opnåede 67 % (16/24) af forsøgspersonerne, som fik den anbefalede dosis (bestemt efter vægt og alder), hiv-1-RNA under 50 kopier pr. ml i uge 48 (Snapshot-algoritme).

DTG/ABC/3TC FDC filmovertukne tabletter og dispergible tabletter blev evalueret i behandlingsnaive eller behandlingserfarne hiv-1-inficerede forsøgspersoner under 12 år, der vejede ≥ 6 til < 40 kg i et åbent, multicenter, klinisk studie (IMPAACT 2019). 57 forsøgspersoner, der vejede mindst 6 kg, og som fik den anbefalede dosis og formulering (bestemt af vægtbånd), bidrog til effektivitetsanalyserne i uge 48. Samlet set opnåede 79 % (45/57) og 95 % (54/57) af forsøgspersonerne, der vejede mindst 6 kg, henholdsvis hiv-1 RNA mindre end 50 kopier pr. ml og mindre end 200 kopier pr. ml. i uge 48 (Snapshot-algoritme).

Abacavir og lamivudin én gang dagligt, i kombination med et tredje antiretroviralt lægemiddel, blev

evalueret i et randomiseret multicenterstudie (ARROW) med hiv-1-inficerede behandlingsnaive forsøgspersoner. Forsøgspersonerne, der var randomiseret til dosering én gang dagligt ($n = 331$), og som vejede mindst 25 kg, fik abacavir 600 mg og lamivudin 300 mg, enten som enkelte enheder eller som FDC. I uge 96 havde 69 % af forsøgspersonerne, der fik abacavir og lamivudin én gang dagligt i kombination med et tredje antiretroviralt lægemiddel, hiv-1-RNA under 80 kopier pr. ml.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den filmovertrukne Triumeq-tablet har vist sig at være bioækvivalent med den filmovertrukne enkeltkomponenttablet indeholdende dolutegravir og kombinationstabletten indeholdende faste doser af abacavir/lamivudin (ABC/3TC FDC) administreret separat. Dette blev påvist i et 2-vejs overkrydsningsbioækvivalensstudie, hvor én enkeltdosis af Triumeq (ved fastende tilstand) blev sammenlignet med 1 x 50 mg dolutegravir-tablet plus 1 x 600 mg abacavir/300 mg lamivudin-tablet (ved fastende tilstand) hos raske personer ($n = 66$).

Den relative biotilgængelighed af abacavir og lamivudin administreret i dispergibel tabletform kan sammenlignes med filmovertrukne tabletter. Den relative biotilgængelighed af dolutegravir administreret i dispergibel tabletform er cirka 1,7 gange højere i sammenligning med filmovertrukne tabletter. Derfor kan Triumeq dispergible tabletter ikke direkte udskiftes med Triumeq filmovertrukne tabletter (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber ved dolutegravir, lamivudin og abacavir er beskrevet nedenfor.

Absorption

Dolutegravir, abacavir og lamivudin absorberes hurtigt efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed af dolutegravir er ikke klarlagt. Den absolutte biotilgængelighed af oralt indgivet abacavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis omkring 83 % og 80-85 %. Den gennemsnitlige tid til maksimale serumkoncentrationer ($t_{\max}$) er henholdsvis omkring 2-3 timer (efter dosering af tabletformulering), 1,5 timer og 1,0 timer for dolutegravir, abacavir og lamivudin.

Eksponeringen for dolutegravir var generelt af samme størrelsesorden hos raske personer og hiv-1-inficerede personer. Efter administration af 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt hos hiv-1-inficerede voksne personer var de farmakokinetiske parametre ved steady state (geometrisk middelværdi [CV %]) baseret på farmakokinetiske populationsanalyser som følger: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\text{mg}\cdot\text{t}/\text{ml}$, $C_{\max} = 3,67$ (20) mg/ml og $C_{\min} = 1,11$ (46) mg/ml . Efter én enkelt dosis på 600 mg abacavir er den gennemsnitlige (CV) $C_{\max}$ 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28 %), og det gennemsnitlige (CV) AUC_{∞} er 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ (21 %). Efter oral administration af gentagne doser af 300 mg lamivudin én gang dagligt i 7 dage er den gennemsnitlige (CV) $C_{\max}$ ved steady state 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26 %), og det gennemsnitlige (CV) AUC_{24} er 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ (21 %).

Indvirkningen af et måltid med højt fedtindhold på Triumeq filmovertrukne tabletter blev evalueret i en undergruppe af forsøgspersoner ($n = 12$) i 2-vejs overkrydsningsbioækvivalensstudiet med enkeltdosis. Plasma- $C_{\max}$ og -AUC af dolutegravir efter administration af Triumeq filmovertrukne tabletter sammen med et måltid med højt fedtindhold var henholdsvis 37 % og 48 % højere end efter administration af Triumeq filmovertrukne tabletter ved fastende tilstand. For abacavir var der et fald i $C_{\max}$ med 23 %, og AUC var uændret. Eksponeringen for lamivudin var af samme størrelsesorden med og uden mad. Disse resultater indikerer, at Triumeq filmovertrukne tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Fordeling

Det angivelige fordelingsvolumen af dolutegravir (efter oral administration af formulering som suspension, V_d/F) er estimeret til 12,5 l. Studier med intravenøs administration af abacavir og lamivudin viste, at det gennemsnitlige angivelige fordelingsvolumen er henholdsvis 0,8 l/kg og 1,3 l/kg.

Dolutegravir er i høj grad bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Bindingen af dolutegravir til plasmaproteiner er uafhængig af koncentrationen af dolutegravir. Forholdet mellem den samlede koncentration af lægemiddelrelateret radioaktivitet i blod og plasma lå i gennemsnit fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal association af radioaktivitet med cellulære blodkomponenter. Den ubundne fraktion af dolutegravir i plasma øges ved lave niveauer af serumalbumin (< 35 g/l), som set hos personer med moderat nedsat leverfunktion. *In vitro*-studier af plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~ 49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaproteiner (< 36 %) *in vitro*.

Dolutegravir, abacavir og lamivudin er til stede i cerebrospinalvæsken (CSF).

Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir plus abacavir/lamivudin lå koncentrationen af dolutegravir i CSF i gennemsnit på 18 ng/ml (sammenligneligt med plasmakoncentrationen af ubundet dolutegravir, og over IC_{50} -værdien). I studier med abacavir er der påvist et fordelingsforhold mellem AUC i CSF og plasma på mellem 30 % og 44 %. De observerede værdier ved maksimal plasmakoncentration er 9 gange større end IC_{50} for abacavir, som er 0,08 µg/ml eller 0,26 µM, når der gives 600 mg abacavir to gange dagligt. Det gennemsnitlige fordelingsforhold mellem lamivudinkoncentrationen i CSF og serum 2-4 timer efter oral administration var ca. 12 %. Det sande omfang af lamivudins penetration af CNS og sammenhængen med klinisk effekt kendes ikke.

Dolutegravir er til stede i genitalorganerne hos kvinder og mænd. AUC i cervicovaginal væske, cervikalt væv og vaginalt væv var 6-10 % af tilsvarende AUC-værdier i plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 % og AUC i rektalt væv 17 % af de tilsvarende AUC-værdier i plasma ved steady state.

Biotransformation

Dolutegravir metaboliseres primært via UGT1A1 og i mindre grad via CYP3A (9,7 % af den samlede dosis, der blev administreret i et massebalance-studie hos mennesker). Dolutegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma; renal elimination af uomdannet aktivt stof er lav (< 1 % af dosis). 53 % af den samlede orale dosis udskilles uomdannet i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet aktivt stof eller biliær udskillelse af glucuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. 32 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen og består af et etherglucuronid af dolutegravir (18,9 % af den samlede dosis), en metabolit, der er dannet ved N-dealkylering (3,6 % af den samlede dosis), og en metabolit, der er dannet ved oxidation ved det benzylliske carbon (3,0 % af den samlede dosis).

Abacavir metaboliseres primært af leveren, og ca. 2 % af den administrerede dosis udskilles uomdannet via nyrerne. De primære metaboliseringsveje hos mennesker er ved hjælp af alkoholdehydrogenase og glucuronidering til dannelse af 5'-carboxylsyre og 5'-glucuronid, som udgør ca. 66 % af den administrerede dosis. Disse metabolitter udskilles i urinen.

Metabolisering af lamivudin er en mindre betydelig eliminationvej. Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af den begrænsede metabolisering i leveren (5-10 %).

Lægemiddelinteraktioner

In vitro medførte dolutegravir ingen direkte eller kun svag hæmning ($IC_{50} > 50 \mu M$) af enzymerne cytokrom P₄₅₀(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eller UGT2B7 eller transporterne Pgp, BCRP, BSEP, organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, *multidrug resistance associated protein 2* (MRP2) og MRP4. *In vitro* inducerede dolutegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. På baggrund af disse data forventes dolutegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for væsentlige enzymer eller transportere (se pkt. 4.5).

In vitro var dolutegravir ikke substrat for humant OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1.

In vitro hæmmede eller inducerede abacavir ikke CYP-enzymen (bortset fra CYP1A1 og CYP3A4 [begrænset potentiale], se pkt. 4.5) og udviser ingen eller kun svag hæmning af OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP og P-gp eller MATE2-K. Abacavir forventes derfor ikke at påvirke plasmakoncentrationerne af lægemidler, som er substrater for disse enzymer eller transportører.

Abacavir metaboliseres ikke signifikant af CYP-enzymen. *In vitro* var abacavir ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. Lægemidlet, der modulerer disse transportører, forventes derfor ikke at påvirke plasmakoncentrationerne af abacavir.

In vitro hæmmede eller inducerede lamivudin ikke CYP-enzymen (såsom CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og udviste ingen eller kun svag hæmning af OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eller MATE2-K. Lamivudin forventes derfor ikke at påvirke plasmakoncentrationerne af lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller transportører.

Lamivudin metaboliseres ikke signifikant af CYP-enzymen.

Elimination

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den angivelige orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/t hos hiv-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse.

Den gennemsnitlige halveringstid af abacavir er ca. 1,5 time. Den geometriske middelværdi af den terminale halveringstid af den intracellulært aktive del carbovirtriphosphat (CBVTP) ved steady state er 20,6 timer. Efter gentagne orale doser af 300 mg abacavir to gange dagligt er der ingen signifikant akkumulering af abacavir. Elimination af abacavir sker via metabolisering i leveren med efterfølgende primær udskillelse af metabolitterne i urinen. Metabolitter og uomdannet abacavir i urinen udgør ca. 83 % af den administrerede dosis abacavir. Resten elimineres i fæces.

Den observerede halveringstid af lamivudin er 18-19 timer. Hos patienter, der fik 300 mg lamivudin én gang dagligt, var den terminale intracellulære halveringstid af lamivudin-TP 16-19 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er ca. 0.32 l/t/kg, hovedsageligt ved renal clearance (> 70 %) via systemet til transport af organiske kationer. Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at elimination af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Det er nødvendigt at reducere dosis hos patienter med en kreatininclearance på < 30 ml/min (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I et randomiseret studie med det formål at bestemme den optimale dosis, blev der hos hiv-1-inficerede personer, som fik monoterapi med dolutegravir (ING111521), påvist hurtig og dosisafhængig antiviral aktivitet, med et gennemsnitligt fald i hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ på dag 11 ved en dosis på 50 mg. Dette antivirale respons blev opretholdt i 3-4 dage efter administration af den sidste dosis hos 50 mg-gruppen.

Intracellulær farmakokinetik

Den geometriske middelværdi af den terminale intracellulære halveringstid af carbovir-TP ved steady state var 20,6 timer, mens den geometriske middelværdi af halveringstiden af abacavir i plasma var 2,6 timer. Den terminale intracellulære halveringstid af lamivudin-TP var forlænget til 16-19 timer, hvilket understøtter dosering af ABC og 3TC én gang dagligt.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der er indhentet farmakokinetiske data på dolutegravir, abacavir og lamivudin hver for sig.

Dolutegravir metaboliseres og elimineres primært af leveren. En enkelt dosis på 50 mg dolutegravir blev administreret til 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) og til 8 tilsvarende raske voksne kontroller. Mens den totale koncentration af dolutegravir i plasma var tilsvarende, blev en 1,5-2-gange øgning i ubundet eksponering for dolutegravir observeret hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske kontroller. Det vurderes ikke at være nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Effekten af svært nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af dolutegravir er ikke blevet undersøgt.

Abacavir metaboliseres primært af leveren. Farmakokinetikken af abacavir er blevet undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5-6), der fik én enkelt dosis på 600 mg. Resultaterne viste, at AUC på abacavir i gennemsnit steg 1,89 gange (1,32; 2,70), og at abacavirs eliminationshalveringstid steg 1,58 gange (1,22; 2,04). Anbefalinger vedrørende dosisreduktion til patienter med let nedsat leverfunktion er ikke mulige på grund af betydelig variation i eksponeringen for abacavir.

Data indhentet hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at lamivudins farmakokinetik ikke er signifikant påvirket af nedsat leverfunktion.

På basis af de data, der er indhentet om abacavir, anbefales Triumeq ikke hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er indhentet farmakokinetiske data på dolutegravir, abacavir og lamivudin hver for sig.

Renal clearance af uomdannet aktivt stof er en mindre eliminationsvej for dolutegravir. Et studie af dolutegravirs farmakokinetik blev udført hos personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle mellem personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) og tilsvarende raske personer. Dolutegravir er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialysebehandling, men forskel i eksponering forventes ikke.

Abacavir metaboliseres primært af leveren, og ca. 2 % abacavir udskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken af abacavir hos patienter med nyresygdom i slutstadiet svarer til farmakokinetikken hos patienter med normal nyrefunktion.

Studier med lamivudin viser, at plasmakoncentrationer (AUC) øges hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af nedsat clearance.

På basis af data på lamivudin anbefales Triumeq ikke til patienter med en kreatininclearance på $< 30 \text{ ml/min}$.

Ældre

En farmakokinetisk populationsanalyse af dolutegravir, hvor der blev brugt data fra hiv-1-inficerede voksne, viste, at der ikke var nogen klinisk relevant effekt af alder på eksponeringen for dolutegravir.

Mængden af farmakokinetiske data på anvendelse af dolutegravir, abacavir og lamivudin til personer > 65 år er begrænset.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af dolutegravir filmovertrukne og dispergible tabletter hos hiv-1-inficerede spædbørn, børn og unge i alderen ≥ 4 uger til < 18 år blev evalueret i to igangværende studier (IMPAACT P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Gennemsnitligt dolutegravir AUC_{0-24t} og C_{24t} hos hiv-1-inficerede pædiatriske forsøgspersoner, der vejede mindst 6 kg, var sammenlignelige med dem hos voksne efter 50 mg én gang dagligt eller 50 mg to gange dagligt. Gennemsnitligt C_{max} er højere hos børn, men stigningen anses ikke for klinisk signifikant, da sikkerhedsprofilerne var ens hos pædiatriske og voksne forsøgspersoner.

Farmakokinetikken af Triumeq filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter hos hiv-1-inficerede, behandlingsnaive eller behandlingserfarne børn under 12 år blev evalueret i et studie (IMPAACT 2019). Gennemsnitlig dolutegravir, abacavir og lamivudin $AUC_{0-24 \text{ timer}}$, $C_{24 \text{ timer}}$ og C_{max} ved anbefalede doser for Triumeq filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter til hiv-1-inficerede pædiatriske forsøgspersoner, der vejede 6 kg til 40 kg, var indenfor de observerede eksponeringsintervaller ved de anbefalede doser af individuelle lægemidler til voksne og børn.

Farmakokinetiske data er tilgængelige for abacavir og lamivudin hos børn og unge, der fik et anbefalet doseringsregime af den orale opløsning og tabletformuleringer. De farmakokinetiske parametre kan sammenlignes med dem, der er rapporteret hos voksne. Ved de anbefalede doser ligger den forventede eksponering (AUC_{0-24t}) for abacavir og lamivudin med Triumeq dispergible tabletter hos børn og unge, der vejer 6 kg til under 25 kg inden for det forventede eksponeringsinterval af de individuelle komponenter baseret på populationsfarmakokinetisk modellering og simulering.

Polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer

Der er ingen tegn på, at almindelige polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ændrer dolutegravirs farmakokinetik i klinisk betydningsfuldt omfang. I en metaanalyse, hvor der blev brugt farmakogenomiske prøver indsamlet i kliniske studier af raske personer, havde personer med genotyper, der medførte dårlig metabolisering af dolutegravir via UGT1A1 ($n = 7$), en 32 % lavere clearance af dolutegravir og et 46 % større AUC sammenlignet med personer med genotyper, der var forbundet med normal metabolisering via UGT1A1 ($n = 41$).

Køn

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier af voksne, viste ingen klinisk relevant effekt af køn på eksponeringen for dolutegravir. Der er ingen tegn på, at det vil være nødvendigt at justere dosis af dolutegravir, abacavir eller lamivudin på baggrund af effekterne af køn på farmakokinetiske parametre.

Race

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier af voksne, viste ingen klinisk relevant effekt af race på eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken af dolutegravir efter oral administration af én enkeltdosis til japanske personer synes at svare til de parametre, der er observeret hos amerikanske personer. Der er ingen tegn på, at det vil være nødvendigt at justere dosis af dolutegravir, abacavir eller lamivudin på baggrund af effekterne af race på farmakokinetiske parametre.

Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus

Farmakokinetiske populationsanalyser tydede på, at co-infektion med hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Der findes en begrænset mængde farmakokinetiske data om personer, som er co-inficeret med hepatitis B-virus (se pkt. 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ingen tilgængelige data om effekterne af kombinationen af dolutegravir, abacavir og lamivudin hos dyr, bortset fra en negativ mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos rotter, hvor effekterne af kombinationen af abacavir og lamivudin blev undersøgt.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i test udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnave.

Hverken abacavir eller lamivudin var mutagene i bakterieforsøg, men i analogi med andre nukleosidanaloger hæmmer de cellulær DNA-replikation i *in vitro*-test med celler fra pattedyr, som f.eks. i lymfetesten udført på mus. Resultaterne af en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos rotter med abacavir og lamivudin i kombination var negative.

Lamivudin var ikke genotoksisk i studierne udført *in vivo*. Abacavir har et svagt potentiale til at forårsage kromosomskader både *in vitro* og *in vivo* ved høje testkoncentrationer.

Det karcinogene potentiale af en kombination af dolutegravir, abacavir og lamivudin er ikke blevet testet. Dolutegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter. I længerevarende karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus havde oralt administreret lamivudin intet karcinogent potentiale. Karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter af oralt administreret abacavir viste en stigning i forekomsten af ondartede og godartede tumorer. Ondartede tumorer opstod i forhudskirtlen hos hannerne og i klitoriskirtlen hos hunnerne hos begge arter, og hos rotter i skjoldbruskkirtlen hos hanner og i leveren, urinblæren, lymfeknuder og i underhuden hos hunner.

Størstedelen af tumorerne opstod ved den højeste dosis af abacavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Tumorer i forhudskirtlen opstod dog ved en dosis på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponering, hvor der ikke var nogen effekt hos mus og rotter, svarede til 3 og 7 gange den systemiske eksponering hos mennesker under behandling. Selvom den kliniske relevans af disse fund ikke kendes, tyder disse data på, at potentiel karcinogen risiko hos mennesker opvejes af den kliniske fordel.

Toksicitet ved gentagen dosering

Effekten af daglig behandling med højere doser af dolutegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (op til 26 uger) og hos aber (op til 38 uger). Den primære effekt af dolutegravir var gastrointestinal intolerance eller irritation hos rotter og aber ved doser, der medfører systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 38 og 1,5 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg baseret på AUC. Da gastrointestinal (GI) intolerance anses for at skyldes lokal administration af det aktive stof, er måleenhederne mg/kg eller mg/m² hensigtsmæssige i forbindelse med beskrivelse af sikkerhed for denne toksicitet. GI intolerance hos aber forekom ved 30 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/kg (baseret på et menneske på 50 kg) og ved 11 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/m² for en klinisk dosis på 50 mg.

I non-kliniske toksikologiske studier blev det påvist, at behandling med abacavir øgede leverens vægt hos rotter og aber. Den kliniske relevans af dette kendes ikke. Fra kliniske studier er der ingen tegn på, at abacavir skulle være hepatotoksisk. Desuden er der ikke hos mennesker observeret autoinduktion af metaboliseringen af abacavir eller induktion af metaboliseringen af andre stoffer, som metaboliseres i leveren.

Let myokardiel degeneration i hjertet hos mus og rotter blev observeret efter administration af abacavir i 2 år. Den systemiske eksponering svarede til 7-24 gange den forventede systemiske eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af dette fund er ikke fastlagt.

Reproduktionstoksicitet

I reproduktionstoksicitetsstudier i dyr blev det vist, at dolutegravir, lamivudin og abacavir passerer placenta.

Oral administration af dolutegravir til drægtige rotter i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-17 i drægtighedsperioden udløste ikke maternal toksicitet, udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (50

gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg, når det blev administreret i kombination med abacavir og lamivudin, baseret på AUC).

Oral administration af dolutegravir til drægtige kaniner i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-18 i drægtighedsperioden udløste ikke udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (0,74 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg, når det blev administreret i kombination med abacavir og lamivudin, baseret på AUC). Hos kaniner blev der observeret maternal toksicitet (nedsat fødeindtagelse, sparsom/ingen fæces/urin, hæmmet vægtøgning) ved 1.000 mg/kg (0,74 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg, når det blev administreret i kombination med abacavir og lamivudin, baseret på AUC).

Lamivudin var ikke teratogent i dyreforsøg, men der var indikationer på et øget antal tilfælde af tidlig embryonal død hos kaniner efter en relativt lav systemisk eksponering, sammenlignelig med den der opnås hos mennesker. En lignende effekt er ikke set hos rotter selv efter meget høj systemisk eksponering.

Det blev påvist, at abacavir medførte embryonal og føtal toksicitet hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse fund omfattede nedsat fostervægt, føtale ødemer og et øget antal skeletale variationer/misdannelser, tidlige intrauterine dødsfald og dødfødsler. Der kan ikke drages nogen konklusion med hensyn til det teratogene potentiale af abacavir som følge af denne embryo-føtal toksicitet.

Fertilitetsstudier hos rotter har vist, at dolutegravir, abacavir og lamivudin ikke har nogen virkning på fertiliteten hos hanner eller hunner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon (K29/32)

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret

Titandioxid

Macrogol

Talcum

Sort jernoxid

Rød jernoxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvide HDPE (højdensitetspolyethylen)-beholdere lukket med børnesikret skruelåg af polypropylen, med en polyethylenbelagt induktionsforsegling.

Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter og et tørremiddel.

Multipakninger indeholdende 90 (3 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter. Hver pakning med 30 filmovertrukne tabletter indeholder et tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. september 2014
Dato for seneste fornyelse: 20. juni 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dispergibel tablet indeholder 5 mg dolutegravir (som natrium), 60 mg abacavir (som sulfat) og 30 mg lamivudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergibel tablet

Gule, bikonvekse, kapselformede, dispergible tabletter, ca. 14 x 7 mm, præget med "SV WTU" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Triumeq er indiceret til behandling af humant immundefektvirus type 1 (hiv-1)-inficerede børn, der er mindst 3 måneder gamle og vejer mellem 6 kg og 25 kg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før initiering af behandling med produkter, der indeholder abacavir, skal alle hiv-inficerede patienter, uanset raceoprindelse, screenes for om de skulle være bærere af HLA-B*5701-allelen (se pkt. 4.4). Abacavir bør ikke anvendes hos patienter, der er bærere af HLA-B*5701-allelen.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal ordineres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Børn (der er mindst 3 måneder gamle og vejer mellem 6 kg og 25 kg)

Den anbefalede dosis af Triumeq dispergible tabletter bestemmes efter vægt (se tabel 1).

Tabel 1 Dosisanbefalinger for dispergible tabletter til børn, der er mindst 3 måneder gamle og vejer mellem 6 kg og 25 kg

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis	Antal tabletter
6 til under 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC én gang dagligt	Tre
10 til under 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC én gang dagligt	Fire
14 til under 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC én gang dagligt	Fem
20 til under 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC én gang dagligt	Seks

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

Børn (der er mindst 3 måneder gamle og vejer mellem 6 kg og 25 kg), der samtidig får stærke enzyminduktorer

Den anbefalede dosis af dolutegravir skal modificeres, når Triumeq dispergible tabletter administreres samtidig med etravirin (uden boostede proteasehæmmere), efavirenz, nevirapin, rifampicin, tipranavir/ritonavir, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og perikon (se tabel 2).

Tabel 2 Dosisanbefalinger for dispergible tabletter til børn, der er mindst 3 måneder gamle og vejer mellem 6 kg og 25 kg ved samtidig administration med stærke enzyminduktorer

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis	Antal tabletter
6 til under 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC én gang dagligt OG En ekstra dosis af af dolutegravir dispergible tabletter, som administreres ca. 12 timer efter Triumeq*	Tre OG Se mærkning for dolutegravir dispergible tabletter
10 til under 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC én gang dagligt OG En ekstra dosis på 20 mg af dolutegravir dispergible tabletter, som administreres ca. 12 timer efter Triumeq*	Fire OG Se mærkning for dolutegravir dispergible tabletter
14 til under 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC én gang dagligt OG En ekstra dosis på 25 mg af dolutegravir dispergible tabletter, som administreres ca. 12 timer efter Triumeq.* ELLER En ekstra dosis på 40 mg af dolutegravir filmovertrukne tabletter, som administreres ca. 12 timer efter Triumeq.*	Fem OG Se mærkning for dolutegravir dispergible tabletter. ELLER Se mærkning for dolutegravir filmovertrukne tabletter.
20 til under 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC én gang dagligt OG En ekstra dosis på 30 mg af dolutegravir dispergible tabletter, som administreres ca. 12 timer efter Triumeq.* ELLER En ekstra dosis på 50 mg af dolutegravir filmovertrukne tabletter, som administreres ca. 12 timer efter Triumeq.*	Seks OG Se mærkning for dolutegravir dispergible tabletter. ELLER Se mærkning for dolutegravir filmovertrukne tabletter.

*I disse tilfælde skal lægen følge den særskilte produktinformation for dolutegravir.

I tilfælde hvor ophør med eller dosisjustering af en af de aktive stoffer er indiceret, er separate præparater med dolutegravir, abacavir eller lamivudin tilgængelige. I disse tilfælde bør lægen

henholde sig til produktinformationen for de individuelle lægemidler.

En separat dosis af dolutegravir (filmovertukne tabletter eller dispergible tabletter) er relevant i tilfælde hvor en dosisjustering er indiceret på grund af lægemiddelinteraktioner, f.eks. rifampicin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon, etravirin (uden boostede proteasehæmmere), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se tabel 2 og pkt. 4.5).

Filmovertukne tabletter

Triumeq fås som filmovertukne tabletter til patienter, der vejer mindst 25 kg. Biotilgængeligheden af dolutegravir fra filmovertukne tabletter og dispergible tabletter er ikke sammenlignelig, og de må derfor ikke bruges som direkte erstatning for hinanden (se pkt. 5.2).

Glemte doser

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Triumeq, bør patienten tage den så hurtigt som muligt, forudsat at den næste dosis ikke skal tages inden for 4 timer. Hvis den næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men blot genoptage den sædvanlige doseringsplan.

Særlige populationer

Ældre

Der er en begrænset mængde data tilgængelig om anvendelse af dolutegravir, abacavir og lamivudin hos patienter på 65 år og derover. Der er ingen tegn på, at ældre patienter har behov for en anden dosis end yngre voksne patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen data om anvendelse af lamivudin til børn med nedsat nyrefunktion, som vejer under 25 kg. Triumeq anbefales derfor ikke til unge eller børn, som vejer mellem 6 kg og 25 kg med en kreatin clearance på mindre end 50 ml/min (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Abacavir metaboliseres primært af leveren. Der er ingen kliniske data tilgængelige om patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, og derfor er anvendelsen af Triumeq til disse patienter ikke anbefalet, medmindre behandlingen vurderes at være nødvendig. Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse 5-6) er tæt monitorering påkrævet, herunder monitorering af plasmaniveauer af abacavir, hvis muligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Triumeqs sikkerhed og virkning hos børn, der er under 3 måneder gamle eller vejer under 6 kg er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse

Triumeq kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Triumeq skal opløses i drikkevand. Tabletten/tabletterne skal være fuldstændigt opløst i 20 ml drikkevand (hvis du bruger 4, 5 eller 6 tabletter) eller 15 ml drikkevand (hvis du bruger 3 tabletter), i det medfølgende doseringsbæger inden indtagelse. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses. Dosen af lægemidlet skal gives inden for 30 minutter efter klargøring. Hvis der er gået mere end 30 minutter, skal dosen skylles væk, og en ny dosis skal klargøres (se pkt. 6.6 og den trinvis brugsvejledning). Til børn, der ikke er i stand til at bruge det medfølgende doseringsbæger, kan en sprøjte i passende størrelse bruges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med lægemidler med smalle terapeutiske vinduer, der er substrater for organisk kationtransportør (OCT) 2, herunder men ikke begrænset til fampridin (også kendt som dalfampridin; se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8)

Både abacavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for udvikling af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8). Disse reaktioner har nogle fælles træk, som f.eks. feber og/eller udslæt samt symptomer, der indikerer, at flere organsystemer er involveret. Klinisk er det ikke muligt at skelne, om en overfølsomhedsreaktion over for Triumeq er forårsaget af abacavir eller dolutegravir. Der er hyppigere set overfølsomhedsreaktioner over for abacavir, hvoraf nogle har været livstruende, og i sjældne tilfælde dødelige, når de ikke er blevet håndteret hensigtsmæssigt. Risikoen for at udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er signifikant større for patienter, der er testet positive for HLA-B*5701-allelen. Patienter, der ikke er bærer af denne allel, kan dog stadig udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir.

Derfor bør følgende altid overholdes:

- Inden behandling opstartes skal patientens HLA-B*5701 status bestemmes.
- Behandling med Triumeq bør aldrig opstartes hos HLA-B*5701-allel-positive patienter, heller ikke hos HLA-B*5701-allel-negative patienter, som tidligere har haft en overfølsomhedsreaktion, som formodes at være forårsaget af abacavir, under tidligere behandling med et produkt indeholdende abacavir.
- **Behandling med Triumeq skal omgående ophøre** ved mistanke om en overfølsomhedsreaktion, også selv om patienten er HLA-B*5701-allel-negativ. Forsinket ophør af behandling med Triumeq efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i en livstruende reaktion. Klinisk status, herunder niveauet af leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåges.
- **Triumeq eller andre lægemidler med abacavir eller dolutegravir må aldrig påbegyndes igen** hos patienter, som er ophørt behandling på grund af en overfølsomhedsreaktion.
- Genoptages behandling med abacavir-holdige produkter efter en formodet overfølsomhedsreaktion kan symptomerne omgående vende tilbage inden for timer. Denne tilbagevenden er normalt sværere end den initiale reaktion og kan eventuelt inkludere livstruende hypotension og død.
- For at undgå genoptagelse af behandling med abacavir og dolutegravir bør patienter, der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion, instrueres i at bortskaffe resterende Triumeq tabletter.

Klinisk beskrivelse af overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner er set i < 1 % af patienter behandlet med dolutegravir i kliniske studier og var ofte karakteriseret som udslæt, konstitutionelle fund, og sommetider påvirkning af organer, heriblandt alvorlige leverreaktioner.

Overfølsomhedsreaktioner forbundet med abacavir er velkarakteriseret gennem kliniske studier og gennem opfølgende studier efter markedsføring. Symptomerne fremkom sædvanligvis inden for de første 6 uger (gennemsnitligt 11 dage til symptomdebut) efter start af behandlingen med abacavir, **skønt reaktionerne kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen.**

Næsten alle overfølsomhedsreaktioner over for abacavir omfatter feber og/eller udslæt. Andre tegn og

symptomer, som er observeret ved overfølsomhedsreaktioner ved abacavir, er beskrevet i detaljer i pkt. 4.8 (Beskrivelse af udvalgte bivirkninger), herunder symptomer fra luftvejene og fordøjelsessystemet. Vigtigt er det, at sådanne symptomer på overfølsomhed **kan fejldiagnosticeres som respiratorisk sygdom (pneumoni, bronkitis, pharyngitis) eller gastroenteritis**. Symptomerne for overfølsomhedsreaktioner forværres ved fortsat behandling og **kan være livstruende**. Symptomerne bedres sædvanligvis ved ophør af behandling med abacavir.

I sjældne tilfælde har patienter, der tidligere har ophørt behandling med abacavir af andre årsager end overfølsomhedsreaktioner, oplevet livstruende reaktioner inden for timer efter genoptagelse af behandling med abacavir (se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). Genoptagelse af behandling med abacavir skal derfor ske, hvor muligheden for hurtig medicinsk indgriben er tilgængelig.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider og vægt er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt. Der henvises til vedtagne retningslinjer for hiv-behandling for monitorering af lipider i blodet samt glucose. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Leversygdom

Triumeqs sikkerhed og virkning hos patienter med betydelig underliggende leversygdom er ikke klarlagt. Triumeq anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med antiretroviral kombinationsbehandling, og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardpraksis. Hvis tegn på forværring af leversygdommen observeres hos disse patienter, skal afbrydelse eller seponering af behandlingen overvejes.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for svære og potentielt fatale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C henvises også til den relevante produktinformation for de pågældende lægemidler.

Triumeq indeholder lamivudin, der er aktivt mod hepatitis B-virus. Abacavir og dolutegravir er ikke aktive mod hepatitis B-virus. Monoterapi med lamivudin anses generelt ikke som værende tilstrækkelig behandling mod hepatitis B, da risikoen for at udvikle hepatitis B-resistens er høj. Hvis Triumeq anvendes hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B-virus, er der derfor generelt behov for yderligere antiviral behandling. Der henvises til retningslinjerne for behandling.

Hvis Triumeq seponeres hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B-virus, anbefales periodisk monitorering af både levertal og markører for HBV-replikation, da seponering af lamivudin kan resultere i en akut forværring af hepatitis.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter indledning af CART. Relevante eksempler er *Cytomegalovirus* retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofte

omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling indledes efter behov. Der er ligeledes rapporteret om autoimmune sygdomme (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) ved immunreakivering, men den rapporterede tid til indtrædelse varierer mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter behandlingsstart.

Ved opstart af behandling med dolutegravir blev der hos nogle patienter, der var co-inficerede med hepatitis B- og/eller C-virus, observeret forhøjede leverparametre, som var i overensstemmelse med immunrekonstitutionssyndrom. Det anbefales at monitorere leverparametre hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og/eller C-virus. (Se "Patienter med kronisk hepatitis B eller C" tidligere i dette afsnit, og se også pkt. 4.8).

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero

Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Kardiovaskulære hændelser

Selvom de tilgængelige data fra kliniske studier og observationsstudier med abacavir viser inkonsekvente resultater, antyder flere studier en øget risiko for kardiovaskulære hændelser (især myokardieinfarkt) hos patienter behandlet med abacavir. Ved ordinering af Triumeq bør man derfor minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (såsom rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

Desuden bør der overvejes alternative behandlingsmuligheder til abacavir regimet, ved behandling af patienter med høj kardiovaskulær risiko.

Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidforbrug, bisphosphonater, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose, særligt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for CART. Patienterne bør rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever ømme og smertende led, stive led eller bevægelsesbesvær.

Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at Triumeq eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer fra hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

Lægemedelresistens

Brug af Triumeq anbefales ikke til patienter, der er resistente over for integrasehæmmere, da der er utilstrækkelige data til at anbefale en dosis for dolutegravir til unge, børn og spædbørn, der er resistente over for integrasehæmmere.

Lægemeddelinteraktioner

Den anbefalede dolutegravirdosis skal justeres, når den administreres sammen med rifampicin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon, etravirin (uden boostede proteasehæmmere), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Triumeq bør ikke administreres samtidigt med antacida, der indeholder polyvalente kationer. Det anbefales at administrere Triumeq 2 timer før eller 6 timer efter disse lægemidler (se pkt. 4.5).

Når Triumeq tages sammen med mad, kan kosttilskud eller multivitaminer indeholdende calcium, jern eller magnesium tages på samme tid. Hvis Triumeq administreres i fastende tilstand, anbefales det, at kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium indtages 2 timer efter eller 6 timer før Triumeq (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øgede koncentrationen af metformin. Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol (se pkt. 4.5). Metformin elimineres renalt, og det er derfor vigtigt at monitorere nyrefunktionen ved administration sammen med dolutegravir. Denne kombination kan øge risikoen for laktacidose hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (stadie 3a kreatininclearance [CrCl] 45-59 ml/min), og forsigtighed anbefales. Reduktion i metformindosis bør kraftigt overvejes.

Kombinationen af lamivudin og cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Triumeq bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder dolutegravir, abacavir, lamivudin eller emtricitabin, medmindre en dosisjustering af dolutegravir er indiceret på grund af lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Triumeq indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Triumeq indeholder dolutegravir, abacavir og lamivudin. Alle interaktioner, som er identificeret for disse individuelt, er derfor relevante for Triumeq. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner mellem dolutegravir, abacavir og lamivudin.

Effekt af andre lægemidler på farmakokinetikken af dolutegravir, abacavir og lamivudin

Dolutegravir elimineres overvejende gennem metabolisering via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administration af Triumeq og andre lægemidler, der hæmmer UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 og/eller P-gp, kan derfor øge plasmakoncentrationen af dolutegravir. Lægemidler, der inducerer disse enzymer eller transportere, kan reducere plasmakoncentrationen af dolutegravir og reducere den terapeutiske effekt af dolutegravir (se tabel 3).

Absorptionen af dolutegravir reduceres af visse syreneutraliserende lægemidler (se tabel 3).

Abacavir metaboliseres via UGT (UGT2B7) og alkoholdehydrogenase. Samtidig administration af UGT-enzym-induktorer (fx rifampicin, carbamazepin og phenytoin) eller -hæmmere (fx valproinsyre) eller af forbindelser, der elimineres via alkoholdehydrogenase, kan ændre eksponeringen for abacavir.

Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal udskillelse af lamivudin via urinen medieres af OCT2 og multilægemedel- og toksinekstruderingstransportere (MATE1 og MATE2-K). Trimethoprim (en

hæmmer af disse lægemiddelstoftransportører) har vist sig at øge plasmakoncentrationen af lamivudin; den resulterende forøgelse var imidlertid ikke klinisk signifikant (se tabel 3). Dolutegravir er en OCT2- og MATE1-hæmmer, men koncentrationen af lamivudin var af samme størrelsesorden med eller uden samtidig administration af dolutegravir i et overkrydsningsstudie, hvilket indikerer, at dolutegravir ikke har nogen effekt på eksponeringen for lamivudin *in vivo*. Lamivudin er også et substrat for den hepatiske optagstransporter OCT1. Da hepatisk elimination spiller en mindre rolle i clearance af lamivudin, er det usandsynligt, at lægemiddelinteraktioner på grund af hæmning af OCT1 vil have en klinisk betydning.

Selvom abacavir og lamivudin er substrater for BCRP og P-gp *in vitro* er det usandsynligt, at hæmmere af disse effluxtransportører vil medføre en klinisk relevant indvirkning på koncentrationen af abacavir eller lamivudin, givet den høje absolutte biotilgængelighed af abacavir og lamivudin (se pkt. 5.2).

Virkning af dolutegravir, abacavir og lamivudin på farmakokinetikken af andre lægemidler

In vivo havde dolutegravir ingen effekt på midazolam, en CYP3A4-probe. På baggrund af *in vivo*- og/eller *in vitro*-data forventes dolutegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for væsentlige enzymer eller transportere, som f.eks. CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (for yderligere information se pkt. 5.2).

In vitro hæmmede dolutegravir de renale transportere OCT2 og MATE1. *In vivo* blev der observeret et fald i kreatininclearance på 10-14 % hos patienterne (sekretionsfraktionen afhænger af OCT2- og MATE1-transport). *In vivo* kan dolutegravir øge plasmakoncentrationen af lægemidler, for hvilke udskillelsen afhænger af OCT2 og/eller MATE1 (f.eks. fampridin [også kendt som dalfampridin], metformin) (se tabel 3).

In vitro hæmmede dolutegravir de renale organiske anion-optagelsestransportere (OAT)1 og OAT3. Baseret på manglende effekt på *in vivo*-farmakokinetikken af OAT-substratet tenofovir er *in vivo*-hæmning af OAT1 usandsynlig. Hæmning af OAT3 er ikke undersøgt *in vivo*. Dolutegravir kan muligvis øge plasmakoncentrationen af lægemidler, hvis udskillelse er afhængig af OAT3.

In vitro viste abacavir potentiale til at hæmme CYP1A1 og begrænset potentiale til at hæmme metabolisme medieret af CYP3A4. Abacavir var en hæmmer af MATE1; de kliniske konsekvenser er ikke kendt.

In vitro var lamivudin en hæmmer af OCT1 og OCT2; de kliniske konsekvenser er ikke kendte.

Påviste og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale lægemidler og ikke-antiretrovirale lægemidler er anført i tabel 3.

Interaktionstabel

Interaktioner mellem dolutegravir, abacavir, lamivudin og samtidigt administrerede lægemidler er anført i tabel 3 (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under kurven over koncentration som funktion af tid som "AUC", den observerede maksimumskoncentration som " C_{max} ", koncentrationen ved slutningen af dosisintervallet som " C_t "). Tabellen bør ikke betragtes som værende fuldstændig, men er repræsentativ for de klasser, der er undersøgt.

Tabel 3: Lægemiddelinteraktioner

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelfændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Antiretrovirale lægemidler		
<i>Non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere (non-NRTI'er)</i>		
Etravirin uden boostede proteasehæmmere/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 %	Etravirin uden boostede proteasehæmmere reducerede

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellængdning (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	$C_{\max}$ ↓ 52 % C_{τ} ↓ 88 % Etravirin ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	plasmakoncentrationen af dolutegravir. Den anbefalede dosis af dolutegravir skal justeres for patienter, der tager etravirin uden boostede proteasehæmmere. Doseringsanbefalingerne er angivet i tabel 2 (se pkt. 4.2)
Lopinavir+ritonavir+etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % $C_{\max}$ ↑ 7 % C_{τ} ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Darunavir+ritonavir+etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % $C_{\max}$ ↓ 12 % C_{τ} ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % $C_{\max}$ ↓ 39 % C_{τ} ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historiske kontroller) (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Den anbefalede dosis af dolutegravir skal justeres ved samtidig administration af efavirenz. Doseringsanbefalingerne er angivet i tabel 2 (se pkt. 4.2)
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt; et lignende fald i eksponering som set med efavirenz forventes pga. induktion)	Administration samtidigt med nevirapin kan muligvis reducere plasmakoncentrationen af dolutegravir på grund af enzyminduktion og er ikke blevet undersøgt. Effekten af nevirapin på eksponeringen for dolutegravir er sandsynligvis af samme størrelsesorden eller mindre end effekten af efavirenz. Den anbefalede dosis af dolutegravir skal justeres ved samtidig administration af nevirapin. Doseringsanbefalingerne er angivet i tabel 2 (se pkt. 4.2)

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Nukleosid revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)</i>		
Tenofovir Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔ Interaktion ikke undersøgt	Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når Triumeq kombineres med nukleosid revers transkriptase-hæmmere. Det anbefales ikke at anvende Triumeq i kombination med produkter, der indeholder emtricitabin, da både lamivudin (i Triumeq) og emtricitabin er cytidinanaloger (dvs. der er en risiko for intracellulære interaktioner, (se pkt. 4.4))
<i>Proteasehæmmere</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historiske kontroller) (hæmning af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Atazanavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Tipranavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Den anbefalede dosis af dolutegravir skal justeres ved samtidig administration af tipranavir/ritonavir. Doseringsanbefalingerne er angivet i tabel 2 (se pkt. 4.2)

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellængde (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Fosamprenavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Fosamprenavir/ritonavir reducerer koncentrationen af dolutegravir, men baseret på en begrænset datamængde resulterede dette ikke i reduceret effekt i fase III-studier. Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Lopinavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Lopinavir+ritonavir/abacavir	Abacavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Andre antivirale midler		
Daclatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir bevirkede ingen klinisk relevant ændring i dolutegravirs plasmakoncentration. Dolutegravir påvirkede ikke plasmakoncentrationen af daclatasvir. Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Lægemidler mod infektioner		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/abacavir	Interaktion ikke undersøgt	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Triumeq, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg én gang dagligt i 5 dage/300 mg enkeltdosis)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (hæmning af organiske kationstransportere)	

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellængdning (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Dosis af dolutegravir skal justeres ved samtidig administration af rifampicin. Doseringsanbefalingerne er angivet i tabel 2 (se pkt. 4.2)
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Antikonvulsiva		
Carbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Den anbefalede dosis af dolutegravir skal justeres ved samtidig administration af carbamazepin. Doseringsanbefalingerne er angivet i tabel 2 (se pkt. 4.2)
Phenobarbital/dolutegravir Phenytoin/dolutegravir Oxcarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt; fald er forventet pga. induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes)	Den anbefalede dosis af dolutegravir skal justeres ved samtidig administration af disse metaboliske inducere. Doseringsanbefalingerne er angivet i tabel 2 (se pkt. 4.2)
Antihistaminer (histamin H2-receptorantagonister)		
Ranitidin	Interaktion ikke undersøgt. Klinisk signifikant interaktion usandsynlig.	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Cimetidin	Interaktion ikke undersøgt. Klinisk signifikant interaktion usandsynlig.	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Cytotoksiske lægemidler		
Cladribin/lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. <i>In vitro</i> hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin	Samtidig brug af Triumeq og cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Opioider		
Methadon/abacavir	Abacavir:	Dosisjustering af methadon

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
(40-90 mg én gang dagligt i 14 dage/600 mg enkeltdosis, derefter 600 mg to gange dagligt i 14 dage)	AUC ↔ C _{max} ↓35 % Methadon: CL/F ↑22 %	forventes ikke at være nødvendig for størsteparten af patienterne. Retitrering af methadon kan være nødvendig i enkelte tilfælde.
Retinoider		
Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin)	Interaktion ikke undersøgt Mulig interaktion på grund af fælles eliminationsvej via alkoholdehydrogenase (abacavirkomponent).	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Andre		
<i>Alkohol</i>		
Ethanol/dolutegravir Ethanol/lamivudin Ethanol/abacavir (0,7 g/kg enkeltdosis/600 mg enkeltdosis)	Interaktion ikke undersøgt (hæmning af alkoholdehydrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkelt dosis lamivudin oral opløsning 300 mg Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Undgå så vidt muligt vedvarende administration af Triumeq sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overvej hyppigere overvågning af hiv-1-virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kendt som dalfampridin)/dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administration af dolutegravir har potentialet til at forårsage anfald på grund af øget plasmakoncentration af fampridin via hæmning af OCT2-transportør; samtidig administration er ikke undersøgt. Samtidig administration af fampridin og Triumeq er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Antacida og tilskud</i>		
Magnesium/aluminiumholdige antacida/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Kompleks binding til	Antacida indeholdende magnesium/aluminium skal administreres tidsforskuet fra administrationen af Triumeq (minimum 2 timer efter eller

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	polyvalente ioner)	6 timer før indtagelsen af Triumeq).
Calciumtilskud/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Kompleks binding til polyvalente ioner)	- Når Triumeq tages sammen med mad, kan kosttilskud eller multivitamin indeholdende calcium, jern eller magnesium tages på samme tid. - Hvis Triumeq administreres fastende, anbefales det at sådanne kosttilskud eller multivitamin indtages 2 timer efter eller 6 timer før indtagelsen af Triumeq. De angivne reduktioner i dolutegravireksponering blev observeret ved indtagelse af dolutegravir og disse kosttilskud i fastende tilstand. I ikke-fastende tilstand blev ændringerne i eksponering efter indtagelse sammen med calcium eller jerntilskud begrænset af madeffekten, hvilket resulterede i en eksponering svarende til den opnået med dolutegravir administreret i fastende tilstand.
Jerntilskud/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Kompleks binding til polyvalente ioner)	
Multivitamin (der indeholder calcium, jern og magnesium)/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	
Kortikosteroider		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Antidiabetika		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg én gang dagligt: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg to gange dagligt: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metfomin for at opretholde glykæmisk kontrol. Justering af metformindosis bør overvejes ved administration sammen med dolutegravir hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion pga. øget risiko for laktacidose som følge af den øgede metforminkoncentration (se pkt. 4.4).
Naturpræparater		
Perikon/dolutegravir	Dolutegravir↓ (Ikke undersøgt; fald er forventet pga. induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzym, en lignende reduktion i eksponering som	Den anbefalede dosis af dolutegravir skal justeres ved administration sammen med perikon. Doseringsanbefalingerne er

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	observeret for carbamazepin forventes)	angivet i tabel 2 (se pkt. 4.2)
<i>Orale kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og norgestromin (NGMN)/dolutegravir	Effekt af dolutegravir: EE $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 3 % C _{max} $\downarrow$ 1 % Effekt af dolutegravir: NGMN $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow$ 2 % C _{max} $\downarrow$ 11 %	Dolutegravir havde ingen farmakodynamisk virkning på luteiniseringshormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontraceptiva, når de administreres samtidigt med Triumeq.
<i>Antihypertensiva</i>		
Riociguat/abacavir	Riociguat $\uparrow$ <i>In vitro</i> hæmmer abacavir CYP1A1. Samtidig administration af én enkelt dosis riociguat (0,5 mg) til hiv-patienter, der fik en kombination af Triumeq én gang dagligt) førte til en cirka tre gange højere riociguat AUC _(0-∞) sammenlignet med tidligere rapporteret riociguat AUC _(0-∞) hos raske frivillige.	Riociguat-dosis skal muligvis reduceres. Se produktresuméet for riociguat for dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Triumeq kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet forbundet med dolutegravir. En stor mængde data fra gravide kvinder behandlet med abacavir (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. En stor mængde data fra gravide kvinder behandlet med lamivudin (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet.

Der er ingen eller begrænset mængde data (mindre end 300 graviditeter) fra brugen af denne trippel kombination under graviditet.

To store overvågningsstudier af fødselsudfald (mere end 14.000 graviditeter) i Botswana (Tsepamo) og Eswatini og andre kilder indikerer ikke en øget risiko for neuralrørsdefekter efter eksponering for dolutegravir.

Forekomsten af neuralrørsdefekter i den generelle befolkning varierer fra 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levendefødte (0,05-0,1 %).

Data fra Tsepamo-studiet viser ingen signifikant forskel i prævalensen af neuralrørsdefekter (0,11 %) hos spædbørn, hvis mødre tog dolutegravir ved undfangelsen (mere end 9.400 eksponeringer)

sammenlignet med dem, der tog ikke-dolutegravir-holdige antiretrovirale regimer ved undfangelsen (0,11 %) , eller sammenlignet med kvinder uden hiv (0,07 %).

Data fra Eswatini-studiet viser den samme prævalens af neuralrørsdefekter (0,08 %) hos spædbørn, hvis mødre tog dolutegravir ved undfangelsen (mere end 4.800 eksponeringer), som spædbørn til kvinder uden hiv (0,08 %).

Data analyseret fra "Antiretroviral Graviditetsregistret" (APR) på mere end 1.000 graviditeter med dolutegravirbehandling i første trimester, mere end 1.000 graviditeter med abacavirbehandling i første trimester og mere end 1.000 graviditeter med lamivudinbehandling i første trimester indikerer ikke en øget risiko for større fødselsdefekter med hverken dolutegravir, lamivudin eller abacavir sammenlignet med baggrundshyppigheden eller kvinder med hiv. Der er ingen eller en begrænset mængde APR-data (mindre end 300 eksponeringer i første trimester) fra brugen af dolutegravir + lamivudin + abacavir til gravide kvinder.

I et reproduktionstoksisk dyreforsøg med dolutegravir blev der ikke identificeret nogen negative udviklingsresultater, inklusive neuralrørsdefekter (se pkt. 5.3).

Dolutegravir krydser placenta hos mennesker. Hos gravide kvinder med hiv var den mediane føtale navlestrengskoncentration af dolutegravir omtrent 1,3 gange større sammenlignet med den maternelle perifere plasmakoncentration. Det er påvist, at abacavir og/eller dets relaterede metabolitter krydser placenta hos mennesker. Det er påvist, at lamivudin krydser placenta hos mennesker.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af dolutegravir på nyfødte.

Dyreforsøg med abacavir har vist toksicitet for det udviklende embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner. Dyreforsøg med lamivudin viste en stigning i tidlige embryonale dødsfald hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3).

Abacavir og lamivudin kan hæmme cellulær DNA-replikation, og abacavir har vist sig at være karcinogent i dyremodeller (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager mitokondrieskader. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som *in utero* og/eller efter fødslen har været eksponeret for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amning

Dolutegravir udskilles i human mælk i små mængder (en dolutegravirkoncentration: brystmælk til maternel plasma ratio på 0,033 (median) er blevet påvist). Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af dolutegravir på nyfødte/spædbørn.

Abacavir og dets metabolitter udskilles i mælk hos diegivende rotter. Abacavir udskilles også i human mælk.

Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede spædbørn, hvis mor er behandlet for hiv, meget lav (< 4 % af moderens serumkoncentration) og falder progressivt til et ikke-detekterbart niveau, når de ammede spædbørn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data om sikkerheden af abacavir og lamivudin, når det administreres til spædbørn, der er under tre måneder gamle.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om dolutegravirs, abacavirs eller lamivudins virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. I dyreforsøg er der ikke set nogen virkning af dolutegravir, abacavir eller lamivudin på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Triumeq påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at svimmelhed er rapporteret under behandling med dolutegravir.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger relateret til dolutegravir og abacavir/lamivudin var kvalme (12 %), insomni (7 %), svimmelhed (6 %) og hovedpine (6 %).

Mange af de bivirkninger, der er nævnt i tabellen nedenfor, optræder almindeligvis (kvalme, opkastning, diarré, feber, svær udmatning, udslæt) hos patienter med overfølsomhed over for abacavir. Derfor skal patienter, der har et eller flere af disse symptomer, nøje evalueres for at klarlægge, om der er tale om denne overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4). Der er meget sjældne rapporter om erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, hvor overfølsomhed over for abacavir ikke kunne udelukkes. I disse tilfælde bør lægemidler, der indeholder abacavir, seponeres permanent.

Den alvorligste bivirkning, der blev set hos enkelte patienter, som var relateret til behandlingen med dolutegravir og abacavir/lamivudin, var en overfølsomhedsreaktion, der omfattede udslæt og svære leverpåvirkninger (se pkt. 4.4 og Beskrivelse af udvalgte bivirkninger i dette afsnit).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der er relateret til komponenterne i Triumeq, set i kliniske studier og efter markedsføring, er anført i tabel 4 efter kropssystem, organklasse og absolut hyppighed. Bivirkningernes hyppighed er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Oversigt over bivirkninger forbundet med kombinationen af dolutegravir + abacavir/lamivudin i en analyse af puljede data fra: Kliniske fase IIb- til fase IIIb-studier eller efter markedsføring, fra bivirkninger ved behandling med dolutegravir, abacavir og lamivudin i kliniske studier og efter markedsføring ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale lægemidler.

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem:</i>	
Ikke almindelig:	Neutropeni ¹ , anæmi ¹ , trombocytopeni ¹
Meget sjælden:	Pure red cell aplasia ¹
Ikke kendt:	Sideroblastisk anæmi ²
<i>Immunsystemet:</i>	
Almindelig:	Overfølsomhed (se pkt. 4.4)
Ikke almindelig:	Immunrekonstitutionssyndrom (se pkt. 4.4)
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Almindelig:	Anoreksi ¹
Ikke almindelig:	Hypertriglyceridæmi, hyperglykæmi
Meget sjælden:	Laktacidose ¹

Hyppighed	Bivirkning
<i>Psyriske forstyrrelser:</i>	
Meget almindelig:	Insomni
Almindelig:	Unormale drømme, depression, angst ¹ , mareridt, søvnforstyrrelser
Ikke almindelig:	Selv mordstanker eller selvmordsforsøg (særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen), panikanfald
Sjælden:	Fuldført selvmord (særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen)
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	Hovedpine
Almindelig:	Svimmelhed, døsighed, svær udmatning ¹
Meget sjælden:	Perifer neuropati ¹ , paræstesi ¹
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	
Almindelig:	Hoste ¹ , symptomer fra næse ¹
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	Kvalme, diarré
Almindelig:	Opkastning, flatulens, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, udspiling af abdomen, abdominalt ubehag, gastroøsofageal refluxsygdom, dyspepsi
Sjælden:	Pancreatitis ¹
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	Forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT)
Ikke almindelig:	Hepatitis
Sjælden:	Akut leversvigt ¹ , forhøjet bilirubin ³
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	Udslæt, pruritus, alopeci ¹
Meget sjælden:	Erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnson syndrom ¹ , toksisk epidermal nekrolyse ¹
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig:	Artralgi ¹ , muskelforstyrrelser ¹ (inklusive myalgi) ¹
Sjælden:	Rhabdomyolyse ¹
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	Træthed
Almindelig:	Asteni, feber ¹ , utilpashed ¹
<i>Undersøgelser:</i>	
Almindelig:	Forhøjet niveau af CPK, vægtøgning
Sjælden:	Forhøjet niveau af amylase ¹
¹ Denne bivirkning blev identificeret i kliniske studier eller efter markedsføring for dolutegravir, abacavir eller lamivudin, når de blev anvendt sammen med andre antiretrovirale lægemidler eller efter markedsføring med Triumeq. ² Reversibel sideroblastisk anæmi er blevet rapporteret ved behandling med dolutegravir. Dolutegravirs rolle i disse tilfælde er uklar. ³ I kombination med forhøjede transaminaser.	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhedsreaktioner

Både abacavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for overfølsomhedsreaktioner. Disse blev observeret hyppigere med abacavir. Overfølsomhedsreaktioner observeret for hvert af disse lægemidler (beskrevet nedenfor) har nogle fælles træk, f.eks. feber og/eller udslæt med andre symptomer, som indikerer, at flere organsystemer er involveret. Tiden til debut var typisk 10-14 dage for både abacavir- og dolutegravir-relaterede reaktioner, selvom reaktioner på abacavir kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Behandling med Triumeq skal stoppes uden forsinkelse, hvis en overfølsomhedsreaktion ikke kan udelukkes ud fra en klinisk vurdering, og behandling med Triumeq eller andre lægemidler, der indeholder abacavir eller dolutegravir, må aldrig

genoptages. Se pkt. 4.4 for nærmere oplysninger om håndtering af patienter i tilfælde af en formodet overfølsomhedsreaktion over for Triumeq.

Overfølsomhed over for dolutegravir

Symptomerne har omfattet udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organdysfunktion, herunder alvorlige leverreaktioner.

Overfølsomhed over for abacavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhedsreaktion er anført nedenfor. Disse er blevet identificeret enten fra kliniske studier eller fra overvågning efter markedsføring. De tegn og symptomer, der er rapporteret hos mindst 10 % af patienterne med en overfølsomhedsreaktion, er skrevet med fed skrift.

Næsten alle patienter, der får overfølsomhedsreaktioner, vil få feber og/eller udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt) som en del af syndromet. Reaktionen uden udslæt og feber er dog forekommet. Andre kendetegnende symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller konstitutionelle symptomer som svær udmatning og utilpashed.

Hud	Udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter , ulcerationer i munden
Luftvejene	Åndenød, hoste , ondt i halsen, adult respiratory distress syndrome, respirationssvigt
Andet	Feber, svær udmatning, utilpashed , ødem, hævede lymfeknuder, hypotension, konjunktivitis, anafylaksi
Neurologiske/psykiatriske	Hovedpine , paræstesi
Hæmatologiske	Lymfopeni
Lever/bugspytkirtel	Forhøjede levertal , hepatitis, leversvigt
Skeletmuskulatur	Muskelsmerter , sjældent muskelhenfald, ledsmerter, forhøjet niveau af kreatinkinase
Urinvejene	Forhøjet niveau af kreatinin, nyresvigt

Symptomerne i forbindelse med denne overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat behandling og kan være livstruende. De har i sjældne tilfælde været dødelige.

Genoptagelse af behandlingen med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion resulterer i, at symptomerne omgående vender tilbage inden for få timer. Denne tilbagevenden af overfølsomhedsreaktionen er normalt sværere end den initiale reaktion og kan eventuelt inkludere livstruende hypotension og dødsfald. Der er i sjældne tilfælde også forekommet lignende reaktioner efter genoptagelse af behandling med abacavir hos patienter, som kun havde ét af de kendetegnende symptomer på overfølsomhed (se ovenfor), inden de stoppede med abacavir, og disse reaktioner er også i meget sjældne tilfælde set hos patienter, som genoptog behandlingen uden forudgående symptomer på en overfølsomhedsreaktion (dvs. patienter, der tidligere blev vurderet som værende tolerante over for abacavir).

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, særligt hos patienter med alment kendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt, kan der på tidspunktet for påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret forekomst af autoimmune forstyrrelser (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis), men den rapporterede tid til indtrædelse varierer mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.4).

Ændringer i kemiske laboratorieparametre

Niveauet af serumkreatinin steg i løbet af den første uge af behandlingen med dolutegravir, og det forblev stabilt igennem 96 uger. I SINGLE-studiet blev der observeret en gennemsnitlig ændring i forhold til baseline på 12,6 mmol/l efter 96 ugers behandling. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante, da de ikke afspejler en ændring i den glomerulære filtreringshastighed.

Der er også rapporteret asymptomatiske stigninger i kreatinfosfokinase (CPK) ved behandling med dolutegravir, primært i forbindelse med fysisk aktivitet.

Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus

Patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, fik mulighed for at blive inkluderet i fase III-studier med dolutegravir, forudsat at resultaterne af deres leverkemianalyser ved baseline ikke oversteg 5 gange den øvre normalgrænse (ULN). Samlet set svarede sikkerhedsprofilen hos patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter uden co-infektion med hepatitis B- eller C-virus, selvom raterne af ASAT- og ALAT-abnormaliteter var højere i undergruppen med co-infektion med hepatitis B- og/eller C-virus for alle behandlingsgrupper.

Pædiatrisk population

Baseret på data fra IMPAACT 2019-studiet med 57 hiv-1-inficerede børn (under 12 år og som vejede mindst 6 kg), som fik de anbefalede doser af enten Triumeq filmovertrukne tabletter eller dispergible tabletter, blev ingen yderligere sikkerhedsproblemer identificeret, ud over dem, der blev set hos den voksne population.

På baggrund af de tilgængelige data for dolutegravir anvendt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af spædbørn, børn og unge blev der ikke identificeret nogen yderligere sikkerhedsproblemer ud over dem, der blev set hos den voksne population.

Præparater med abacavir og lamivudin alene er blevet undersøgt hver for sig, og som dobbelt nukleosid-backbone, i antiretroviral kombinationsbehandling til behandling af ART-naive og ART-erfarne hiv-inficerede pædiatriske patienter (der foreligger en begrænset mængde data på anvendelse af abacavir og lamivudin hos spædbørn under 3 måneder). Der er ikke observeret yderligere bivirkninger ud over dem, der er karakteriseret for den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Foruden de beskrevne bivirkninger er der ikke identificeret nogen specifikke symptomer eller tegn efter akut overdosering med dolutegravir, abacavir eller lamivudin.

Yderligere behandling skal ske i henhold til, hvad der er klinisk indikation for, eller hvad de nationale giftlinjer/-centraler anbefaler, hvis tilgængelige. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med Triumeq. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering. Da lamivudin kan elimineres ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt dette ikke er undersøgt. Det vides ikke, om abacavir kan elimineres ved peritonealdialyse eller hæmodialyse. Da dolutegravir i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det kan elimineres væsentligt ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationstyper. ATC-kode: J05AR13

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde sig til det aktive sted på integrase og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

Abacavir og lamivudin er potente selektive hæmmere af hiv-1 og hiv-2. Både abacavir og lamivudin bliver metaboliseret sekventielt via intracellulære kinaser til de respektive 5'-triphosphater (TP), som er de aktive dele med længere intracellulære halveringstider, hvilket understøtter dosering én gang dagligt (se pkt. 5.2). Lamivudin-TP (en cytidinanalogue) og carbovir-TP (den aktive triphosphatform af abacavir, en guanosinanalogue) er substrater for og kompetitive hæmmere af hiv-revers transkriptase (RT). Deres centrale antivirale aktivitet sker imidlertid ved inkorporering af monophosphatformen i den virale DNA-kæde, hvilket resulterer i en kædetermination. Abacavir- og lamivudintriphosphater har signifikant mindre affinitet for værtscelle-DNA-polymeraser.

Farmakodynamisk virkning

Antiviral aktivitet in vitro

Dolutegravir, abacavir og lamivudin har vist sig at hæmme replikation af laboratoriestammer og kliniske isolater af hiv i en række celletyper, herunder transformerede T-cellelinjer, linjer stammende fra monocytter/makrofager og primærkulturer af aktiverede mononukleære celler fra perifert blod (PBMC'er) samt monocytter/makrofager. Den koncentration af det aktive stof, der var nødvendig for at hæmme viral replikation med 50 % (IC_{50} – hæmmende koncentration), varierede afhængigt af virus og værtscelletype.

Dolutegravirs IC_{50} -værdi i forskellige laboratoriestammer var ved brug af PBMC 0,5 nM og lå ved brug af MT-4-celler i intervallet 0,7-2 nM. Der blev set tilsvarende IC_{50} -værdier for kliniske isolater uden nogen større forskel mellem undertyperne; i et panel på 24 hiv-1-isolater af clade A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var den gennemsnitlige IC_{50} -værdi 0,2 nM (interval 0,02-2,14). Den gennemsnitlige IC_{50} -værdi for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (interval 0,09-0,61).

Den gennemsnitlige IC_{50} -værdi for abacavir mod laboratoriestammer af hiv-1-IIIB og hiv-1-HXB2 lå i intervallet 1,4-5,8 mM. Median- eller middelværdierne af IC_{50} for lamivudin mod laboratoriestammer af hiv-1 lå i intervallet 0,007-2,3 mM. Middelværdien af IC_{50} mod laboratoriestammer af hiv-2 (LAV2 og EHO) lå i intervallet 1,57-7,5 mM for abacavir og 0,16-0,51 mM for lamivudin.

IC₅₀-værdierne for abacavir mod gruppe M hiv-1-subtyper (A-G) lå i intervallet 0,002-1,179 mM, mod gruppe O i intervallet 0,022-1,21 mM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,024-0,49 mM. For lamivudin lå IC₅₀-værdierne mod hiv-1-undertyper (A-G) i intervallet 0,001-0,170 mM, mod gruppe O i intervallet 0,030-0,160 mM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,002-0,120 mM i mononukleære celler fra perifert blod.

Hiv-1-isolater (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12 og undertype C eller CRF_AC, n = 13) fra 37 ubehandlede patienter i Afrika og Asien var følsomme over for abacavir (IC₅₀ < 2,5-gange ændring) og lamivudin (IC₅₀ < 3,0-gange ændring), med undtagelse af to CRF02_AG-isolater med 2,9- og 3,4-gange ændring for abacavir. Gruppe O-isolater fra antiviralt naive patienter testet for lamivudin-aktivitet var meget følsomme.

Kombinationen af abacavir og lamivudin har i cellekulturer demonstreret antiviral aktivitet mod non-subtype B-isolater og hiv-2-isolater med samme antivirale aktivitet som for subtype B-isolater.

Antiviral aktivitet i kombination med andre antivirale midler

Der blev ikke set nogen antagonistisk virkning *in vitro* med dolutegravir og andre antiretrovirale lægemidler (afprøvede lægemidler: stavudin, abacavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc, adefovir og raltegravir). Derudover havde ribavirin ingen umiddelbar virkning på aktiviteten af dolutegravir.

Den antivirale aktivitet af abacavir i cellekultur blev ikke modvirket ved kombination med nukleosid revers transkriptase-hæmmerne (NRTI'erne) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalcitabin eller zidovudin, non-nukleosid revers transkriptase-hæmmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehæmmeren (PI) amprenavir.

Der blev ikke set nogen antagonistisk virkning *in vitro* med lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler (afprøvede lægemidler: abacavir, didanosin, nevirapin, zalcitabin og zidovudin).

Virkning af humant serum

I 100 % humant serum var den gennemsnitlige ændring i proteinfoldning en faktor 75, hvilket resulterede i en proteinjusteret IC₉₀-værdi på 0,064 ug/ml. *In vitro*-studier af plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~ 49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaproteiner (under 36 %).

Resistens

Resistens in vitro: (dolutegravir)

Udvikling af resistens *in vitro* undersøges ved hjælp af seriepassage. Når laboratoriestammen HIVIII blev brugt, viste de selekterede mutationer sig langsomt under passage over 112 dage, med substitutioner på position S153Y og F. Disse mutationer blev ikke selekteret hos patienter, der blev behandlet med dolutegravir i de kliniske studier. Ved brug af stamme NL432 blev mutationerne E92Q (FC 3) og G193E (også FC 3) selekteret. Disse mutationer blev selekteret hos patienter med præeksisterende raltegravir-resistens, som efterfølgende blev behandlet med dolutegravir (anført som en sekundær mutation for dolutegravir).

I yderligere selektionseksperimenter, hvor der blev brugt kliniske isolater af undertype B, blev mutation R263K set i alle fem isolater (efter 20 uger og fremefter). I isolater af undertype C (n = 2) og A/G (n = 2) blev integrasesubstitutionen R263K selekteret i ét isolat og G118R i to isolater. R263K blev rapporteret fra to individuelle ART-erfarne, INI-naive patienter med undertype B og C i det kliniske program, men uden effekt på følsomheden over for dolutegravir *in vitro*. G118R nedsætter følsomheden over for dolutegravir i stedspecifikke mutanter (FC 10), men blev ikke påvist hos patienter, der fik dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutationer for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke følsomheden over for dolutegravir *in vitro* som enkeltvise mutationer. Når mutationer anført som sekundære integrasehæmmer-relaterede mutationer (for raltegravir/elvitegravir) lægges til primære mutationer (bortset fra ved Q148) i eksperimenter med stedspecifikke mutanter, forbliver følsomheden over for dolutegravir på eller nær vildtype-niveau. I tilfælde af virus med Q148-mutation er der set en stigende dolutegravir-FC, efterhånden som antallet af sekundære mutationer stiger. Effekten af de Q148-baserede mutationer (H/R/K) var også i overensstemmelse med effekten i passage-eksperimenter *in vitro* med stedspecifikke mutanter. I seriepassage med stamme NL432, som husede de stedspecifikke mutationer N155H eller E92Q, blev der ikke set nogen yderligere selektion af resistens (FC uændret omkring 1). Blev passage derimod startet med mutanter, der husede mutation Q148H (FC 1), akkumuleredes en række raltegravir-relaterede sekundære mutationer, der resulterede i en øgning af FC til en værdi > 10.

En klinisk relevant fænotypisk skæringsværdi (FC vs. vildtypevirus) er ikke blevet fastlagt; genotypisk resistens var en bedre indikator for udfaldet.

705 raltegravirresistente isolater fra raltegravirerfarne patienter blev analyseret for følsomhed over for dolutegravir. Dolutegravir har en FC på < 10 mod 94 % af de 705 kliniske isolater.

Resistens in vivo: (dolutegravir)

Hos tidligere ubehandlede patienter, som fik dolutegravir + 2 NRTI'er i fase IIb og fase III, blev der ikke set udvikling af resistens over for integraseklassen eller over for NRTI-klassen (n = 876, opfølgning på 48-96 uger).

Hos patienter med tidligere behandlingssvigt, men som var naive over for integraseklassen (SAILING-studiet), blev der observeret integrasehæmmer-substitutioner hos 4 ud af 354 patienter (opfølgning på 48 uger), som blev behandlet med dolutegravir kombineret med et af investigator udvalgt baggrundsregime (BR). Af disse 4 havde 2 personer en unik R263K-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 1,93, 1 person havde en polymorf V151V/I-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 0,92, og 1 person havde prækksisterende integrasemutationer og anses for at have været integraseerfaren eller inficeret med integraseresistent virus ved overførsel. R263K-mutationen blev også selekteret *in vitro* (se ovenfor).

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

Abacavir-resistente isolater af hiv-1 er blevet selekteret *in vitro* og *in vivo* og er forbundet med specifikke genotypiske ændringer i RT-codonregionen (codon M184V, K65R, L74V og Y115F). Under abacavir-selektionen *in vitro* opstod M184V-mutationen først og resulterede i en fordobling af IC₅₀, under den kliniske skæring for abacavir, som er en FC på 4,5. Fortsat passage med stigende lægemiddelkoncentrationer resulterede i selektion for dobbelt-RT-mutanterne 65R/184V og 74V/184V eller tripel-RT-mutanten 74V/115Y/184V. To mutationer gav en ændring på 7 til 8 gange i følsomheden over for abacavir, og kombinationer af tre mutationer var nødvendige for at give mere end en 8 gange ændring i følsomhed.

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af en M184I- eller M184V-aminosyreændring tæt ved den aktive del af viral RT. Denne variant opstår både *in vitro* og hos hiv-1-inficerede patienter, der behandles med antiretrovirale lægemidler, som indeholder lamivudin. M184V-mutanter har markant nedsat følsomhed over for lamivudin og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. M184V er forbundet med en omtrent fordobling af resistensen over for abacavir, men medfører ikke klinisk resistens over for abacavir.

Isolater, der er resistente over for abacavir, kan også have nedsat følsomhed over for lamivudin. Det er påvist, at vira med substitutionerne K65R med eller uden M184V/I-substitutionen og vira med L74V- plus M184V/I-substitutionen har nedsat følsomhed over for kombinationen af abacavir/lamivudin.

Krydsresistens mellem dolutegravir eller abacavir eller lamivudin og antriretrovirale lægemidler fra andre klasser, f.eks. PI'er eller NNRTI'er, er usandsynlig.

Effekter på elektrokardiogram

Der blev ikke set nogen relevante effekter på QTc-intervallet med doser af dolutegravir, som var ca. 3 gange den kliniske dosis. Der blev ikke udført lignende studier med hverken abacavir eller lamivudin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden af Triumeq hos hiv-inficerede, behandlingsnaive personer er baseret på analyser af data fra en række studier. Analyserne inkluderede to randomiserede, internationale, dobbeltblinde studier med aktiv kontrol, SINGLE (ING114467) og SPRING-2 (ING113086), det internationale åbne studie med aktiv kontrol FLAMINGO (ING114915) og det randomiserede, åbne, non-inferiore multicenterstudie med aktiv kontrol ARIA (ING117172).

STRIIVING-studiet (201147) var et randomiseret, åbent, non-inferiort multicenterstudie med behandlingsskift og aktiv kontrol hos virologisk suppresserede individer uden en anamnese med dokumenteret resistens overfor nogen klasser.

I SINGLE blev 833 patienter behandlet med 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt samt abacavir-lamivudin (DTG + ABC/3TC) i faste doser eller efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC) i faste doser. Ved baseline var patienternes medianalder 35 år, 16 % var kvinder, 32 % var ikke-hvide, 7 % var co-inficeret med hepatitis C-virus, og 4 % var CDC-klasse C. Disse karakteristika var omtrent de samme mellem behandlingsgrupperne. Udfaldene ved uge 48 (herunder udfald efter nøgle-baseline-kovariater) er vist i tabel 5.

Tabel 5: Virologiske udfald af randomiseret behandling i SINGLE efter 48 uger (snapshot- algoritme)

	48 uger	
	DTG 50 mg + ABC/3TC én gang dagligt (N = 414)	EFV/TDF/FTC én gang dagligt (N = 419)
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	88 %	81 %
Behandlingsforskel*	7,4 % (95 % CI: 2,5 %, 12,3 %)	
Virologisk non-respons†	5 %	6 %
Ingen virologiske data i analysevinduet omkring uge 48	7 %	13 %
<u>Årsager</u>		
Udgik af studiet/ forsøgslægemidlet seponeret på grund af bivirkning eller dødsfald‡	2 %	10 %
Udgik af studiet/ forsøgslægemidlet seponeret af andre årsager§	5 %	3 %
Manglende data i vinduet, men fortsat med i studiet	0	<1 %
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml efter baseline-kovariater		
Viral belastning 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 %)

	48 uger	
	DTG 50 mg + ABC/3TC én gang dagligt (N = 414)	EFV/TDF/FTC én gang dagligt (N = 419)
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 %)
Køn		
Mand	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Kvinde	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Race		
Hvid	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andet	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Alder (år)		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
* Justeret for baseline-stratificeringsfaktorer. † Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tab af virkning, og personer med ≥50 kopier i analysevinduet omkring uge 48. ‡ Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen på grund af bivirkning eller dødsfald på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 og gennem hele analysetidsrammen på de 48 uger, hvis dette resulterede i ingen virologiske data på behandlingen inden for analysetidsrammen. § Omfatter årsager som f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning, flyttede, afveg fra protokollen. Noter: ABC/3TC = 600 mg abacavir, 300 mg lamivudin i form af fast-dosis-kombinationen (FDC) Kivexa/Epzicom. EFV/TDF/FTC = 600 mg efavirenz, 245 mg tenofovir disoproxil, 200 mg emtricitabin i form af fast-dosis-kombinationen (FDC) Atripla.		

I den primære analyse efter 48 uger var andelen af patienter med virologisk suppression i armen med dolutegravir + ABC/3TC bedre end i armen med EFV/TDF/FTC, $p = 0,003$. Den samme behandlingsforskel blev set hos patienter defineret efter baseline-hiv-RNA-niveau ($\leq$ eller > 100.000 kopier/ml). Mediantiden til viral suppression var kortere med ABC/3TC + DTG (28 vs. 84 dage, $p < 0,0001$). Den justerede middelændring i CD4+ T-celletallet i forhold til baseline var henholdsvis 267 celler vs. 208 celler/mm³ ($p < 0,001$). Både analysen af tiden til viral suppression og analysen af ændringen i forhold til baseline var forudspecificeret og justeret for multiplicitet. Efter 96 uger var responset henholdsvis 80 % vs. 72 %. Forskellen i endepunktet forblev statistisk signifikant ($p = 0,006$). De statistisk bedre resultater observeret på DTG + ABC/3TC var styret af en højere rate af frafald som følge af bivirkninger i EFV/TDF/FTC-armen, uafhængigt af baseline-hiv-RNA-niveauet. De samlede behandlingsforskelle ved uge 96 gælder for både patienter med høje og lave virale belastninger ved baseline. I den åbne fase af SINGLE-studiet var virologisk suppression opretholdt ved uge 144; DTG + ABC/3TC-armen (71 %) var superior i forhold til EFV/TDF/FTC-armen (63 %); behandlingsforskellen var 8,3 % (2,0, 14,6).

I SPRING-2 blev 822 patienter behandlet med enten dolutegravir 50 mg filmovertrukne tabletter én gang dagligt eller raltegravir 400 mg to gange dagligt (blindet), begge i faste doser ABC/3TC (omkring 40 %) eller TDF/FTC (omkring 60 %), administreret som open label. Baseline demografiske karakteristika og resultater er opsummeret i tabel 6. Dolutegravir var ikke-inferiør i forhold til raltegravir, heller ikke for den patientgruppe der tidligere var behandlet med abacavir/lamivudin.

Tabel 6: Demografi og virologiske udfald af randomiseret behandling i SPRING-2 (snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI N = 411	400 mg RAL to gange dagligt + 2 NRTI N = 411
Demografi		
Medianalder (år)	37	35
Kvinde	15 %	14 %
Ikke-hvid	16 %	14 %
Hepatitis B og/eller C	13 %	11 %
CDC-klasse C	2 %	2 %
ABC/3TC-backbone	41 %	40 %
Virkningsresultater ved uge 48		
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	88 %	85 %
Behandlingsforskel*	2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %)	
Virologisk non-respons†	5 %	8 %
Ingen virologiske data i analysevinduet omkring uge 48	7 %	7 %
Årsager		
Udgik af studiet/ forsøgslægemidlet seponeret på grund af bivirkning eller dødsfald‡	2 %	1 %
Udgik af studiet/ forsøgslægemidlet seponeret af andre årsager§	5 %	6 %
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for patienter på ABC/3TC	86 %	87 %
Virkningsresultater ved uge 96		
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	81 %	76 %
Behandlingsforskel*	4,5 % (95 % CI: -1,1 %, 10,0 %)	
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for patienter på ABC/3TC	74 %	76 %
* Justeret for baseline-stratificeringsfaktorer. † Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tab af virkning, og personer med ≥50 kopier i analysevinduet omkring uge 48. ‡ Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen på grund af bivirkning eller dødsfald på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 og gennem hele analysetidsrammen på de 48 uger, hvis dette resulterede i ingen virologiske data på behandlingen inden for analysevinduet. § Omfatter årsager som f.eks. afvigelse fra protokollen, tabt for opfølgning, tilbagetrækning af samtykke. Noter: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

I FLAMINGO blev 485 patienter behandlet med dolutegravir 50 mg filmovertrukne tabletter én gang dagligt eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg én gang dagligt, begge med ABC/3TC (omkring 33 %) eller TDF/FTC (omkring 67 %). Alle behandlinger blev administreret som open label. De primære demografiske karakteristika og resultater er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Demografi og virologiske udfald efter 48 ugers randomiseret behandling i FLAMINGO (snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI N = 242	DRV + RTV 800 mg + 100 mg én gang dagligt +2 NRTI N = 242
Demografi		
Medianalder (år)	34	34
Kvinde	13 %	17 %
Ikke-hvid	28 %	27 %
Hepatitis B og/eller C	11 %	8 %
CDC-klasse C	4 %	2 %
ABC/3TC-backbone	33 %	33 %
Virkningsresultater ved uge 48		
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	90 %	83 %
Behandlingsforskel*	7,1 % (95 % CI: 0,9 %, 13,2 %)	
Virologisk non-respons†	6 %	7 %
Ingen virologiske data i analysevinduet omkring uge 48	4 %	10 %
<u>Årsager</u>		
Udgik af studiet/forsøgslægemidlet seponeret på grund af bivirkning eller dødsfald‡	1 %	4 %
Udgik af studiet/forsøgslægemidlet seponeret af andre årsager§	2 %	5 %
Manglende data i vinduet, men fortsat med i studiet	<1 %	2 %
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for patienter på ABC/3TC	90 %	85 %
Mediantid til viral suppression**	28 dage	85 dage
* Justeret for baseline-stratificeringsfaktorer, p = 0,025. † Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tab af virkning, og personer med ≥50 kopier i analysevinduet omkring uge 48. ‡ Omfatter personer, der fik seponeret behandlingen på grund af bivirkning eller dødsfald på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 og gennem hele analysetidsrammen på de 48 uger, hvis dette resulterede i ingen virologiske data på behandlingen inden for analysevinduet. § Omfatter årsager som f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning, afvigelse fra protokollen. ** p<0,001. Noter: DRV + RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

Virologisk suppression i dolutegravir-gruppen (80 %) var superior i forhold til DRV/r-gruppen (68 %) efter 96 uger (justeret behandlingsforskel [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7, 20,2]). Efter 96 uger var responset 82 % for DTG+ABC/3 TC og 75 % for DRV/r+ABC/3 TC.

I ARIA (ING117172), et randomiseret, åbent, non-inferiort multicenterstudie med aktiv kontrol og parallelle grupper, blev 499 hiv-1-inficerede ART-naive voksne kvinder randomiseret 1:1 til at få enten DTG/ABC/3TC FDC filmovertrukne tabletter 50 mg/600 mg/300 mg; eller atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir disproxil/emtricitabin 245 mg/200 mg (ATV + RTV + TDF/FTC FDC), alle administreret én gang dagligt.

Tabel 8: Demografiske data og virologisk udfald efter 48 ugers randomiseret behandling i ARIA (snapshot-algoritme)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demografi		
Medianalder (år)	37	37
Kvinde	100 %	100 %
Ikke-hvid	54 %	57 %
Hepatitis B og/eller C	6 %	9 %
CDC-klasse C	4 %	4 %
Virkningsresultater ved uge 48		
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	82 %	71 %
Behandlingsforskel	10,5 (3,1 % til 17,8 %) [p=0,005].	
Virologisk non-respons	6 %	14 %
<u>Årsager</u>		
Data i vinduet ikke under grænsen på 50 kopier/ml	2 %	6 %
Udgik på grund af manglende virkning	2 %	< 1 %
Udgik på grund af andre årsager og ikke under grænsen	3 %	7 %
Ingen virologiske data	12 %	15 %
Udgik på grund af bivirkninger eller død	4 %	7 %
Udgik på grund af andre årsager	6 %	6 %
Manglende data i vinduet, men fortsat med i studiet	2 %	2 %
hiv-1 – humant immundefektvirus type 1 DTG/ABC/3TC FDC – abacavir/dolutegravir/lamivudin fast-dosis-kombination ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanavir plus ritonavir plus tenofovir disproxil/emtricitabin fast-dosis-kombination		

STRIIVING (201147) er et 48-ugers randomiseret, åbent, non-inferiort multicenterstudie med aktiv kontrol hos patienter uden forudgående behandlingssvigt og uden dokumenteret resistens over for nogen klasser. Virologisk supprimerede personer (hiv-1-RNA <50 kopier/ml) blev randomiseret (1:1) til at fortsætte med deres nuværende ART-regime (2 NRTI'er plus enten en PI, NNRTI eller INI) eller skifte til ABC/DTG/3TC FDC filmovertrukne tabletter én gang dagligt (tidligt skift). Samtidig hepatitis B-infektion var et af de vigtigste udelukkelseskriterier.

Patienterne var overvejende hvide (66 %) eller sorte (28 %) og af hankøn (87 %). Den primære smittevej var homoseksuel (73 %) eller heteroseksuel (29 %) kontakt. Andelen med en positiv HCV-serologi var 7 %. Mediantiden fra første ART-behandling var ca. 4,5 år.

Tabel 9: Resultater af randomiseret behandling i STRIIVING (snapshot-algoritme)

Studieresultater (plasma hiv-1-RNA <50 kopier/ml) ved uge 24 og uge 48 – Snapshot-analyse (ITT-E-population)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Aktuel ART N=278 n (%)	Tidligt skift ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Sent skift ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Resultat / Tidspunkt	Dag 1 til uge 24	Dag 1 til uge 24	Dag 1 til uge 48	Uge 24 til uge 48
Virologisk succes	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologisk non-respons	1 %	1 %	< 1 %	1 %
<u>Årsager</u>				
Data i vindue ikke under grænse	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Ingen virologiske data	14 %	10 %	17 %	7 %
Udgik på grund af bivirkninger eller død	4 %	0 %	4 %	2 %
Udgik på grund af andre årsager	9 %	10 %	12 %	3 %
Manglende data i vinduet, men fortsat med i studiet	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudin-fast-dosis-kombination; ART = antiretroviral terapi; hiv-1 = humant immunodefektvirus type 1; ITT-E = intention-to-treat eksponeret.				

Virologisk suppression (hiv-1-RNA <50 kopier/ml) i ABC/DTG/3TC FDC-gruppen (85 %) var statistisk non-inferior i forhold til de aktuelle ART-grupper (88 %) efter 24 uger. Den justerede forskel i andel og 95 % CI [ABC/DTG/3TC vs. aktuelle ART] var 3,4 %; 95 % CI: [-9,1, 2,4]. Efter 24 uger skiftede alle tilbageværende patienter til ABC/DTG/3TC FDC (sent skift). Sammenlignelige niveauer af virologisk suppression blev opretholdt hos gruppen med tidligt skift og gruppen med sent skift ved 48 uger.

De novo-resistens hos patienter med behandlingssvigt i SINGLE, SPRING-2 og FLAMINGO

Der blev ikke set *de novo*-resistens over for integraseklassen eller NRTI-klassen hos nogen af de patienter, der blev behandlet med dolutegravir + abacavir/lamivudin i de tre nævnte studier. For komparatorerne blev der typisk set resistens med TDF/FTC/EFV (SINGLE: 6 med NNRTI-relateret resistens og 1 med udtalt NRTI-resistens) og med 2 NRTI'er + raltegravir (SPRING-2: 4 med udtalt NRTI-resistens og 1 med raltegravir-resistens), mens der ikke blev set nogen *de novo*-resistens hos de patienter, der blev behandlet med 2 NRTI'er + DRV/RTV (FLAMINGO).

Pædiatrisk population

I et åbent fase I/II multicenter, dosisbestemmende klinisk studie af 48 ugers varighed (IMPAACT P1093/ING112578), blev dolutegravirs farmakokinetiske parametre, sikkerhed, tolerabilitet og effekt evalueret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i behandlingsnaive eller behandlingserfarne, INST-naive, hiv-1-inficerede forsøgspersoner i alderen ≥ 4 uger til < 18 år. Forsøgspersonerne blev stratificeret efter alderskohorte; forsøgspersoner i alderen 12 til under 18 år blev inkluderet i Kohorte I, og forsøgspersoner i alderen 6 til under 12 år blev inkluderet i Kohorte IIA. I begge kohorter opnåede 67 % (16/24) af forsøgspersonerne, som fik den anbefalede dosis (bestemt efter vægt og alder), hiv-1-RNA under 50 kopier pr. ml i uge 48 (Snapshot-algoritme).

DTG/ABC/3TC FDC filmovertukne tabletter og dispergible tabletter blev evalueret i behandlingsnaive eller behandlingserfarne hiv-1-inficerede forsøgspersoner under 12 år, der vejede ≥

6 til < 40 kg i et åbent multicenter, klinisk studie (IMPAACT 2019). 57 forsøgspersoner, der vejede mindst 6 kg, og som fik den anbefalede dosis og formulering (bestemt af vægtbånd), bidrog til effektivitetsanalyserne i uge 48. Samlet set opnåede 79 % (45/57) og 95 % (54/57) af forsøgspersonerne, der vejede mindst 6 kg henholdsvis hiv-1 RNA mindre end 50 kopier pr. ml og mindre end 200 kopier pr. ml. i uge 48 (Snapshot-algoritme).

Abacavir og lamivudin én gang dagligt, i kombination med et tredje antiretroviralt lægemiddel, blev evalueret i et randomiseret multicenterstudie (ARROW) med hiv-1-inficerede behandlingsnaive forsøgspersoner. Forsøgspersonerne, der var randomiseret til dosering én gang dagligt ($n = 331$), og som vejede mindst 25 kg, fik abacavir 600 mg og lamivudin 300 mg, enten som enkelte enheder eller som FDC. I uge 96 havde 69 % af forsøgspersonerne, der fik abacavir og lamivudin én gang dagligt i kombination med et tredje antiretroviralt lægemiddel, hiv-1-RNA under 80 kopier pr. ml.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den filmovertrukne Triumeq-tablet har vist sig at være bioækvivalent med den filmovertrukne enkeltkomponenttablet indeholdende dolutegravir og kombinationstabletten indeholdende faste doser af abacavir/lamivudin (ABC/3TC FDC) administreret separat. Dette blev påvist i et 2-vejs overkrydsningsbioækvivalensstudie, hvor én enkelt dosis af Triumeq (ved fastende tilstand) blev sammenlignet med 1 x 50 mg dolutegravir-tablet plus 1 x 600 mg abacavir/300 mg lamivudin-tablet (ved fastende tilstand) hos raske personer ($n = 66$).

Den relative biotilgængelighed af abacavir og lamivudin administreret i dispergibel tabletform kan sammenlignes med filmovertrukne tabletter. Den relative biotilgængelighed af dolutegravir administreret i dispergibel tabletform er cirka 1,7 gange højere i sammenligning med filmovertrukne tabletter. Derfor kan Triumeq dispergible tabletter ikke direkte udskiftes med Triumeq filmovertrukne tabletter (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber ved dolutegravir, lamivudin og abacavir er beskrevet nedenfor.

Absorption

Dolutegravir, abacavir og lamivudin absorberes hurtigt efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed af dolutegravir er ikke klarlagt. Den absolutte biotilgængelighed af oralt indgivet abacavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis omkring 83 % og 80-85 %. Den gennemsnitlige tid til maksimale serumkoncentrationer ($t_{\max}$) er henholdsvis omkring 2-3 timer (efter dosering af tabletformulering), 1,5 timer og 1,0 timer for dolutegravir, abacavir og lamivudin.

Eksposeringen for dolutegravir var generelt af samme størrelsesorden hos raske personer og hiv-1-inficerede personer. Efter administration af 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt hos hiv-1-inficerede voksne personer var de farmakokinetiske parametre ved steady state (geometrisk middelværdi [CV %]) baseret på farmakokinetiske populationsanalyser som følger: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) mg.t/ml, $C_{\max} = 3,67$ (20) mg/ml og $C_{\min} = 1,11$ (46) mg/ml. Efter én enkelt dosis på 600 mg abacavir er den gennemsnitlige (CV) $C_{\max}$ 4,26 µg/ml (28 %), og den gennemsnitlige (CV) AUC_{∞} er 11,95 µg.t/ml (21 %). Efter oral administration af flere doser lamivudin 300 mg én gang dagligt i syv dage er den gennemsnitlige (CV) steady state $C_{\max}$ 2,04 µg/ml (26 %), og den gennemsnitlige (CV) AUC_{24} er 8,87 µg.t/ml (21 %).

Indvirkningen af et måltid med højt fedtindhold på Triumeq dispergible tabletter blev evalueret i overkrydsningsstudie med enkelt dosis til 2 kohorter. Plasma- $C_{\max}$ faldt for dolutegravir (29 %), abacavir (55 %) og lamivudin (36 %) efter administration af Triumeq dispergible tabletter sammen med et måltid med højt fedtindhold. AUC for alle tre komponenter blev ikke påvirket af mad. Disse resultater indikerer, at Triumeq dispergible tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Fordeling

Det angivelige fordelingsvolumen af dolutegravir (efter oral administration af formulering som suspension, Vd/F) er estimeret til 12,5 l. Studier med intravenøs administration af abacavir og lamivudin viste, at det gennemsnitlige angivelige fordelingsvolumen er henholdsvis 0,8 l/kg og 1,3 l/kg.

Dolutegravir er i høj grad bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Bindingen af dolutegravir til plasmaproteiner er uafhængig af koncentrationen af dolutegravir. Forholdet mellem den samlede koncentration af lægemiddelrelateret radioaktivitet i blod og plasma lå i gennemsnit fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal association af radioaktivitet med cellulære blodkomponenter. Den ubundne fraktion af dolutegravir i plasma øges ved lave niveauer af serumalbumin (< 35 g/l), som set hos personer med moderat nedsat leverfunktion. *In vitro*-studier af plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~ 49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaproteiner *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abacavir og lamivudin er til stede i cerebrospinalvæsken (CSF).

Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir plus abacavir/lamivudin lå koncentrationen af dolutegravir i CSF i gennemsnit på 18 ng/ml (sammenligneligt med ubundet plasmakoncentrationen og over IC₅₀). I studier med abacavir er der påvist et fordelingsforhold mellem AUC i CSF og plasma på mellem 30 og 44 %. De observerede værdier ved maksimal plasmakoncentration er 9 gange større end IC₅₀ for abacavir, som er 0,08 µg/ml eller 0,26 µM, når der gives 600 mg abacavir to gange dagligt. Det gennemsnitlige fordelingsforhold mellem lamivudinkoncentrationen i CSF og serum 2-4 timer efter oral administration var ca. 12 %. Det sande omfang af lamivudins penetration af CNS og sammenhængen med klinisk virkning kendes ikke.

Dolutegravir er til stede i genitalorganerne hos kvinder og mænd. AUC i cervicovaginal væske, cervikalt væv og vaginalt væv var 6-10 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 %, og AUC i rektalt væv 17 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved steady state.

Biotransformation

Dolutegravir metaboliseres primært via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent (9,7 % af den samlede dosis administreret i et massebalancestudie hos mennesker). Dolutegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma; renal elimination af uomdannet aktivt stof er lav (< 1 % af dosis). 53 % af den samlede orale dosis udskilles uomdannet i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet aktivt stof eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. 32 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen og består af et etherglukuronid af dolutegravir (18,9 % af den samlede dosis), en metabolit, der er dannet ved N-dealkylering (3,6 % af den samlede dosis), og en metabolit, der er dannet ved oxidation ved det benzylliske carbon (3,0 % af den samlede dosis).

Abacavir metaboliseres primært af leveren, og ca. 2 % af den administrerede dosis udskilles uomdannet via nyrerne. De primære metaboliseringsveje hos mennesker er ved hjælp af alkoholdehydrogenase og glucuronidering til dannelse af 5'-carboxylsyre og 5'-glucuronid, som udgør ca. 66 % af den administrerede dosis. Disse metabolitter udskilles i urinen.

Metabolisering af lamivudin er en mindre betydelig eliminationsvej. Lamivudin udskilles hovedsageligt ved renal udskillelse af uomdannet lamivudin. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af den begrænsede metabolisering i leveren (5-10 %).

Lægemeddelinteraktioner

In vitro medførte dolutegravir ingen direkte eller kun svag hæmning ($IC_{50} > 50 \mu M$) af enzymerne cytokrom P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eller UGT2B7 eller transporterne Pgp, BCRP, BSEP, organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multidrug resistance associated protein 2 (MRP2) og MRP4. *In vitro* inducerede dolutegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. På baggrund af disse data forventes dolutegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for væsentlige enzymer eller transportere (se pkt. 4.5).

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

In vitro hæmmede eller inducerede abacavir ikke CYP-enzymen (bortset fra CYP1A1 og CYP3A4 [begrænset potentiale], se pkt. 4.5) og udviser ingen eller kun svag hæmning af OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP og P-gp eller MATE2-K. Abacavir forventes derfor ikke at påvirke plasmakoncentrationerne af lægemidlet, som er substrater for disse enzymer eller transportører.

Abacavir metaboliseres ikke signifikant af CYP-enzymen. *In vitro* var abacavir ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. Lægemidlet, der modulerer disse transportører, forventes derfor ikke at påvirke plasmakoncentrationerne af abacavir.

In vitro hæmmede eller inducerede lamivudin ikke CYP-enzymen (såsom CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og udviste ingen eller kun svag hæmning af OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eller MATE2-K. Lamivudin forventes derfor ikke at påvirke plasmakoncentrationerne af lægemidlet, der er substrater for disse enzymer eller transportører.

Lamivudin metaboliseres ikke signifikant af CYP-enzymen.

Elimination

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den angivelige orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/t hos hiv-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse.

Den gennemsnitlige halveringstid af abacavir er ca. 1,5 time. Den geometriske middelværdi af den terminale halveringstid af den intracellulært aktive del carbovirtriphosphat (TP) ved steady state er 20,6 timer. Efter gentagne orale doser af 300 mg abacavir to gange dagligt er der ingen signifikant akkumulering af abacavir. Elimination af abacavir sker via metabolisering i leveren med efterfølgende primær udskillelse af metabolitterne i urinen. Metabolitter og uomdannet abacavir i urinen udgør ca. 83 % af den administrerede dosis abacavir. Resten elimineres i fæces.

Den observerede eliminationshalveringstid af lamivudin er 18 til 19 timer. Hos patienter, der fik 300 mg lamivudin én gang dagligt, var den terminale intracellulære halveringstid af lamivudin-TP 16-19 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, hovedsageligt ved renal clearance (> 70 %) via systemet til transport af organiske kationer. Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at elimination af lamivudin påvirkes ved nedsat nyrefunktion. Det er nødvendigt at reducere dosis hos patienter med en kreatininclearance på < 30 ml/min (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I et randomiseret studie med det formål at bestemme den optimale dosis, blev der hos hiv-1-inficerede personer, som fik monoterapi med dolutegravir (ING111521), påvist hurtig og dosisafhængig antiviral aktivitet, med et gennemsnitligt fald i hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ på dag 11 ved en dosis på 50 mg. Dette antivirale respons blev opretholdt i 3-4 dage efter administration af den sidste dosis hos 50 mg-gruppen.

Intracellulær farmakokinetik

Den geometriske middelværdi af den terminale intracellulære halveringstid af carbovir-TP ved steady state var 20,6 timer, mens den geometriske middelværdi af halveringstiden af abacavir i plasma var 2,6 timer. Den terminale intracellulære halveringstid af lamivudin-TP var forlænget til 16-19 timer, hvilket understøtter dosering af ABC og 3TC én gang dagligt.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der er indhentet farmakokinetiske data om dolutegravir, abacavir og lamivudin hver for sig.

Dolutegravir metaboliseres og elimineres primært i leveren. Én enkelt dosis på 50 mg dolutegravir blev administreret til 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) og til 8 tilsvarende raske voksne kontroller. Mens den totale koncentration af dolutegravir i plasma var tilsvarende, blev en 1,5-2-gange øgning i ubundet eksponering for dolutegravir observeret hos personer med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske kontroller. Det vurderes ikke at være nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Effekten af svært nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af dolutegravir er ikke blevet undersøgt.

Abacavir metaboliseres primært af leveren. Farmakokinetikken af abacavir er blevet undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5-6), der fik én enkelt dosis på 600 mg. Resultaterne viste, at AUC på abacavir i gennemsnit steg 1,89 gange (1,32; 2,70), og at abacavirs eliminationshalveringstid steg 1,58 gange [1,22; 2,04]. Anbefalinger vedrørende dosisreduktion til patienter med let nedsat leverfunktion er ikke mulige på grund af betydelig variation i eksponeringen for abacavir.

Data indhentet hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at lamivudins farmakokinetik ikke er signifikant påvirket af nedsat leverfunktion.

På basis af de data, der er indhentet om abacavir, anbefales Triumeq ikke hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er indhentet farmakokinetiske data om dolutegravir, abacavir og lamivudin hver for sig.

Renal clearance af uomdannet aktivt stof er en mindre vej til elimination af dolutegravir. Et studie af dolutegravirs farmakokinetik blev udført hos personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) og tilsvarende raske personer. Dolutegravir er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialysebehandling, men forskel i eksponering forventes ikke.

Abacavir metaboliseres primært af leveren, og ca. 2 % abacavir udskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken af abacavir hos patienter med nyresygdom i slutstadiet svarer til farmakokinetikken hos patienter med normal nyrefunktion.

Studier med lamivudin viser, at plasmakoncentrationer (AUC) øges hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af nedsat clearance.

På basis af data på lamivudin anbefales Triumeq dispergible tabletter ikke til patienter med en kreatininclearance på $< 50 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2).

Ældre

En farmakokinetisk populationsanalyse af dolutegravir, hvor der blev brugt data fra hiv-1-inficerede voksne, viste, at der ikke var nogen klinisk relevant effekt af alder på eksponeringen for dolutegravir.

Mængden af farmakokinetiske data på anvendelse af dolutegravir, abacavir og lamivudin til personer > 65 år er begrænset.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af dolutegravir filmovertrukne og dispergible tabletter hos hiv-1-inficerede spædbørn, børn og unge i alderen ≥ 4 uger til < 18 år blev evalueret i to igangværende studier (IMPAACT P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Gennemsnitligt dolutegravir AUC_{0-24t} og C_{24t} hos hiv-1-inficerede pædiatriske forsøgspersoner, der vejede mindst 6 kg, var sammenlignelige med dem hos voksne efter 50 mg én gang dagligt eller 50 mg to gange dagligt. Gennemsnitligt C_{max} er højere hos børn, men stigningen anses ikke for klinisk signifikant, da sikkerhedsprofilerne var ens hos pædiatriske og voksne forsøgspersoner.

Farmakokinetikken af Triumeq filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter hos hiv-1-inficerede, behandlingsnaive eller behandlingserfarne børn under 12 år blev evalueret i et studie (IMPAACT 2019). Gennemsnitlig dolutegravir, abacavir og lamivudin $AUC_{0-24 \text{ timer}}$, $C_{24 \text{ timer}}$ og C_{max} ved anbefalede doser for Triumeq filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter til hiv-1-inficerede pædiatriske forsøgspersoner, der vejede 6 kg til under 40 kg, var indenfor de observerede eksponeringsintervaller ved de anbefalede doser af individuelle lægemidler til voksne og børn.

Farmakokinetiske data er tilgængelige for abacavir og lamivudin hos børn og unge, der fik et anbefalet doseringsregime af den orale opløsning og tabletformuleringer. De farmakokinetiske parametre kan sammenlignes med dem, der er rapporteret hos voksne. Ved de anbefalede doser ligger den forventede eksponering (AUC_{0-24t}) for abacavir og lamivudin med Triumeq dispergible tabletter hos børn og unge, der vejer 6 kg til under 25 kg inden for det forventede eksponeringsinterval af de individuelle komponenter baseret på populationsfarmakokinetisk modellering og simulering.

Polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer

Der er ingen tegn på, at almindelige polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ændrer dolutegravirs farmakokinetik i klinisk betydningsfuldt omfang. I en metaanalyse, hvor der blev brugt farmakogenomiske prøver indsamlet i kliniske studier af raske personer, havde personer med genotyper, der medførte dårlig metabolisering af dolutegravir via UGT1A1 ($n = 7$), en 32 % lavere clearance af dolutegravir og et 46 % større AUC sammenlignet med personer med genotyper, der var forbundet med normal metabolisering via UGT1A1 ($n = 41$).

Køn

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier af voksne, viste ingen klinisk relevant effekt af køn på eksponeringen for dolutegravir. Der er ingen tegn på, at det vil være nødvendigt at justere dosis af dolutegravir, abacavir eller lamivudin på baggrund af effekterne af køn på farmakokinetiske parametre.

Race

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier af voksne, viste ingen klinisk relevant effekt af race på eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken af dolutegravir efter oral administration af én enkeltdosis til japanske personer synes at svare til de parametre, der er observeret hos vestlige (amerikanske) personer. Der er ingen tegn på, at det vil være nødvendigt at justere dosis af dolutegravir, abacavir eller lamivudin på baggrund af effekterne af race på farmakokinetiske parametre.

Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus

Farmakokinetiske populationsanalyser tydede på, at co-infektion med hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Der findes en begrænset mængde farmakokinetiske data om personer, som er co-inficeret med hepatitis B-virus (se pkt. 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ingen tilgængelige data om effekterne af kombinationen af dolutegravir, abacavir og lamivudin hos dyr, bortset fra en negativ mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos rotter, hvor effekterne af

kombinationen af abacavir og lamivudin blev undersøgt.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i test udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnave.

Hverken abacavir eller lamivudin var mutagene i bakterieforsøg, men i analogi med andre nukleosidanaloger hæmmer de cellulær DNA-replikation i *in vitro*-test med celler fra pattedyr, som f.eks. i lymfetesten udført på mus. Resultaterne af en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos rotter med abacavir og lamivudin i kombination var negative.

Lamivudin var ikke genotoksisk i studierne udført *in vivo*. Abacavir har et svagt potentiale til at forårsage kromosomskader både *in vitro* og *in vivo* ved høje testkoncentrationer.

Det karcinogene potentiale af en kombination af dolutegravir, abacavir og lamivudin er ikke blevet testet. Dolutegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter. I længerevarende karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus havde oralt administreret lamivudin intet karcinogent potentiale. Karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter af oralt administreret abacavir viste en stigning i forekomsten af ondartede og godartede tumorer. Ondartede tumorer opstod i forhudskirtlen hos hannerne og i klitoriskirtlen hos hunnerne hos begge arter, og hos rotter i skjoldbruskkirtlen hos hanner og i leveren, urinblæren, lymfeknuder og i underhuden hos hunner.

Størstedelen af tumorerne opstod ved den højeste dosis af abacavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Tumorer i forhudskirtlen opstod dog ved en dosis på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponering, hvor der ikke var nogen effekt hos mus og rotter, svarede til 3 og 7 gange den systemiske eksponering hos mennesker under behandling. Selvom den kliniske relevans af disse fund ikke kendes, tyder disse data på, at potentiel karcinogen risiko hos mennesker opvejes af den kliniske fordel.

Toksicitet ved gentagen dosering

Effekten af daglig behandling med høje doser af dolutegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (op til 26 uger) og hos aber (op til 38 uger). Den primære effekt af dolutegravir var gastrointestinal intolerance eller irritation hos rotter og aber ved doser, der medfører systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 38 og 1,5 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg baseret på AUC. Da gastrointestinal (GI) intolerance anses for at skyldes lokal administration af det aktive stof, er måleenhederne mg/kg eller mg/m² hensigtsmæssige i forbindelse med beskrivelse af sikkerhed for denne toksicitet. GI intolerance hos aber forekom ved 30 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/kg (baseret på et menneske på 50 kg) og ved 11 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/m² for en total daglig klinisk dosis på 50 mg.

I toksikologiske studier blev det påvist, at abacavir øgede leverens vægt hos rotter og aber. Den kliniske relevans af dette kendes ikke. Fra kliniske studier er der ingen tegn på, at abacavir skulle være hepatotoksisk. Desuden er der ikke hos mennesker observeret autoinduktion af metabolismen af abacavir eller induktion af metabolismen af andre stoffer, som metaboliseres i leveren.

Let myokardiel degeneration i hjertet hos mus og rotter blev observeret efter administration af abacavir i 2 år. Den systemiske eksponering svarede til 7 til 21 gange den forventede systemiske eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af dette fund er ikke fastlagt.

Reproduktionstoksicitet

I reproduktionstoksicitetsstudier i dyr blev det vist, at dolutegravir, lamivudin og abacavir passerer placenta.

Oral administration af dolutegravir til drægtige rotter i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-17 i drægtighedsperioden udløste ikke maternal toksicitet, udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (50 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg, når det blev administreret i kombination med abacavir og lamivudin, baseret på AUC).

Oral administration af dolutegravir til drægtige kaniner i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-18 i drægtighedsperioden udløste ikke udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (0,74 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg, når det blev administreret i kombination med abacavir og lamivudin, baseret på AUC). Hos kaniner blev der observeret maternal toksicitet (nedsat fødeindtagelse, sparsom/ingen fæces/urin, hæmmet vægtøgning) ved 1.000 mg/kg (0,74 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg, når det blev administreret i kombination med abacavir og lamivudin, baseret på AUC).

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men der var indikationer på et øget antal tilfælde af tidlig embryonal død hos kaniner efter en relativt lav systemisk eksponering, sammenlignelig med den der opnås hos mennesker. En lignende effekt blev ikke set hos rotter, selv ved meget høj systemisk eksponering.

Det blev påvist, at abacavir medførte embryonal og føtal toksicitet hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse fund omfattede nedsat fostervægt, føtale ødemer og et øget antal skeletale variationer/misdannelser, tidlige intrauterine dødsfald og dødfødsler. Der kan ikke drages nogen konklusion med hensyn til det teratogene potentiale af abacavir som følge af denne embryo-føtal toksicitet.

Fertilitetsstudier hos rotter har vist, at dolutegravir, abacavir og lamivudin ikke har nogen virkning på fertiliteten hos hanner eller hunner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Acesulfamkalium

Crospovidon

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose (cellulose, mikrokrystallinsk; silica, kolloid vandfri)

Natriumstivelsesglycolat

Natriumstearyl fumarat

Jordbær-/flødesmag

Sucralose

Tabletovertræk

Gul jernoxid (E172)

Macrogol

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret

Talcum

Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet. Slug ikke tørremidlet.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtige, hvide HDPE (højdensitetspolyethylen)-beholdere lukket med børnesikret lukke af polypropylen med en polyethylenbelagt induktionsforsegling.

Hver beholder indeholder 90 dispergible tabletter og et tørremiddel.

I pakningen medfølger et doseringsbæger af plast med gradueringsmarkeringer i 5 ml intervaller, mellem 15 ml og 40 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den dispergible tablet skal dispergeres i drikkevand. Tabletten eller tabletterne skal dispergeres fuldstændigt i 20 ml drikkevand (hvis der anvendes 4, 5 eller 6 tabletter) eller 15 ml drikkevand (hvis der anvendes 3 tabletter) i det medfølgende doseringsbæger, inden de(n) synkes, og skal gives inden for 30 minutter efter klargøring (se pkt. 4.2 og den trinvis brugsvejledning).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/940/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. september 2014
Dato for seneste fornyelse: 20. juni 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Filmovertukne tabletter:

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

Eller

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

Dispergible tabletter:

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE (KUN ENKELTPAKNINGER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
dolutegravir/abacavir/lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder
50 mg dolutegravir (som natrium),
600 mg abacavir (som sulfat),
300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Afriv vedlagte patientkort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden.

ADVARSEL

Kontakt STRAKS lægen i tilfælde af symptomer, der tyder på overfølsomhedsreaktioner.

Tryk her (med patientkort vedhæftet)

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/940/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE (KUN MULTIPAKNINGER – MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
dolutegravir/abacavir/lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder
50 mg dolutegravir (som natrium),
600 mg abacavir (som sulfat),
300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 90 (3 pakninger med 30 stk.) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL! Kontakt STRAKS lægen i tilfælde af symptomer, der tyder på
overfølsomhedsreaktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke
tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/940/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INTERMEDIÆRE EMBALLAGE
INTERMEDIÆR ÆSKE (UDEN BLÅ BOKS – DEL AF MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
dolutegravir/abacavir/lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder:
50 mg dolutegravir (som natrium),
600 mg abacavir (som sulfat),
300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Afriv vedlagte patientkort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden.

ADVARSEL!

Kontakt STRAKS lægen i tilfælde af symptomer, der tyder på overfølsomhedsreaktioner.

Tryk her (med patientkort vedhæftet)

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/940/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder
50 mg dolutegravir (som natrium),
600 mg abacavir (som sulfat),
300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE 5 mg/60 mg/30 mg dispergible tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergible tabletter
dolutegravir/abacavir/lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dispergibel tablet indeholder 5 mg dolutegravir (som natrium), 60 mg abacavir (som sulfat), 30 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispergibel tablet
90 dispergible tabletter

Denne pakning indeholder et doseringsbæger.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Afriv vedlagte patientkort; det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden.

ADVARSEL

Kontakt STRAKS lægen i tilfælde af symptomer, der tyder på overfølsomhedsreaktioner.

Tryk her (med patientkort vedhæftet)

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet. Slug ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/940/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER 5 mg/60 mg/30 mg dispergible tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergible tabletter
dolutegravir/abacavir/lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dispergibel tablet indeholder 5 mg dolutegravir (som natrium), 60 mg abacavir (som sulfat), 30 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispergibel tablet
90 dispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Hold beholderen tæt tillukket.
Fjern ikke tørremidlet.
Slug ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/940/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

TRIUMEQ-TABLETTER OG DISPERGIBLE TABLETTER PATIENTKORT

SIDE 1

VIGTIGT – PATIENTKORT Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudin)-tabletter og dispergible tabletter Hav altid dette kort med dig
--

Da Triumeq indeholder abacavir, kan nogle patienter, der tager Triumeq, udvikle en overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion). Denne reaktion **kan være livstruende**, hvis behandling med Triumeq fortsættes. **KONTAKT LÆGEN OMGÅENDE for at få at vide, om du skal stoppe med at tage Triumeq, hvis:**

- 1) **du får udslæt, ELLER**
- 2) **du får et eller flere symptomer fra mindst TO af følgende grupper**
 - feber
 - åndenød, ondt i halsen eller hoste
 - kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
 - udtalt træthed, smerter eller en generel følelse af at være syg.

Hvis du er stoppet med Triumeq på grund af en sådan reaktion, **MÅ DU ALDRIG TAGE** Triumeq eller andre lægemidler indeholdende abacavir igen, da du **inden for få timer** kan risikere et livstruende fald i blodtrykket eller død.

(se bagsiden)

SIDE 2

Du skal straks kontakte lægen, hvis du tror, at du har en overfølsomhedsreaktion over for Triumeq. Skriv oplysningerne om lægen her:

Læge: Tlf.:

Hvis lægen ikke træffes, skal du hurtigst muligt søge anden lægehjælp (f.eks. skadestuen på det nærmeste hospital).

For generel information om Triumeq, kontakt: GlaxoSmithKline Pharma A/S på tlf.: +45 36 35 91 00.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter dolutegravir/abacavir/lamivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Triumeq
3. Sådan skal du tage Triumeq
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Triumeq er et lægemiddel, der indeholder tre aktive stoffer, til behandling af hiv-infektion: abacavir, lamivudin og dolutegravir. Abacavir og lamivudin tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)*, og dolutegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere (INI'er)*.

Triumeq anvendes til behandling af **hiv (humant immundefektvirus)-infektion** hos voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg.

Før du får ordineret Triumeq, vil lægen foretage en test for at finde ud af, om du har en bestemt type gen, der kaldes HLA-B*5701. Triumeq må ikke anvendes til patienter, der har HLA-B*5701-genet. Patienter med dette gen har en høj risiko for at udvikle en alvorlig overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion), hvis de får Triumeq (se 'Overfølsomhedsreaktioner' under punkt 4).

Triumeq helbreder ikke hiv-infektion, men det nedsætter mængden af virus i kroppen og holder den på et lavt niveau. Triumeq øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Behandlingen med Triumeq virker ikke ens på alle. Lægen vil holde øje med, hvor effektiv din behandling er.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Triumeq

Tag ikke Triumeq

- hvis du er **allergisk (overfølsom)** over for dolutegravir, abacavir (eller andre lægemidler, der indeholder abacavir), lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Læs grundigt alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner under punkt 4.

- hvis du tager et lægemiddel, der kaldes **fampridin** (også kendt som dalfampridin; der anvendes til multipel sklerose)

→ Fortæl lægen, hvis du tror, at noget af dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

VIGTIGT – Overfølsomhedsreaktioner

Triumeq indeholder abacavir og dolutegravir. Begge disse aktive stoffer kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion kendt som en overfølsomhedsreaktion. Du bør aldrig tage abacavir eller abacavirholdige produkter igen, hvis du har en overfølsomhedsreaktion: Det kan være livstruende.

Du skal omhyggeligt læse alle oplysninger i afsnittet 'Overfølsomhedsreaktioner' under punkt 4. Der er vedlagt et **patientkort** i pakningen med Triumeq for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhed. **Tag kortet ud, og hav det altid på dig.**

Vær særligt forsigtig med Triumeq

Nogle personer, der tager Triumeq eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på en øget risiko:

- hvis du har en moderat eller alvorlig leversygdom
- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B, må du ikke stoppe med at tage Triumeq uden at tale med lægen først, da det kan få din hepatitis til at blusse op igen)
- hvis du har nyreproblemer.
→ **Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig, før du tager Triumeq.** Det kan være nødvendigt med ekstra undersøgelser, herunder blodprøver, mens du tager dit lægemiddel. Se punkt 4 for at få flere oplysninger.

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir

Selv patienter, der ikke har det gen, som kaldes HLA-B*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion).

→ **Læs grundigt alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

Risiko for hjerte-kar-tilfælde

Det kan ikke udelukkes at abacavir kan øge risikoen for at få et hjerte-kar-tilfælde.

→ **Fortæl lægen**, hvis du har hjerte-kar-problemer, hvis du ryger eller hvis du har andre sygdomme, der kan øge din risiko for at få hjerte-kar-sygdomme, såsom forhøjet blodtryk eller diabetes (sukkersyge). Du må ikke stoppe med at tage Triumeq, medmindre lægen anbefaler dig at gøre det.

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektion, får andre tilstande, der kan være alvorlige. Disse tilstande omfatter:

- symptomer på infektion og betændelse
- ledsmerter, stive led og knogleproblemer.

Det er nødvendigt, at du har kendskab til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Triumeq.

→ **Læs oplysningerne under "Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv" i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

Børn

Dette lægemiddel er ikke til børn, som vejer under 25 kg, da dosis af de individuelle komponenter i dette lægemiddel ikke kan justeres efter deres vægt.

Brug af andre lægemidler sammen med Triumeq

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Tag ikke Triumeq sammen med følgende lægemiddel:

- fampridin (også kendt som dalfampridin), anvendt til **multipel sklerose**.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Triumeq eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Triumeq kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

Fortæl lægen, hvis du tager nogle af de lægemidler, *der står på følgende liste*:

- metformin til behandling af **diabetes** (sukkersyge).
- lægemidler kaldet **antacida (syreneutraliserende lægemidler)** til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand**. **Tag ikke et antacidum**, i 6 timer før du tager Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Triumeq. (*Se også punkt 3*).
- kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium. **Hvis du tager Triumeq sammen med mad**, kan du tage kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium på samme tid som Triumeq. **Hvis du ikke tager Triumeq sammen med mad, må du ikke tage kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium** i 6 timer før du tager Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Triumeq (*se også punkt 3*).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir til behandling af **hiv-infektion**.
- lægemidler (ofte opløsninger), der indeholder sorbitol eller andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- andre lægemidler, der indeholder lamivudin til behandling af **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**.
- cladribin til behandling af **hårceleleukæmi**.
- rifampicin til behandling af tuberkulose (TB) og andre **bakterieinfektioner**.
- trimethoprim/sulfamethoxazol, et antibiotikum til behandling af **bakterieinfektioner**.
- phenytoin og phenobarbital til behandling af **epilepsi**.
- oxcarbazepin og carbamazepin til behandling af **epilepsi** eller **bipolar lidelse** (sindslidelse).
- **prikbladet perikon** (*hypericum perforatum* – *St. Johns urt*), som er et naturpræparat til behandling af **depression**.
- **methadon**, der anvendes som **erstatning for heroin**. Abacavir øger den hastighed, hvormed methadon udskilles fra kroppen. Hvis du tager methadon, vil lægen holde øje med, om du får abstinenser. Det kan være nødvendigt at ændre din dosis af methadon.
- **riociguat**, til behandling af **forhøjet blodtryk i blodkarrene** (lungearterierne), der fører blodet fra hjertet til lungerne. Din læge kan have brug for at reducere din riociguat-dosis, da abacavir kan øge niveauet af riociguat i blodet.

→ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogle af disse lægemidler. Lægen vil beslutte, om din dosis skal ændres, eller om du har brug for flere konsultationer.

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid:

→ **Tal med din læge** om fordele og risici ved at tage Triumeq.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil gennemgå din behandling. Stop ikke med at tage Triumeq uden at konsultere din læge, da det kan skade dig og dit ufødte barn.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstofferne i Triumeq kan overføres til din modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Triumeq kan gøre dig svimmel og give andre bivirkninger, som gør dig mindre agtpågivende.

→ **Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at din agtpågivenhed ikke er påvirket.

Triumeq indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Triumeq

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- **Den sædvanlige dosis er 1 tablet én gang dagligt.**

Synk tabletten med væske. Triumeq kan indtages med eller uden mad.

Brug til børn og unge

Børn og unge, som vejer mindst 25 kg, kan tage den samme dosis som voksne på 1 tablet én gang dagligt.

Hvis et barn vejer under 25 kg, må han eller hun ikke tage Triumeq filmovertrukne tabletter, da dosis af de individuelle komponenter i dette lægemiddel ikke kan justeres efter barnets vægt. Lægen skal ordinere Triumeq dispergible (opløselige) tabletter eller de individuelle komponenter separat til barnet.

Triumeq fås som filmovertrukne og dispergible tabletter. Filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter er ikke det samme. Man må derfor ikke skifte mellem filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter uden først at tale med lægen.

Tag ikke et antacidum, i 6 timer før du tager Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Triumeq. Andre syreneutraliserende lægemidler som ranitidin og omeprazol kan tages på samme tidspunkt som Triumeq.

→ Tal med lægen for at få yderligere råd til, hvordan du skal tage syreneutraliserende lægemidler sammen med Triumeq.

Hvis du tager Triumeq sammen med mad, kan du tage kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium på samme tid som Triumeq. **Hvis du ikke tager Triumeq sammen med mad**, må du ikke tage kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium i 6 timer før du tager Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Triumeq.

→ Tal med lægen for at få yderligere råd til, hvordan du tager kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium sammen med Triumeq.

Hvis du har taget for meget Triumeq

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du har taget mere Triumeq, end lægen har foreskrevet. Tag Triumeqpakningen med, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage Triumeq

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis din næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal du dog springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt herefter behandlingen som før.

→ **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Triumeq

Hvis du er holdt op med at tage Triumeq af en eller anden grund – særligt hvis det er, fordi du mener, at du får bivirkninger, eller fordi du har en anden sygdom:

→ **Tal med lægen, inden du begynder at tage Triumeq igen.** Lægen vil undersøge, om dine symptomer skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være relateret til en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Triumeq eller nogle andre lægemidler, der indeholder abacavir eller dolutegravir.** Det er vigtigt, at du følger lægens råd. Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at tage Triumeq igen, bliver du muligvis bedt om at tage de første doser på et sted, hvor du hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du bliver behandlet mod hiv-infektion, kan det være svært at afgøre, om et symptom er en bivirkning ved Triumeq eller andre lægemidler, som du tager, eller om symptomet skyldes selve hiv-sygdommen. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Abacavir kan forårsage en overfølsomhedsreaktion (en alvorlig allergisk reaktion), især hos personer, der bærer en bestemt type gen, der kaldes HLA-B*5701. Selv patienter, der ikke har HLA-B*5701 genet, kan udvikle **en overfølsomhedsreaktion**, der er beskrevet i denne indlægsseddel i afsnittet med overskriften 'Overfølsomhedsreaktioner'. **Det er meget vigtigt, at du læser og forstår oplysningerne om denne alvorlige reaktion.**

Ud over de bivirkninger ved Triumeq, der er nævnt nedenfor, kan der opstå andre tilstande ved kombinationsbehandling mod hiv.

→ Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under overskriften 'Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere i dette afsnit.

Overfølsomhedsreaktioner

Triumeq indeholder abacavir og dolutegravir. Begge disse aktive stoffer kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion kendt som en overfølsomhedsreaktion.

Disse overfølsomhedsreaktioner er oftere blevet set hos personer, der tager lægemidler, som indeholder abacavir.

Hvem får sådanne reaktioner?

Alle, der tager Triumeq, kan få en overfølsomhedsreaktion, der kan være livstruende, hvis de fortsætter med at tage Triumeq.

Du har større risiko for at få sådan en overfølsomhedsreaktion, hvis du har et gen, som kaldes HLA-B*5701 (men du kan også få en reaktion, selvom du ikke har dette gen). Du skal derfor undersøges for, om du har dette gen, inden lægen ordinerer Triumeq. Hvis du ved, at du har dette gen, skal du fortælle det til lægen.

Hvad er symptomerne?

De almindeligste symptomer er:

feber (høj kropstemperatur) og **udslæt**.

Andre almindelige symptomer:

kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, udtalt træthed.

Øvrige symptomer omfatter:

led- eller muskelsmerter, hævelse af halsen, åndenød, ondt i halsen, hoste, lejlighedsvis hovedpine, øjenbetændelse (konjunktivitis), mundsår, lavt blodtryk, snurren eller følelsesløshed i hænderne eller fødderne.

Hvornår opstår disse reaktioner?

Du kan få en overfølsomhedsreaktion på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Triumeq, men risikoen er størst i de første 6 uger af behandlingen.

Kontakt straks lægen:

- 1 hvis du får udslæt, **ELLER**
- 2 hvis du får symptomer fra mindst to af følgende grupper:
 - feber
 - åndenød, ondt i halsen eller hoste
 - kvalme eller opkastning, diarré eller mavesmerter
 - udtalt træthed, ømhed og smerter eller generel følelse af at være syg

Lægen vil muligvis råde dig til at stoppe med at tage Triumeq.

Hvis du er holdt op med at tage Triumeq

Hvis du er stoppet med at tage Triumeq på grund af en overfølsomhedsreaktion, **må du ALDRIG MERE tage Triumeq eller nogle andre lægemidler, der indeholder abacavir**. Hvis du gør det, kan du inden for få timer få et alvorligt blodtryksfald, der kan medføre død. Du bør heller aldrig igen tage lægemidler, der indeholder dolutegravir.

Hvis du er holdt op med at tage Triumeq af en eller anden grund – særligt hvis det er, fordi du mener, at du får bivirkninger, eller fordi du har en anden sygdom:

Tal med lægen, inden du begynder at tage Triumeq igen. Lægen vil undersøge, om dine bivirkninger skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være forårsaget af en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Triumeq eller nogle andre lægemidler, der indeholder abacavir**. Du kan også få at vide, at du aldrig mere må tage nogle lægemidler, der indeholder dolutegravir. Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

I nogle tilfælde er overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, som genoptog behandlingen med lægemidler, der indeholdt abacavir, men som kun havde haft ét af symptomerne på patientkortet, før de stoppede med at tage lægemidlet.

I meget sjældne tilfælde har patienter, som tidligere er blevet behandlet med lægemidler indeholdende abacavir uden symptomer på overfølsomhed, udviklet overfølsomhedsreaktioner, når de begynder at tage disse lægemidler igen.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at tage Triumeq igen, bliver du muligvis bedt om at tage de første doser på et sted, hvor du hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

Hvis du er overfølsom over for Triumeq, skal du returnere alle dine Triumeqtabletter, så de kan blive destrueret korrekt. Spørg lægen eller apoteket til råd.

Der er vedlagt et **patientkort** i pakningen med Triumeq for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhedsreaktioner. **Tag kortet ud, og hav det altid på dig.**

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**:

- hovedpine
- diarré
- kvalme

- søvnproblemer (*insomni*)
- manglende energi (*træthed*).

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**:

- overfølsomhedsreaktion (se '*Overfølsomhedsreaktioner*' tidligere i dette afsnit)
- appetitløshed
- udslæt
- kløe (*pruritus*)
- opkastning
- mavesmerter
- ubehag i maven
- vægtøgning
- fordøjelsesbesvær
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- svimmelhed
- unormale drømme
- mareridt
- depression (følelse af dyb bedrøvelse eller af at være værdiløs)
- angst
- træthed
- følelse af døsighed
- feber (*høj kropstemperatur*)
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- hårtab
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- svaghed
- generel følelse af utilpashed.

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- øget niveau af leverenzymmer
- stigning i niveauet af enzymer, der produceres i musklerne (*kreatin fosfokinase*).

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**:

- leverbetændelse (*hepatitis*)
- selvmordstanker eller selvmordsadfærd (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- panikanfald.

Ikke almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- nedsat antal af de blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*)
- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*)
- øget niveau af sukker (glucose) i blodet
- øget niveau af triglycerider (en type fedt) i blodet.

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**:

- betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv
- leversvigt (tegn kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene eller usædvanlig mørk urin)

- selvmord (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer).

→ **Fortæl det omgående til lægen**, hvis du oplever psykiske problemer (se også andre psykiske problemer ovenfor).

Sjældne bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- stigning i bilirubin (en test af leverfunktionen)
- øget niveau af et enzym, der kaldes *amylase*.

Meget sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000 personer**:

- følelsesløshed, snurrende fornemmelse i huden (prikken og stikken)
- en følelse af svaghed i arme og ben
- udslæt, der kan danne blærer, og som ligner små målskiver (mørk plet i midten omgivet af et lysere område, omsluttet af en mørk ring) (*erythema multiforme*)
- udbredt udslæt med blæredannelse og hudafskalning, særligt omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens-Johnsons syndrom*) og i alvorlige tilfælde med hudafskalning på mere end 30 % af kroppens overflade (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose).

Meget sjældne bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasia*).

Hyppighed ikke kendt

Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data:

- en tilstand, hvor røde blodlegemer ikke dannes korrekt (*sideroblastisk anæmi*).

Hvis du får bivirkninger

→ **Tal med lægen**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling som f.eks. Triumeq kan forårsage udvikling af andre tilstande under behandlingen af hiv.

Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion eller AIDS har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Sådanne infektioner kan have været 'stille' og ikke opdaget af det svækkede immunforsvar før behandlingens start. Efter start af behandling, bliver immunforsvaret stærkere, og kan angribe infektionerne, hvilket kan give symptomer på infektion og betændelse. Symptomer omfatter som regel **feber**, samt nogle af følgende:

- hovedpine
- mavesmerter
- åndenød.

I sjældne tilfælde kan immunforsvaret, når det bliver stærkere, også angribe raskt kropsvæv (*autoimmune forstyrrelser*). Symptomerne på autoimmune forstyrrelser kan udvikle sig mange måneder efter, at du er startet med at tage lægemidlet til behandling af din hiv-infektion. Symptomerne kan inkludere:

- hjertebanken (hurtig eller uregelmæssig hjerterytme) eller rysten
- hyperaktivitet (voldsom rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænderne og fødderne og efterfølgende bevæger sig ind mod kropstammen.

Hvis du får symptomer på infektion og betændelse, eller hvis du bemærker nogle af de ovennævnte symptomer:

→ **Fortæl det omgående til lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektionen medmindre lægen har foreskrevet det.

Ledsmerter, stive led og knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv-infektion, udvikler en tilstand, der kaldes *osteonekrose*. I denne tilstand dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne tilstand:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager en form for antiinflammatorisk (betændelsesdæmpende) lægemiddel, der kaldes kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunforsvar er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter i leddene (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker nogle af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

Virkning på vægt, blodlipid og blodglukose

Under behandling af hiv kan der ske en stigning i vægt og i niveauer af blodlipider og glukose. Dette er delvist knyttet til genoprettet sundhed og livsstil og undertiden til selve hiv-lægemidlet. Din læge vil teste for disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og tabletbeholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Triumeq indeholder:

- Aktive stoffer: dolutegravir, abacavir og lamivudin. Hver tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 50 mg dolutegravir, 600 mg abacavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon (K29/32), natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat, polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret, titandioxid, macrogol/PEG, talcum, sort jernoxid og rød jernoxid).
- Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Udseende og pakningsstørrelser

Triumeq er lilla, bikonvekse, ovale, filmovertrukne tabletter mærket med "572 Tri" på den ene side. De filmovertrukne tabletter fås i beholdere med 30 tabletter.

Beholderen indeholder et tørremiddel til at beskytte mod fugt. Fjern ikke tørremidlet, når beholderen er åbnet, men lad det blive i beholderen.

Multipakninger med 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 30 filmovertrukne tabletter) findes også.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Eller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergible tabletter dolutegravir/abacavir/lamivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til et barn, som du har ansvar for. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som barnet, du har ansvar for.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis barnet får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Triumeq
3. Sådan skal du tage Triumeq
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Trinvis brugsvejledning

1. Virkning og anvendelse

Triumeq er et lægemiddel, der indeholder tre aktive stoffer, som anvendes til behandling af hiv-infektion: abacavir, lamivudin og dolutegravir. Abacavir og lamivudin tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler (lægemidler til behandling af hiv-infektion), der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)*, og dolutegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere (INI'er)*.

Triumeq anvendes til behandling af **hiv (humant immundefektvirus)-infektion** hos børn, der er mindst 3 måneder gamle og vejer mellem 6 kg og 25 kg.

Før barnet, du har ansvar for, får ordineret Triumeq, vil lægen foretage en test for at finde ud af, om barnet har en bestemt type gen, der kaldes HLA-B*5701. Triumeq må ikke anvendes til patienter, der har HLA-B*5701-genet. Patienter med dette gen har en høj risiko for at udvikle en alvorlig overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion), hvis de får Triumeq (se "Overfølsomhedsreaktioner" under punkt 4).

Triumeq helbreder ikke hiv-infektion, men det nedsætter mængden af virus i kroppen og holder den på et lavt niveau. Triumeq øger også antallet af CD4-celler i blodet. CD4-celler er en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Behandlingen med Triumeq virker ikke ens på alle. Lægen vil holde øje med, hvor effektiv barnets behandling er.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Triumeq

Brug ikke Triumeq

- hvis barnet, du har ansvar for, er **allergisk (overfølsomt)** over for dolutegravir, abacavir (eller andre lægemidler, der indeholder abacavir) eller lamivudin eller et af de øvrige

indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Læs grundigt alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner under punkt 4.

- Hvis barnet, du har ansvar for, tager et lægemiddel, der kaldes **fampridin** (også kendt som dalfampridin og som anvendes til multipel sklerose).
→ Fortæl lægen, hvis du tror, at noget af dette gælder for barnet.

Advarsler og forsigtighedsregler

VIGTIGT – Overfølsomhedsreaktioner

Triumeq indeholder abacavir og dolutegravir. Begge disse aktive stoffer kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion kendt som en overfølsomhedsreaktion. Barnet, du har ansvar for, bør aldrig tage abacavir eller abacavirholdige produkter igen, hvis barnet har en overfølsomhedsreaktion: Det kan være livstruende.

Du skal omhyggeligt læse alle oplysninger i afsnittet "Overfølsomhedsreaktioner" under punkt 4.

Der er vedlagt et **patientkort** i pakningen med Triumeq for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhed. **Tag kortet ud, og hav det altid på dig.**

Vær særligt forsigtig med Triumeq

Nogle personer, der tager Triumeq eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på en øget risiko:

- hvis barnet, du har ansvar for, har moderat eller svær leversygdom
- hvis barnet, du har ansvar for, tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis barnet har hepatitis B-infektion, må I ikke stoppe med Triumeq uden at tale med lægen først, da det kan få barnets hepatitis til at blusse op igen)
- hvis barnet, du har ansvar for, har nyreproblemer
→ **Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for barnet, før barnet bruger Triumeq.** Det kan være nødvendigt med ekstra undersøgelser, herunder blodprøver, mens barnet tager lægemidlet. Se punkt 4 for at få flere oplysninger.

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir

Selv patienter, der ikke har det gen, som kaldes HLA-B*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion).

→ **Læs grundigt alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

Risiko for hjerte-kar-tilfælde

Det kan ikke udelukkes at abacavir kan øge risikoen for at få et hjerte-kar-tilfælde.

→ **Fortæl lægen**, hvis barnet, som du har ansvar for, har hjerte-kar-problemer, hvis barnet ryger eller hvis barnet har andre sygdomme, der kan øge barnets risiko for at få hjerte-kar-sygdomme, såsom forhøjet blodtryk eller diabetes (sukkersyge). Du må ikke stoppe med at give Triumeq, medmindre lægen anbefaler dig at gøre det.

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektion, får andre tilstande, der kan være alvorlige. Disse tilstande omfatter:

- symptomer på infektion og betændelse
- ledsmerter, stive led og knogleproblemer

Det er nødvendigt, at du har kendskab til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du giver Triumeq.

→ **Læs oplysningerne under "Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af**

hiv" i punkt 4 i denne indlægsseddel.

Børn

Triumeq anvendes ikke til børn under 3 måneder, eller som vejer mindre end 6 kg, fordi lavere doser af dette lægemiddel ikke er blevet evalueret til disse grupper.

Børn skal **overholde planlagte lægekonsultationer** (se punkt 3, *Sådan skal du give Triumeq, for yderligere oplysninger*).

Brug af andre lægemidler sammen med Triumeq

Fortæl lægen, hvis barnet, du har ansvar for, tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Triumeq eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Triumeq kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

Fortæl lægen, hvis du tager nogle af de lægemidler, *der står på følgende liste*:

- metformin til behandling af **diabetes** (sukkersyge)
- lægemidler kaldet **antacida** (syreneutraliserende lægemidler) til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand**. **Tag ikke et antacidum** i de 6 timer, før du tager Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Triumeq. (*Se også punkt 3*).
- kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium. **Hvis du tager Triumeq sammen med mad**, kan du tage kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium på samme tid som Triumeq. **Hvis du ikke tager Triumeq sammen med mad, må du ikke tage kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium**, i de 6 timer før du tager Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Triumeq (*se også punkt 3*).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir til behandling af **hiv-infektion**
- lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder sorbitol og andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- andre lægemidler, der indeholder lamivudin til behandling af **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**
- cladribin til behandling af **hårceleleukæmi**
- rifampicin til behandling af tuberkulose (TB) og andre **bakterieinfektioner**
- trimethoprim/sulfamethoxazol, et antibiotikum til behandling af **bakterieinfektioner**
- phenytoin og phenobarbital til behandling af **epilepsi**
- oxcarbazepin og carbamazepin til behandling af **epilepsi** og **bipolar lidelse** (sindslidelse)
- **prikbladet perikon** (*hypericum perforatum*), som er et naturpræparat til behandling af **depression**
- **methadon**, der anvendes som **erstatning for heroin**. Abacavir øger den hastighed, hvormed methadon udskilles fra kroppen. Hvis du tager methadon, vil lægen holde øje med, om du får abstinenser. Det kan være nødvendigt at ændre din dosis af methadon
- **riociguat** til behandling af **forhøjet blodtryk i blodkarrene** (lungearterierne), der transporterer blod fra hjertet til lungerne. Din læge skal muligvis reducere din riociguat-dosis, da abacavir kan øge niveauet af riociguat i blodet.

→ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogle af disse lægemidler. Lægen vil beslutte, om din dosis skal ændres, eller om du har brug for flere konsultationer.

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

→ **Tal med din læge** om fordele og risici ved at tage Triumeq.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil gennemgå din behandling. Stop ikke med at tage Triumeq uden at konsultere lægen, da det kan skade dig og dit ufødte barn.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstofferne i Triumeq kan også overføres til din modermælk. Hvis du ammer eller påtænker at amme, skal du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Triumeq kan gøre dig svimmel og give andre bivirkninger, der gør dig mindre agtpågivende.

→ **Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at din agtpågivenhed ikke er påvirket.

Triumeq indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dispergibel tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du give Triumeq

Giv altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil bestemme den korrekte dosis Triumeq til det barn, du har ansvar for, på baggrund af barnets vægt.

Hvis barnet, du har ansvar for, er mindre end 3 måneder gammelt eller vejer mindre end 6 kg, er Triumeq ikke egnet til barnet, da det ikke vides, om Triumeq er sikkert og effektivt. Lægen skal ordinere de individuelle aktive stoffer separat til barnet.

Triumeq kan gives **med eller uden mad**.

De dispergible tabletter skal opløses i drikkevand. Tabletterne skal være fuldstændigt opløst i det medfølgende doseringsbæger inden indtagelse. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses. Hvis barnet, du har ansvar for, ikke er i stand til at bruge det medfølgende doseringsbæger, skal du muligvis også bruge en oral sprøjte til at give lægemidlet. Tal med din læge for at få et råd.

Børns dosis af Triumeq skal justeres, efterhånden som deres vægt stiger.

→ Det er derfor vigtigt, at børn **overholder de planlagte lægekonsultationer**.

Triumeq fås som filmovertrukne og dispergible tabletter. Filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter er ikke det samme. Du må derfor ikke skifte mellem filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter uden først at tale med lægen.

Giv ikke et antacidum i 6 timer, før du giver Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har givet Triumeq. Andre syreneutraliserende lægemidler, f.eks. ranitidin og omeprazol, kan tages samtidig med Triumeq.

→ Tal med lægen for at få yderligere råd til, hvordan du skal give syreneutraliserende lægemidler sammen med Triumeq.

Hvis du giver Triumeq sammen med mad, kan du give kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium på samme tid som Triumeq. **Hvis du ikke giver Triumeq sammen med mad**, må du ikke give kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium, i de 6 timer før du giver Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har givet Triumeq.

→Tal med lægen for at få yderligere råd til, hvordan du tager kosttilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium, sammen med Triumeq.

Hvis du har givet for meget Triumeq

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du har givet mere Triumeq, end lægen har foreskrevet. Tag Triumeqpakningen med, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at give Triumeq

Hvis du glemmer en dosis, skal du give den så snart, du husker det. Hvis den næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal du dog springe den glemte dosis over og give den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt derefter barnets behandling som før.

→ **Du må ikke give en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du er holdt op med at give Triumeq

Hvis du er holdt op med at give Triumeq til barnet af en eller anden grund – særligt hvis det er, fordi du mener, at barnet får bivirkninger, eller fordi barnet har en anden sygdom:

→**Tal med lægen, inden du begynder at give Triumeq igen.** Lægen vil undersøge, om dit barns symptomer skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være relateret til en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at give Triumeq eller nogle andre lægemidler, der indeholder abacavir eller dolutegravir.** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at give Triumeq igen, bliver du muligvis bedt om at give de første doser på et sted, hvor barnet hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når barnet bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om et symptom er en bivirkning ved Triumeq eller andre lægemidler, som barnet tager, eller om symptomet skyldes selve hiv-sygdommen. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i barnets helbred.**

Abacavir kan forårsage en overfølsomhedsreaktion (en alvorlig allergisk reaktion), især hos personer, der bærer en bestemt type gen, der kaldes HLA-B*5701. Selv patienter, der ikke har HLA-B*5701-genet, kan udvikle **en overfølsomhedsreaktion**, der er beskrevet i denne indlægsseddel i afsnittet med overskriften "Overfølsomhedsreaktioner". **Det er meget vigtigt, at du læser og forstår oplysningerne om denne alvorlige reaktion.**

Ud over de bivirkninger ved Triumeq, der er nævnt nedenfor, kan der opstå andre tilstande ved kombinationsbehandling mod hiv.

→Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under overskriften "Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv" senere i dette afsnit.

Overfølsomhedsreaktioner

Triumeq indeholder abacavir og dolutegravir. Begge disse aktive stoffer kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion kendt som en overfølsomhedsreaktion.

Disse overfølsomhedsreaktioner er oftere blevet set hos personer, der tager lægemidler, som indeholder abacavir.

Hvem får sådanne reaktioner?

Alle, der tager Triumeq, kan få en overfølsomhedsreaktion, der kan være livstruende, hvis de fortsætter med at tage Triumeq.

Barnet har større risiko for at få sådan en overfølsomhedsreaktion, hvis barnet har et gen, som kaldes

HLA-B*5701 (men barnet kan også få en reaktion, selvom han/hun ikke har dette gen). Barnet, som du har ansvar for, skal derfor undersøges for, om han/hun har dette gen, inden lægen ordinerer Triumeq. Hvis du ved, at barnet har dette gen, skal du fortælle det til lægen.

Hvad er symptomerne?

De almindeligste symptomer er:

feber (høj kropstemperatur) og **udslæt**.

Andre almindelige symptomer:

kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, udtalt træthed.

Øvrige symptomer omfatter:

led- eller muskelsmerter, hævelse af halsen, åndenød, ondt i halsen, hoste, lejlighedsvis hovedpine, øjenbetændelse (konjunktivitis), mundsår, lavt blodtryk, snurren eller følelsesløshed i hænderne eller fødderne.

Hvornår opstår disse reaktioner?

Barnet kan få en overfølsomhedsreaktion på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Triumeq, men risikoen er størst i de første 6 uger af behandlingen.

Kontakt straks lægen:

1 hvis barnet får udslæt, ELLER

2 hvis barnet får symptomer fra mindst to af følgende grupper:

- feber
- åndenød, ondt i halsen eller hoste
- kvalme eller opkastning, diarré eller mavesmerter
- udtalt træthed, ømhed og smerter eller generel følelse af at være syg.

Lægen vil muligvis råde dig til at stoppe med at give Triumeq.

Hvis du er holdt op med at give Triumeq

Hvis du er stoppet med at give Triumeq til barnet på grund af en overfølsomhedsreaktion, **må barnet ALDRIG MERE tage Triumeq eller nogle andre lægemidler, der indeholder abacavir**. Hvis barnet gør det, kan barnet inden for få timer få et alvorligt blodtryksfald, der kan medføre død. Barnet bør heller aldrig igen tage lægemidler, der indeholder dolutegravir.

Hvis barnet er holdt op med at tage Triumeq af en eller anden grund – særligt hvis det er, fordi du mener, at barnet får bivirkninger, eller fordi barnet har en anden sygdom:

Tal med lægen, inden du begynder at give Triumeq igen. Lægen vil undersøge, om dit barns symptomer skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være forårsaget af en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at give Triumeq eller nogle andre lægemidler, der indeholder abacavir**. Du kan også få at vide, at du aldrig mere må give nogle lægemidler, der indeholder dolutegravir. Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

I nogle tilfælde er overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, som genoptog behandlingen med lægemidler, der indeholdt abacavir, men som kun havde haft ét af symptomerne på patientkortet, før de stoppede med at tage lægemidlet.

I meget sjældne tilfælde har patienter, som tidligere er blevet behandlet med lægemidler indeholdende abacavir uden symptomer på overfølsomhed, udviklet overfølsomhedsreaktioner, når de begynder at tage disse lægemidler igen.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at give Triumeq igen, bliver du muligvis bedt om at give de

første doser på et sted, hvor barnet hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

Hvis barnet er overfølsomt over for Triumeq, skal du returnere alle de ubrugte Triumeq-tabletter, så de kan blive destrueret korrekt. Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds.

Der er vedlagt et **patientkort** i pakningen med Triumeq for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhedsreaktioner. **Tag kortet ud, og hav det altid på dig.**

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**:

- hovedpine
- diarré
- kvalme
- søvnproblemer (*insomni*)
- manglende energi (*træthed*).

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**:

- overfølsomhedsreaktion (*se "Overfølsomhedsreaktioner" tidligere i dette afsnit*)
- appetitløshed
- udslæt
- kløe (*pruritus*)
- opkastning
- mavesmerter
- ubehag i maven
- vægtøgning
- fordøjelsesbesvær
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- svimmelhed
- unormale drømme
- mareridt
- depression (følelse af dyb bedrøvelse eller af at være værdiløs)
- angst
- træthed
- følelse af døsighed
- feber (*høj kropstemperatur*)
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- hårtab
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- svaghed
- generel følelse af utilpashed.

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- øget niveau af leverenzzymer
- stigning i niveauet af enzymer, der produceres i musklerne (*kreatinfosfokinase*).

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**:

- leverbetændelse (*hepatitis*)
- selvmordstanker eller selvmordsadfærd (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- panikanfald.

Ikke almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- nedsat antal af de blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*)
- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*)
- øget niveau af sukker (glucose) i blodet
- øget niveau af triglycerider (en type fedt) i blodet.

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**:

- betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv
- leversvigt (tegn kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene eller usædvanligt mørk urin)
- selvmord (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer).

→ **Fortæl det omgående til lægen**, hvis du oplever at barnet udvikler psykiske problemer (se også andre psykiske problemer ovenfor).

Sjældne bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- stigning i bilirubin (en test af leverfunktionen)
- øget niveau af et enzym, der kaldes *amylase*.

Meget sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000 personer**:

- følelsesløshed, snurrende fornemmelse i huden (prikken og stikken)
- en følelse af svaghed i arme og ben
- udslæt, der kan danne blærer, og som ligner små målskiver (mørk plet i midten omgivet af et lysere område, omsluttet af en mørk ring) (*erythema multiforme*)
- udbredt udslæt med blæredannelse og hudafskalning, særligt omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens-Johnsons syndrom*) og i alvorlige tilfælde med hudafskalning på mere end 30 % af kroppens overflade (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose).

Meget sjældne bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasia*).

Hyppighed ikke kendt

Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data:

- en tilstand, hvor røde blodlegemer ikke dannes korrekt (*sideroblastisk anæmi*).

Hvis barnet, du har ansvar for, får bivirkninger

→ **Tal med lægen**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling som f.eks. Triumeq kan forårsage udvikling af andre tilstande under behandlingen af hiv.

Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion eller aids har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Sådanne infektioner kan have været "stille" og ikke opdaget af det svækkede immunforsvar før behandlingens start. Efter start af behandling bliver immunforsvaret stærkere og kan angribe infektionerne, hvilket kan give symptomer på infektion og betændelse. Symptomer involverer som regel **feber**, samt nogle af følgende:

- hovedpine
- mavesmerter
- åndenød.

I sjældne tilfælde kan immunforsvaret, når det bliver stærkere, også angribe raskt kropsvæv (*autoimmune forstyrrelser*). Symptomerne på autoimmune forstyrrelser kan udvikle sig mange måneder efter, at barnet er startet med at tage lægemidlet til behandling af dets hiv-infektion.

Symptomerne kan inkludere:

- hjertebanken (hurtig eller uregelmæssigt hjerterytme) eller rysten
- hyperaktivitet (voldsom rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænderne og fødderne og bevæger sig ind mod kropsstammen.

Hvis barnet får symptomer på infektion og betændelse, eller hvis du bemærker nogle af ovennævnte symptomer:

→ **Fortæl det omgående til lægen.** Giv ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har foreskrevet det.

Ledsmerter, stive led og knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv-infektion, udvikler en tilstand, der kaldes *osteonekrose*. I denne tilstand dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Personer kan have større risiko for at få denne tilstand:

- hvis de har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis de også tager en form for antiinflammatorisk (betændelsesdæmpende) lægemiddel, der kaldes kortikosteroider
- hvis de drikker alkohol
- hvis deres immunforsvar er meget svækket
- hvis de er overvægtige.

Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter (især i hofte, knæ eller skulder)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker nogle af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

Virkning på vægt, blodlipid og blodglukose

Under behandling af hiv kan der ske en stigning i vægt og i niveauer af blodlipider og glukose. Dette er delvist knyttet til genoprettet sundhed og livsstil og undertiden til selve hiv-lægemidlet. Din læge vil teste for disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet. Slug ikke tørremidlet.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Triumeq indeholder:

- Aktive stoffer: dolutegravir, abacavir og lamivudin. Hver tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 5 mg dolutegravir, 60 mg abacavir (som sulfat) og 30 mg lamivudin.
- Øvrige indholdsstoffer: acesulfamkalium, crospovidon, mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose (cellulose, mikrokrySTALLinsk; silica, kolloid vandfri), natriumstivelsesglycolat, natriumstearyl fumarat, jordbær-/flødesmag, sucralose, polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret, macrogol, talcum, titandioxid (E171) og gul jernoxid (E172).
- Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dispergibel tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Udseende og pakningsstørrelser

Triumeq dispergible tabletter er gule, bikonvekse, kapselformede tabletter, præget med "SV WTU" på den ene side.

De dispergible tabletter leveres i beholdere indeholdende 90 tabletter.

Beholderen indeholder et tørremiddel for at mindske fugt. Fjern ikke tørremidlet, når beholderen er åbnet, men lad det blive i beholderen.

Pakningen indeholder et doseringsbæger.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIVHIV 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

7. Trinvis brugsvejledning

Læs brugsvejledningen, før du giver en dosis af lægemidlet.

Følg trinene, og anvend drikkevand til at klargøre og give en dosis til et barn.

Vigtig information

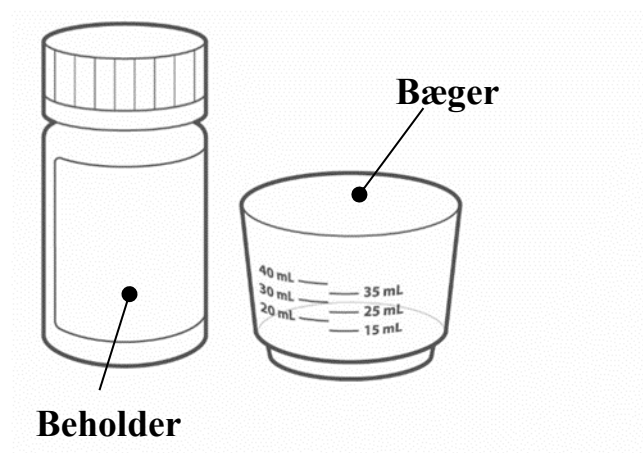
Giv altid lægemidlet nøjagtigt efter sundhedspersonens anvisning. Tal med sundhedspersonen, hvis du er i tvivl.

Tabletterne **må ikke** tygges, deles eller knuses.

Hvis du glemmer at give en dosis af lægemidlet, skal du give den så snart, du husker det. Men hvis din næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt derefter med behandlingen som normalt. Du må ikke give to doser på samme tid eller give mere end lægen har ordineret.

Ring til lægen, hvis dit barn ikke tager eller ikke kan tage den fulde dosis.

Hvis du har givet for meget lægemiddel, skal du straks ringe efter lægehjælp.



Din pakning indeholder:

- En beholder, der indeholder 90 tabletter.
- Doseringsbæger.

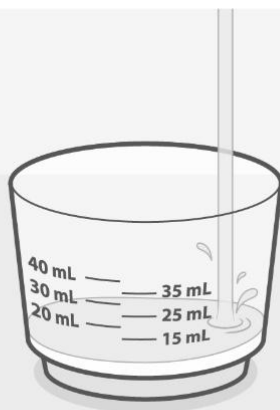
Du har også brug for:

- Rent drikkevand
- Hvis dit barn ikke er i stand til at bruge doseringsbægeret, skal du muligvis også bruge en oral sprøjte til at give lægemidlet. Tal med din læge for at få et råd.

Klargøring

1. Hæld vand op

Vandmængdevejledning	
Antal tabletter	Vandmængde
3	15 ml
4	20 ml
5	
6	

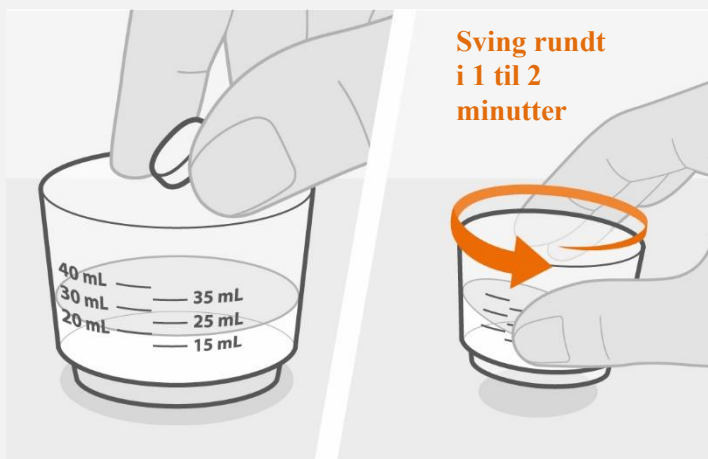


- Hæld rent drikkevand i bægeret. Vejledningen til påkrævet vandmængde ovenfor viser den vandmængde, der er brug for til den ordinerede dosis.

Brug kun drikkevand.

- **Brug ikke** andre drikkevarer eller fødevarer til klargøring af dosen.

2. Klargør medicinen



- Tilsæt det ordinerede antal tablet(ter) til vandet.
- Sving forsigtigt bægeret rundt i 1 til 2 minutter for at opløse tabletten/tabletterne. Lægemidlet bliver uklart. Pas på, at du ikke spilder noget af lægemidlet.
- Kontrollér, at lægemidlet er opløst. Hvis der er klumper fra tabletten, skal du svinge bægeret, indtil de er væk.

Hvis du spilder noget af lægemidlet, skal du tørre det op.
Kassér resten af det klargjorte lægemiddel, og lav en ny dosis.

Du skal give dosen af lægemidlet inden for 30 minutter efter klargøring af dosen. Hvis der er gået mere end 30 minutter, skal du skylle hele dosis ud af bægeret med vand og klargøre en ny dosis lægemiddel.

Sådan gives lægemidlet

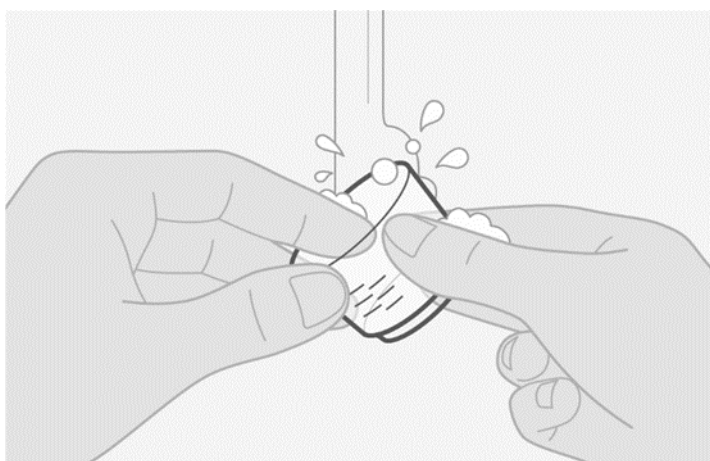
3. Giv lægemidlet



- Sørg for, at barnet står eller sidder op. Giv alt det klargjorte lægemiddel til barnet.
- Fyld yderligere 15 ml drikkevand eller derunder i bægeret, sving det rundt, og giv det hele til barnet.
- **Gentag, hvis der er lægemiddel tilbage for at sikre, at barnet får den fulde dosis.**

Rengøring

4. Rengør doseringstilbehøret



- Vask bægeret med vand.
- Bægeret skal rengøres, før næste dosis klargøres.

Oplysninger om opbevaring

Opbevar tabletterne i beholderen. Hold beholderen tæt tillukket.

Beholderen indeholder en dåse med tørremiddel, som hjælper med til at holde tabletterne tørre. Spis **ikke** tørremidlet. Fjern **ikke** tørremidlet.

Opbevar alle lægemidler utilgængeligt for børn.

Oplysninger om bortskaffelse

Når alle tabletterne i beholderen er taget, eller der ikke længere er brug for dem, skal beholderen og bægeret smides væk. Kassér det ifølge dine lokale retningslinjer for husholdningsaffald.

Du får et nyt bæger i din næste pakning.