

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i punkt 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken 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

Filmovertrukken 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 (hiv)-inficerede voksne og unge over 12 år, som vejer mindst 40 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 til 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 og unge (med en vægt på mindst 40 kg)*

Den anbefalede dosis af Triumeq til voksne og unge er 1 tablet én gang daglig.

Triumeq bør ikke administreres til voksne eller unge, der vejer under 40 kg, da det er en fastdosis-tablet, der ikke kan dosisreduceres.

Triumeq er en fastdosis-tablet og bør ikke ordineres til patienter, der har brug for dosisjusteringer. 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.

#### *Glemte doser*

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Triumeq, bør patienten tage Triumeq 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.

#### *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 < 50 ml/min (se pkt. 5.2).

#### *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 under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der er ingen tilgængelige data.

#### Administration

Oral anvendelse.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for dolutegravir, abacavir eller lamivudin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

Samtidig administration med dofetilid (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Overførsel af hiv

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen for seksuel overførsel væsentligt, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

#### 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.

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 **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 vender symptomerne omgående 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 til 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), kan omfatte symptomer fra luftvejene og fordøjelsessystemet. Vigtigt er det, at sådanne symptomer **kan føre til fejldiagnosticering af overfølsomhed som respiratorisk sygdom (pneumoni, bronkitis, pharyngitis) eller gastroenteritis.** Symptomerne for overfølsomhedsreaktioner forværres ved fortsat behandling og **kan være livstruende.** Symptomerne bedres sædvanligvis ved ophøring 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 er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. 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 betydelige 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 afbrydelse 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 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-/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 postnatalt. 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.

#### Myokardieinfarkt

Observationsstudier har vist en forbindelse mellem myokardieinfarkt og brugen af abacavir. I disse studier omfattede patientgruppen primært patienter, der tidligere havde fået antiretroviral behandling. Data fra kliniske studier viste et begrænset antal tilfælde af myokardieinfarkt, og der kunne ikke afvises en let forøget risiko. Generelt viser tilgængelige data fra kohortestudier og randomiserede studier uoverensstemmelser; således kan der hverken be- eller afkræftes en årsagssammenhæng mellem abacavirbehandling og risiko for myokardieinfarkt. Indtil nu er der ingen kendt biologisk mekanisme, som kan forklare en potentielt forøget risiko. Ved ordinerings af Triumeq bør det så vidt muligt forsøges at minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

#### 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. 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.

## Lægemiddelresistens

Da den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange daglig for patienter, der er resistente over for integrasehæmmere, anbefales brug af Triumeq ikke til patienter, der er resistente over for integrasehæmmere.

## Lægemiddelinteraktioner

Da den anbefalede dolutegravirdosis er 50 mg to gange daglig, når det administreres sammen med etravirin (uden boostede proteasehæmmere), efavirenz, nevirapin, rifampicin, tipranavir/ritonavir, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og perikon, anbefales Triumeq ikke til patienter, der tager disse lægemidler (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 midler (se pkt. 4.5).

Det anbefales at administrere Triumeq 2 timer før eller 6 timer efter indtagelse af calcium- eller jerntilskud (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.

### **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 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-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 den organiske kation transporter (OCT) 2 og multilægemedel og toksin ekstrudering transportere (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 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 optagstransportør 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 eller MATE-1 (f.eks. dofetilid, metformin) (se tabel 1 og pkt. 4.3).

*In vitro* hæmmede dolutegravir de organiske anion renale optagstransportere (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* var abacavir 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" og den observerede maksimumskoncentration som " $C_{max}$ "). Tabellen bør ikke betragtes som værende fuldstændig, men er repræsentativ for de lægemiddelklasser, der er undersøgt.



Tabel 1 Lægemeddelinteraktioner

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<i>Non-nukleosid revers transskriptase-hæmmere</i>		
Etravirin uden boostede proteasehæmmere /dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Etravirin uden boostede proteasehæmmere reducerer plasmakoncentrationen af dolutegravir. Den anbefalede dolutegravirdosis er 50 mg 2 gange daglig ved administration sammen med etravirin uden boostede proteasehæmmere. Triumeq anbefales ikke til patienter, som tager etravirin uden samtidig administration af atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir (se længere nede i tabellen).
Lopinavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Darunavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historiske kontroller) (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Da dosis af dolutegravir er 50 mg to gange daglig, når det administreres samtidigt med efavirenz, anbefales samtidig administration af efavirenz og Triumeq ikke (se pkt. 4.4).

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. Da dosis af dolutegravir er 50 mg to gange daglig, når det administreres samtidigt med nevirapin, anbefales samtidig administration af nevirapin og Triumeq ikke.
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Nukleosid revers transskriptase-hæmmere (NRTI'er)</i>		
Tenofovir  Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔  Interaktion ikke undersøgt.	Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når Triumeq kombineres med nukleosid revers transskriptase-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 <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historiske kontroller) (hæmning af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Atazanavir + ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Tipranavir + ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzym)	Da den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange daglig, når det administreres samtidigt med tipranavir/ritonavir, anbefales samtidig administration af tipranavir/ritonavir og Triumeq ikke.
Fosamprenavir + ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzym)	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.
Nelfinavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Lopinavir + ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Lopinavir + ritonavir/ abacavir	Abacavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir + ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzym)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<b>Andre antivirale midler</b>		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25 % C <sub>max</sub> ↑ 19 % C <sub>τ</sub> ↑ 37 % Telaprevir ↔ (historiske kontroller) (hæmning af CYP3A- enzym)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 8 % Boceprevir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

	(historiske kontroller)	
Daclatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir bevirkede ingen klinisk relevant ændring i dolutegravirs plasmakoncentration. Dolutegravir påvirkede ikke plasmakoncentrationen af daclatasvir. Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<b>Lægemidler mod infektioner</b>		
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 daglig i 5 dage/300 mg enkeltdosis)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  Trimethoprim: AUC ↔  Sulfamethoxazol: AUC ↔  (hæmning af organiske kation transportere)	
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Da dosis af dolutegravir er 50 mg to gange daglig, når det administreres samtidigt med rifampicin, anbefales samtidig administration af rifampicin og Triumeq ikke.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<b>Antikonvulsiva</b>		
Carbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Da den anbefalede dolutegravirdosis er 50 mg to gange daglig ved administration sammen med carbamazepin, anbefales DTG/ABC/3TC FDC ikke til patienter, som tager carbamazepin.
Phenobarbital/dolutegravir Phenytoin/dolutegravir Oxcarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, fald er forventet pga. induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes).	Da den anbefalede dolutegravirdosis er 50 mg to gange daglig ved administration sammen med disse metaboliske inducere, anbefales DTG/ABC/3TC FDC ikke til patienter, som tager disse metaboliske inducere.
<b>Antihistaminer (histamin H<sub>2</sub>-receptorantagonister)</b>		

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.
<b>Cytotoksiske lægemidler</b>		
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).
<b>Opioider</b>		
Methadon/abacavir (40-90 mg én gang daglig i 14 dage/600 mg enkeltdosis, derefter 600 mg to gange daglig i 14 dage)	Abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35 %  Methadon: CL/F ↑ 22 %	Dosisjustering af methadon forventes ikke at være nødvendig for størsteparten af patienterne. Retirering af methadon kan være nødvendig i enkelte tilfælde.
<b>Retinoider</b>		
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.
<b>Andre</b>		
<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:	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

	AUC ↔	
<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 <sub>max</sub> ↓ 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>Antiarytmika</i>		
Dofetilid/dolutegravir	Dofetilid ↑ (Ikke undersøgt, potentiel stigning via hæmning af OCT2-transporter).	Samtidig administration af Triumeq og dofetilid er kontraindiceret på grund af potentiel livstruende toksicitet forårsaget af en høj koncentration af dofetilid (se pkt. 4.3).
<i>Antacida og tilskud</i>		
Antacida indeholdende magnesium/aluminium/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (Kompleks binding til polyvalente ioner).	Antacida indeholdende magnesium/aluminium skal tages tidsforskudt fra administrationen af Triumeq (minimum 2 timer efter eller 6 timer før).
Calciumtilskud/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Kompleks binding til polyvalente ioner).	Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer skal tages tidsforskudt fra administrationen af Triumeq (minimum 2 timer efter eller 6 timer før).
Jerntilskud/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Kompleks binding til polyvalente ioner).	
Multivitaminer/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg én gang daglig:	Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol. Justering af

	<p>Metformin  AUC ↑ 79 %  C<sub>max</sub> ↑ 66 %  Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg to gange daglig:</p> <p>Metformin  AUC ↑ 145 %  C<sub>max</sub> ↑ 111 %</p>	<p>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).</p>
<i>Naturpræparater</i>		
Perikon/dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓  (Ikke undersøgt, fald er forventet pga. induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes).</p>	<p>Da den anbefalede dolutegravirdosis er 50 mg 2 gange daglig ved administration sammen med perikon, anbefales DTG/ABC/3TC FDC ikke.</p>
<i>Orale kontræptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og norgestromin (NGMN)/dolutegravir	<p>Effekt af dolutegravir:  EE ↔  AUC ↑ 3 %  C<sub>max</sub> ↓ 1 %</p> <p>Effekt af dolutegravir:  NGMN ↔  AUC ↓ 2 %  C<sub>max</sub> ↓ 11 %</p>	<p>Dolutegravir havde ingen farmakodynamisk virkning på luteiniseringshormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontræptiva, når de administreres samtidigt med Triumeq.</p>

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Overordnet skal data fra dyrestudier såvel som klinisk erfaring fra gravide medtages i overvejelserne ved beslutning om, hvorvidt antiretrovirale lægemidler skal anvendes i behandlingen af hiv-infektion hos gravide for at nedsætte risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Der er ingen data fra anvendelse af Triumeq til gravide kvinder.

Der er en begrænset mængde data på anvendelse af dolutegravir til gravide kvinder. Effekten af dolutegravir på human graviditet kendes ikke. Der foreligger en moderat mængde data på gravide, der har fået en kombination af de aktive indholdsstoffer abacavir og lamivudin givet som separate lægemidler. Disse data indikerer ingen tegn på malformationer (baseret på mere end 400 graviditeter, hvor der er forekommet eksponering i første trimester). For lamivudin, viste en stor datamængde (mere end 3.000 graviditeter, hvor der er forekommet eksponering i første trimester) ingen tegn på malformationer. En moderat datamængde (mere end 600 graviditeter, hvor der er forekommet eksponering i første trimester) indikerede ingen tegn på malformationer over for abacavir.

I dyrestudier vedrørende reproduktionstoksicitet viste det sig, at dolutegravir passerer placent.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (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.

Triumeq bør kun anvendes under graviditeten, hvis den forventede fordel vejer tungere end den potentielle risiko for fosteret.

Hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B-virus, og som bliver gravide under behandling med et lægemiddel, der indeholder lamivudin, så som Triumeq, bør det vurderes, om der er en risiko for recidiv af hepatitis ved seponering af lamivudin.

#### *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

Det er ukendt, om dolutegravir udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyrestudier viser, at dolutegravir udskilles i mælk. Hos diegivende rotter, som fik en enkelt oral dosis på 50 mg/kg 10 dage post partum, blev der påvist dolutegravir i mælken i koncentrationer, som typisk var højere end i blodet.

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

Baseret på mere end 200 mod/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.

For at undgå overførsel af hiv anbefales det, at hiv-inficerede kvinder under ingen omstændigheder ammer deres børn.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen data om dolutegravirs, abacavirs eller lamivudins virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. I dyrestudier 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**

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 motorkøretøjer og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Der foreligger en begrænset mængde kliniske sikkerhedsdata for Triumeq. De hyppigst rapporterede bivirkninger, der blev anset for muligvis eller sandsynligvis at være relateret til dolutegravir og



abacavir/lamivudin var kvalme (12 %), insomni (7 %), svimmelhed (6 %) og hovedpine 6 % [puljede data fra 679 patienter, der ikke tidligere havde fået antiretroviral behandling, som fik denne kombination i de kliniske fase IIb til IIIb-studier, se pkt. 5.1].

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 en enkelt patient og muligvis 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 og som minimum anses for muligvis at være relateret til 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 ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

De bivirkninger, der blev observeret ved kombinationen af dolutegravir + abacavir/lamivudin i analysen af sammenlagte data fra kliniske fase IIb til IIIb-studier, var generelt i overensstemmelse med bivirkningsprofilerne for de enkelte komponenter dolutegravir, abacavir og lamivudin.

Der var ingen forskel mellem kombinationen og de enkelte komponenter i sværhedsgraden af nogen af de observerede bivirkninger.

Tabel 2 Oversigt 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 <sup>1</sup> , anæmi <sup>1</sup> , trombocytopeni <sup>1</sup>
Meget sjælden:	<i>Pure red cell aplasia</i> <sup>1</sup>
<i>Immunsystemet:</i>	
Almindelig:	Overfølsomhed (se pkt. 4.4)
Ikke almindelig:	Immunrekonstitutionssyndrom (se pkt. 4.4)
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Almindelig:	Anoreksi <sup>1</sup>
Ikke almindelig:	Hypertriglyceridæmi, hyperglykæmi
Meget sjælden:	Laktacidose <sup>1</sup>

<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	
Meget almindelig:	Insomni
Almindelig:	Abnormale drømme, depression, angst, mareridt, søvnforstyrrelser
Ikke almindelig:	Selvordstanker eller selvmordsforsøg (særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen)
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	Hovedpine
Almindelig:	Svimmelhed, dødsighed, svær udmatning <sup>1</sup>
Meget sjælden:	Perifer neuropati <sup>1</sup> , paræstesi <sup>1</sup>
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	
Almindelig:	Hoste <sup>1</sup> , symptomer fra næse <sup>1</sup>
<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 <sup>1</sup>
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Ikke almindelig:	Hepatitis
Sjælden:	Akut leversvigt <sup>1</sup>
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	Udslæt, kløe, hårtab <sup>1</sup>
Meget sjælden:	Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>1</sup> , toksisk epidermal nekrolyse <sup>1</sup>
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig:	Artralgi <sup>1</sup> , muskelforstyrrelser <sup>1</sup> (inklusive myalgi <sup>1</sup> )
Sjælden:	Rhabdomyolyse <sup>1</sup>
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	Træthed
Almindelig:	Asteni, feber <sup>1</sup> , utilpashed <sup>1</sup>
<i>Undersøgelser:</i>	
Almindelig:	Forhøjet niveau af kreatinkinase (CK), forhøjet niveau af ALAT/ASAT
Sjælden:	Forhøjet niveau af amylase <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Denne bivirkning blev ikke identificeret i kliniske fase III-studier for hverken Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudin) eller dolutegravir, men 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.

### 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. Reaktioner uden udslæt og feber er dog forekommet. Andre kendetegnende symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller konstitutionelle symptomer som svær udmatning og utilpashed.

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

Der foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende effekterne af Triumeq hos den pædiatriske population. De individuelle komponenter er blevet undersøgt hos unge (12-17 år).

På baggrund af en begrænset mængde data på enkeltkomponenten dolutegravir anvendt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af unge (12-17 år) sås ingen yderligere bivirkninger 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-naïve 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. Læger og sundhedspersonale 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 giftnetjener/-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'-triphosfater (TP), som er de aktive dele med længere intracellulære halveringstider, hvilket understøtter dosering én gang daglig (se pkt. 5.2). Lamivudin-TP (en cytidin analog) og carbovir-TP (den aktive triphosphatform af abacavir, en guanosin analog) 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 kædetetermination. Abacavir- og lamivudintriphosfater 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 (PMBC'er) samt monocytter/makrofager. Den lægemiddelkoncentration, der var nødvendig for at hæmme viral replikation med 50 % (IC<sub>50</sub> – 50 % hæmmende koncentration), varierede afhængigt af virus og værtscelletype.

Dolutegravirs IC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-værdi 0,2 nM (interval 0,02-2,14). Den gennemsnitlige IC<sub>50</sub>-værdi for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (interval 0,09-0,61).

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

IC<sub>50</sub>-værdierne for abacavir mod gruppe M hiv-1-subtyper (A-G) lå i intervallet 0,002-1,179 µM, mod gruppe O i intervallet 0,022-1,21 µM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,024-0,49 µM. For lamivudin lå IC<sub>50</sub>-værdierne mod hiv-1-undertyper (A-G) i intervallet 0,001-0,170 µM, mod gruppe O i intervallet 0,030- 0,160 µM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,002-0,120 µM 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 (IC<sub>50</sub> < 2,5-gange ændring) og lamivudin (IC<sub>50</sub> < 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-naïve 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 IC<sub>90</sub>-værdi på 0,064 µg/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 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-naïve 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 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 naïve 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. Fortsat 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 undersøgelser 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).

STRIVING-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 én gang daglig 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)

	<b>48 uger</b>	
	<b>50 mg DTG + ABC/3TC én gang daglig N = 414</b>	<b>EFV/TDF/FTC én gang daglig N = 419</b>
<b>Hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	88 %	81 %
<b>Behandlingsforskel*</b>	7,4 % (95 % CI: 2,5 %, 12,3 %)	
<b>Virologisk non-respons†</b>	5 %	6 %
<b>Ingen virologiske data i analysevinduet omkring uge 48</b>	7 %	13 %
<b>Årsager</b>		
Udgik af studiet/fik seponeret forsøgslægemidlet på grund af bivirkning eller dødsfald‡	2 %	10 %

Udgik af studiet/fik seponeret forsøgslægemidlet 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		
<b>Viral belastning i plasma ved <i>baseline</i> (kopier/ml)</b>	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100.000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100.000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b><i>Baseline</i>-CD4+ (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 til < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>Køn</b>		
Mand	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Kvinde	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Race</b>		
Hvid	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andet	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Alder (år)</b>		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
<p>* Justeret for <i>baseline</i>-stratificeringsfaktorer.</p> <p>† 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.</p> <p>‡ 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.</p> <p>§ Omfatter årsager som f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning, flyttede, afveg fra protokollen.</p> <p>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.</p>		

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/mm<sup>3</sup> vs. 208 celler/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). 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 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)

	<b>50 mg DTG én gang daglig + 2 NRTI N = 411</b>	<b>400 mg RAL to gange daglig + 2 NRTI N = 411</b>
<b>Demografi</b>		
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 %
<b>Effektresultater ved uge 48</b>		
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 %
<b>Årsager</b>		
Udgik af studiet/fik seponeret forsøgslægemidlet på grund af bivirkning eller dødsfald‡	2 %	1 %
Udgik af studiet/fik seponeret forsøgslægemidlet af andre årsager§	5 %	6 %
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml for patienter på ABC/3TC	86 %	87 %
<b>Effektresultater ved uge 96</b>		
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 $\geq 50$ 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 én gang dagligt eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/1000 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)

	<b>50 mg DTG én gang daglig + 2 NRTI</b>	<b>DRV + RTV 800 mg + 100 mg én gang daglig +2 NRTI</b>
	<b>N = 242</b>	<b>N = 242</b>
<b>Demografi</b>		
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 %
<b>Effektresultater ved uge 48</b>		
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	90 %	83 %
Behandlingsforskel*	7,1 % (95 % CI: 0,9 %, 13,2 %)	
Virologisk non-respons†	6 %	7 %
<b>Ingen virologiske data i analysevinduet omkring uge 48</b>		
<u>Årsager</u>		
Udgik af studiet/fik seponeret forsøgslægemidlet på grund af bivirkning eller dødsfald‡	1 %	4 %
Udgik af studiet/fik seponeret forsøgslægemidlet 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 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)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Demografi</b>		
Medianalder (år)	37	37
Kvinder	100 %	100 %
Ikke-hvide	54 %	57 %
Hepatitis B og/eller C	6 %	9 %
CDC-klasse C	4 %	4 %
<b>Effektresultater ved uge 48</b>		
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 forsæt 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 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)
--

	<b>ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Aktuel ART N=278 n (%)</b>	<b>Tidlig skift ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Sen skift ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)</b>
<b>Resultat / Tidspunkt</b>	<b>Dag 1 til uge 24</b>	<b>Dag 1 til uge 24</b>	<b>Dag 1 til uge 48</b>	<b>Uge 24 til uge 48</b>
<b>Virologisk succes</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Virologisk non-respons</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Årsager</u>				
Data i vindue ikke under grænse	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Ingen virologiske data</b>	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> exponeret.				

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 ublindet multicenterfase I/II-studie af 48 ugers varighed (P1093/ING112578) blev dolutegravirs farmakokinetiske parametre, sikkerhed, tolerabilitet og effekt vurderet i kombinationsregimer hos hiv-1-inficerede, spædbørn, børn og unge.

Efter 24 uger opnåede 16 af 23 (69 %) unge (fra 12 år til 17 år), som blev behandlet med dolutegravir én gang daglig (35 mg n = 4, 50 mg n = 19) plus OBR, en viral belastning på < 50 kopier/ml. 20 ud af 23 børn og unge (87 %) havde et fald på > 1 log<sub>10</sub> kopier/ml i forhold til *baseline* i hiv-1-RNA eller hiv-1-RNA < 400 kopier/ml i uge 24. 4 personer havde virologisk svigt, hvor ingen af dem var resistente over for INI på tidspunktet for det virologiske svigt.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Triumeq-tabletten har vist sig at være bioækvivalent med enkeltkomponenttablettens indeholdende

dolutegravir og kombinationstabletten indeholdende faste doser af abacavir/lamivudin (ABC/3TC FDC) administreret separat. Dette blev påvist i et 2-vejs overkrydsningsbioækvivalensstudie, hvor en 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). Effekten af et måltid med højt fedtindhold på biotilgængeligheden af Triumeq-tabletten blev vurderet hos en undergruppe af personerne i dette studie (n = 12). Plasma- $C_{max}$  og -AUC af dolutegravir efter administration af Triumeq sammen med et måltid med højt fedtindhold var henholdsvis 37 % og 48 % højere end efter administration af Triumeq ved fastende tilstand. Dette anses ikke for at være klinisk signifikant (se 'Absorption'). Effekten af mad på biotilgængeligheden af abacavir og lamivudin efter administration af Triumeq sammen med et måltid med højt fedtindhold var meget lig den biotilgængelighed af ABC/3TC FDC, der blev observeret før indtagelse af mad. Disse resultater indikerer, at Triumeq kan tages sammen med eller uden mad.

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 én gang daglig 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)  $\mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  og  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Efter en enkelt dosis på 600 mg abacavir er den gennemsnitlige (CV)  $C_{max}$  4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28 %), og den gennemsnitlige (CV)  $AUC_{\infty}$  er 11,95  $\mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$  (21 %). Efter oral administration af gentagne doser af 300 mg lamivudin én gang daglig i 7 dage er den gennemsnitlige (CV)  $C_{max}$  ved steady state 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %), og den gennemsnitlige (CV)  $AUC_{24}$  er 8,87  $\mu\text{g}^*\text{t}/\text{ml}$  (21 %).

Plasma- $C_{max}$  og -AUC af dolutegravir efter administration af Triumeq sammen med et måltid med højt fedtindhold var henholdsvis 37 % og 48 % højere end efter administration af Triumeq 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 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 den 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 behandlingsnaïve 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 IC50-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 IC50 for abacavir, som er 0,08 µg/ml eller 0,26 µM, når der gives 600 mg abacavir to gange daglig. 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-værdierne i plasma ved steady state.

### Biotransformation

Dolutegravir metaboliseres primært ved glucuronidering 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 (IC50 > 50 µM) af enzymerne CYP1A2, 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-enzymet (såsom CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) 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 lægemiddelstoffer, som er substrater for disse enzymer eller transportører.

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

*In vitro* hæmmede eller inducerede lamivudin ikke CYP-enzymet (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 lægemiddelstoffer, der er substrater for disse enzymer eller transportører.

Lamivudin metaboliseres ikke signifikant af CYP-enzymet.

### Elimination

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den angivelige orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/t hos hiv-1-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 daglig er der ingen signifikant akkumulering af abacavir. Elimination af abacavir sker via metabolisme 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 5-7 timer. Hos patienter, der fik 300 mg lamivudin én gang daglig, 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. Undersøgelser 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 < 50 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 log<sub>10</sub> 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, mens halveringstiden af lamivudin i plasma var 5-7 timer, hvilket understøtter dosering af ABC og 3TC én gang daglig.

### Særlige patientpopulationer

### *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 en 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 og 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 ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle mellem personer med svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{Cr} < 30$  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  $< 50$  ml/min.

### Ældre

En farmakokinetisk populationsanalyse af dolutegravir, hvor der blev brugt data på 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 hos 10 ART-erfarne hiv-1-inficerede unge (fra 12 til 17 år) viste, at en dosering på 50 mg dolutegravir én gang daglig resulterede i en eksponering for dolutegravir, der var sammenlignelig med den eksponering, der blev observeret hos voksne, som fik 50 mg dolutegravir én gang daglig.

Der foreligger en begrænset mængde data på unge, som har fået en daglig dosis på 600 mg abacavir og 300 mg lamivudin. De farmakokinetiske parametre kan sammenlignes med dem, der er rapporteret hos voksne.

#### 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 en enkelt dosis 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 Prækliniske 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 gnavere.

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> for en klinisk dosis på 50 mg.

I prækliniske 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 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 7-24 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 placenten.

Oral administration af dolutegravir til drægtige rotter i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-17 i drægtighedsperioden udløste ikke maternel 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 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-føtale 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

Opadry II Purple 85F90057 indeholder:  
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**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
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: 2. september 2014

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **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 den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Eller

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., UL.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polen

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

## **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.



- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre, at alle læger der forventes at udskrive Triumeq, får en sundhedsfaglig informationpakke, der indeholder følgende:

- Produktresumé
- Uddannelsesmateriale omkring ABC-overfølsomhedsreaktion til sundhedsprofessionelle

**Hovedelementer i uddannelsesmateriale** for at øge forståelsen for og opmærksomheden på ABC-overfølsomhedsreaktion og udvide informationen, som allerede er inkluderet i det godkendte EU produktresumé.

### 1. Diagnostisering af abacavir overfølsomhedsreaktion

**De vigtigste symptomer forbundet med ABC-overfølsomhedsreaktion** er feber (~80%), udslæt (~70%), gastrointestinale symptomer (>50%) som f.eks. kvalme, abdominalsmerter, opkastning og diarré, generel utilpashed, træthed og hovedpine (~50%) og andre symptomer (~30%) som f.eks. respiratoriske, slimhinde- og muskuloskeletale symptomer.

**Baseret på ovenstående, skal patienter informeres om omgående at kontakte lægen for at fastlægge, hvorvidt de skal stoppe med at tage abacavir, ved:**

- Forekomst af hududslæt, ELLER
- Udvikling af et eller flere symptomer fra minimum 2 af følgende grupper:
- Feber
- Åndenød, ondt i halsen eller hoste
- Kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
- Ekstrem træthed, smerter eller generel sygdomsfølelse.

### 2. Farmakogenetisk test

HLA-B\*5701 er den eneste identificerede farmakogenetiske markør, der konsekvent er associeret med klinisk diagnostisering af en ABC-overfølsomhedsreaktion. Nogle patienter med en mistænkt overfølsomhedsreaktion overfor ABC har dog muligvis ikke HLA-B\*5701-allelen.

Før initiering af abacavirbehandling, skal læger screene for HLA-B\*5701. HLA-B\*5701-status skal altid dokumenteres og forklares til patienten før behandlingen initieres. Klinisk diagnostisering af mistænkt overfølsomhed overfor ABC er fortsat grundlaget for at tage kliniske beslutninger. HLA-B\*5701-screening for risiko for overfølsomhed overfor ABC må aldrig erstatte relevant klinisk overvågning og behandling af patienter, som får ABC. Hvis ABC-overfølsomhed ikke kan udelukkes på klinisk grundlag, skal ABC seponeres permanent og ikke genstartes, uanset resultatet af HLA-B\*5701-screening. Screening anbefales også før re-initiering af abacavir hos patienter med ukendt HLA-B\*5701-status, som tidligere har tolereret abacavir.

### 3. Håndtering af ABC-overfølsomhedsreaktion

Uanset udfaldet af HLA-B\*5701-status, skal patienter, som diagnosticeres med en overfølsomhedsreaktion, omgående seponere behandlingen med abacavir. Symptomerne kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med ABC, men forekommer normalt indenfor de første 6 uger af behandlingen. Efter påbegyndt overfølsomhed kan forsinket stop i behandlingen med abacavir resultere i en hurtigt indtrædende og livstruende reaktion. Efter seponering af abacavir skal symptomerne behandles i henhold til lokal standardbehandling. Genoptagelse af behandlingen kan resultere i en hurtigere og mere alvorlige reaktion, som kan være

dødelig, og er derfor kontraindiceret.

#### **4. Casestudier på overfølsomhed**

Uddannelses materialet indeholder 3 modelcasestudier for at vise forskellige kliniske scenarier, og hvordan de håndteres.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**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 filmovertrukken 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 oplysningskort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden.

**ADVARSEL**

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

**Tryk her** (med oplysningskort 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  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/940/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

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

triumeq

**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 filmovertrukken 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  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/940/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

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

triumeq

**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 filmovertrukken 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 oplysningskort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden.

**ADVARSEL!**

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

**Tryk her** (med oplysningskort 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  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/940/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

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

triumeq

**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 filmovertrukken 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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## TRIUMEQ-TABLETTER PATIENTOPLYSNINGSKORT

### SIDE 1

**VIGTIGT – PATIENTOPLYSNINGSKORT**  
**Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudin)-tabletter**  
**Hav altid dette kort med dig**

Da Triumeq indeholder abacavir, kan nogle patienter, der tager Triumeq, udvikle en overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion), som **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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**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 medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://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 og børn over 12 år, der vejer mindst 40 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 anden medicin, 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 **dofetilid** (til behandling af hjertesygdomme).  
→ Fortæl lægen, hvis du tror, at noget af ovenstående 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. Dette kan være livstruende hos personer, der fortsætter med at tage produkter, som indeholder abacavir.

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

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

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 din medicin. 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 hjertetilfælde

Muligheden for at abacavir øger risikoen for at få et hjertetilfælde, kan ikke udelukkes.

→ **Fortæl lægen**, hvis du har hjerteproblemer, hvis du ryger eller har sygdomme, der kan øge risikoen for at få en hjertesygdom, f.eks. 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.**

### Beskyt andre mennesker

Hiv-infektion spredes ved seksuel kontakt med en person, der har infektionen, eller ved overførsel af inficeret blod (for eksempel ved at dele injektionsnåle med andre). Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

### **Børn**

Dette lægemiddel er ikke til børn under 12 år. Brugen af Triumeq til børn under 12 år er endnu ikke undersøgt.

### **Brug af anden medicin sammen med Triumeq**

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, inklusive medicin, som ikke er købt på recept, herunder naturlægemidler.

Tag ikke Triumeq sammen med følgende lægemiddel:

- dofetilid (til behandling af **hjertesygdomme**).

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 nogen 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 antacida**, i 6 timer før du tager Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Triumeq. (*Se også punkt 3*).
- calciumtilskud, jerntilskud og multivitaminer. **Tag ikke calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer**, 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 (oftest 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 **hårceleukæmi**.
- 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.

→ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogen 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 lægen** om risici og fordele ved at tage Triumeq.

Hvis du har taget Triumeq under din graviditet kan lægen beslutte at tage jævnlige blodprøver og andre diagnostiske tests for at holde øje med dit barns udvikling. Hos børn, hvis mødre tog NRTI'er under graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv den risiko der var for bivirkninger.

### **Amning**

**Kvinder, der er hiv-positive, må ikke amme deres børn**, da hiv-infektionen kan overføres til barnet gennem mælken. Indholdsstofferne i Triumeq kan også udskilles i små mængder i mælken.

Hvis du ammer eller planlægger at amme:

→ **Tal straks med lægen.**

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

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

## **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 daglig.**

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

### **Brug til børn og unge**

Børn og unge i alderen mellem 12 og 17 år, som vejer mindst 40 kg, kan tage den samme dosis som voksne på 1 tablet én gang daglig.

**Tag ikke et antacida**, 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.

**Tag ikke calcium- eller jerntilskud** i 6 timer før du tager Triumeq, eller i mindst 2 timer efter at du har taget det.

→ Tal med lægen for at få yderligere råd til, hvordan du skal tage calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer 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 bivirkninger skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være relateret til en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Triumeq eller nogen anden medicin, 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**

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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.**

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

I et klinisk studie med patienter, der ikke havde HLA-B\*5701-genet, fik 3 til 4 ud af 100 patienter, der blev behandlet med abacavir, en overfølsomhedsreaktion.

#### **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 (conjunktivitis), 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 nogen anden medicin, 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 nogen anden medicin, der indeholder abacavir**. Du kan også få at vide, at du aldrig mere må tage nogen 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 oplysningskortet, før de stoppede med at tage medicinen.

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 råds.

Der er vedlagt et **oplysningskort** 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
- fordøjelsesbesvær
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- svimmelhed
- unormale drømme
- mareridt
- depression (følelse af dyb bedrøvelse eller af at være værdiløs)
- angst
- træthed
- 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.

### **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).

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).

Sjældne bivirkninger, der kan ses i blodprøver, er:

- 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*).

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 medicin 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 kropsstammen.

**Hvis du får symptomer på infektion** og betændelse, eller hvis du bemærker nogen 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) medicin, 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 nogen af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. 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 efter EXP på pakningen og tabletkompartimentet.

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 på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester 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. Opadry II Purple 85F90057 (indeholdende polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret, titandioxid, macrogol/PEG, talcum, sort jernoxid og rød jernoxid).

### Udseende og pakningsstørrelser

Triumeq er lilla, bikonvekse, ovale, filmovertrukne tabletter mærket med "572 Tr1" 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, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holland

#### Fremstiller

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

Eller

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., 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 sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### Lietuva

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

#### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

#### Danmark

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

#### Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

#### Deutschland

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

#### Nederland

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viihealthcare.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.