

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg dolutegraviiri (naatriumdolutegraviirina), 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Punakaslillad kaksikkumerad õhukese polümeerikattega ovaalsed tabletid (ligikaudu 22 x 11 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „572 Tr1“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Triumeq on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Enne abakaviiri sisaldavate preparaatidega ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil sõltumata rassilisest päritolust määrata HLA-B*5701 alleeli kandlus (vt lõik 4.4). Abakaviiri ei tohi kasutada patsientidel, kes teadaolevalt on alleeli HLA-B*5701 kandjad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib välja kirjutada HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid (kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Triumeq'i soovitatav annus täiskasvanutele ja noorukitele on üks tablett üks kord ööpäevas.

Triumeq'i ei tohi manustada alla 40 kg kehakaaluga täiskasvanutele või noorukitele, kuna fikseeritud annustes toimeaineid sisaldav tablett ei võimalda annuse vähendamist.

Triumeq on fikseeritud annustega tablett ja seda ei tohi määrata patsientidele, kes vajavad annuse kohandamist. Ainult dolutegraviiri, abakaviiri või lamivudiini sisaldavad preparaadid on saadaval juhtudeks, kui on näidustatud ühe toimeaine kasutamise lõpetamine või annuse korrigeerimine. Neil juhtudel peab arst tutvuma nimetatud preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Vahelejäänud annused

Kui patsiendil jääb Triumeq'i annus manustamata, tuleb see sisse võtta niipea kui võimalik, eeldusel et järgmise annuse manustamiseni on aega üle 4 tunni. Kui järgmise annuse manustamiseni on aega alla

4 tunni, peab patsient jätma unustatud annuse võtmata ning jätkama ravimi manustamist tavalise skeemi järgi.

Eakad

Dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on saadud piiratud hulgal andmeid. Puuduvad tõendid selle kohta, et eakad patsiendid vajaksid erinevat annust kui nooremad täiskasvanud patsiendid (vt lõik 5.2). Selle vanuserühma ravimisel on vajalik eriline ettevaatus vanusega seotud muutuste tõttu, nagu neerufunktsiooni langus ja hematoloogiliste näitajate muutused.

Neerukahjustus

Triumeq'i ei soovitata kasutada patsientidel kreatiini kliirensiga < 50 ml/min (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad ja seetõttu soovitatakse Triumeq'i kasutada ainult hädavajadusel. Kerge maksakahjustusega patsiente (Child-Pugh skoor 5...6) tuleb hoolikalt jälgida, sealhulgas kontrollida abakaviiri sisaldust plasmas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Triumeq'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Triumeq'i võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus dolutegraviiri, abakaviiri või lamivudiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

Manustamine koos dofetiliidiga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

HIV ülekanne

Kuigi on tõestatud, et efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhiste.

Ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.8)

Nii abakaviiri kui dolutegraviiriga on seotud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.8), mille ühisteks ilminguteks on näiteks palavik ja/või lööve koos muude sümptomitega, mis viitavad paljude organite haaratusele. Kliiniliselt ei ole võimalik kindlaks teha, kas Triumeq'i kasutamisel tekkinud ülitundlikkusreaktsioon on tingitud abakaviirist või dolutegraviirist. Ülitundlikkusreaktsioone on sagedamini kirjeldatud abakaviiri kasutamisel ning mõned neist on olnud eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga, kui puudub asjakohane ravi. Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on suur patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus. Siiski on abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioone väikese sagedusega esinenud ka patsientidel, kes ei ole selle alleeli kandjad.

Seetõttu tuleb alati kinni pidada järgnevast:

- Enne ravi alustamist tuleb alati kindlaks määrata HLA-B*5701 alleeli staatus.

- Ravi Triumeq'iga ei tohi kunagi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus, ega ilma HLA-B*5701 alleelita patsientidel, kellel tekkis eelneva abakaviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.

- Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb isegi HLA-B*5701 alleeli puudumisel **ravi Triumeq'iga viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib Triumeq-ravi lõpetamine, võib kiiresti tekkida eluohtlik reaktsioon. Jälgida tuleb kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase ja bilirubiinisaldust.

- Pärast Triumeq-ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu ei tohi **Triumeq'i ega ühegi teise abakaviiri või dolutegraviiri sisaldava ravimi kasutamist kunagi uuesti alustada**.

- Abakaviiri sisaldavate preparaatide uuesti kasutusele võtmine pärast kahtlustatud abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni viib sümptomite kohese taastekkeni tundide jooksul. Korduvad sümptomid on tavaliselt raskemad kui esialgsed ning võivad hõlmata eluohtlikku vererõhu langust ja surma.

- Vältimaks abakaviiri ja dolutegraviiri uuesti kasutamist patsientide poolt, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb neid juhendada, et nad viskaksid ära allesjäänud Triumeq'i tabletid.

Ülitundlikkusreaktsioonide kliiniline kirjeldus

Kliinilistes uuringutes on ülitundlikkusreaktsioone kirjeldatud vähem kui 1%-l dolutegraviiriga ravitud patsientidest ja neile olid iseloomulikud lööve, süsteemsed ilmingud ja mõnikord organite funktsiooni häired, kaasa arvatud rasked maksareaktsioonid.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni on põhjalikult iseloomustatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Sümptomid ilmnesid tavaliselt esimese kuue nädala jooksul (aja mediaan sümptomite tekkeni 11 päeva) pärast abakaviiriravi alustamist, **kuigi need reaktsioonid võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul**.

Peaaegu kõikide abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tekib palavik ja/või lööve. Lõigus 4.8 (valitud kõrvaltoimete kirjeldus) on üksikasjalikult kirjeldatud muid nähtusid ja sümptomeid, mida on täheldatud osana abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist, sealhulgas respiratoorsed ja seedetrakti sümptomid. Need sümptomid **võivad viia ülitundlikkusreaktsiooni asemel respiratoorse haiguse (pneumoonia, bronhiit, farüngiit) või gastroenteriidi valediagnoosini**. Selle ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid halvenevad ravi jätkamisel ja **võivad olla eluohtlikud**. Need sümptomid taanduvad tavaliselt abakaviiriravi lõpetamise järgselt.

Harva on patsientidel, kes on ravi abakaviiriga lõpetanud muudel põhjustel kui ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite tõttu, samuti tekkinud eluohtlikud reaktsioonid tundide jooksul pärast abakaviiriravi taasalustamist (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Abakaviiriravi taasalustamine peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kergesti kättesaadav.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksahaigus

Väljendunud maksahaigusega patsientidel ei ole Triumeq'i ohutus ja efektiivsus tõestatud. Triumeq'i ei soovitata kasutada keskmise raskusega kuni raske maksakahjustuse korral (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Olemasoleva maksafunktsiooni häirega, kaasa arvatud kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusvastase kombinatsioonravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid patsiente tuleb jälgida tavapraktika kohaselt. Kui nimetatud patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise ilmingud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsiendid

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad retroviirusvastast kombinatsioonravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusvastast ravi, palun tutvuge ka nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Triumeq sisaldab lamivudiini, mis toimib B-hepatiidi vastu. Abakaviiril ja dolutegraviiril seda toimet ei ole. Lamivudiini monoterapia ei ole üldjuhul piisav B-hepatiidi raviks, sest esineb suur risk B-hepatiidi resistentsuse tekkeks. Kui Triumeq'i kasutatakse patsientidel, kellel esineb samaaegselt B-hepatiidi infektsioon, on üldjuhul vajalik täiendav viirusvastane ravi. Järgida tuleb vastavaid ravijuhiseid.

Kui Triumeq jäetakse ära patsientidel, kellel esineb samaaegselt B-hepatiidi infektsioon, on soovitatav nii maksafunktsiooni näitajate kui HBV replikatsiooni markerite regulaarne kontroll, kuna lamivudiinravi lõpetamise tagajärjel võib tekkida hepatiidi ägenemine.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud esimestel nädalatel või kuudel pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii*-pneumoniaks, PCP). Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Dolutegraviirravi alguses täheldati mõnedel B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomile vastavat maksa biokeemiliste näitajate tõusu. B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel on soovitatav kontrollida maksa biokeemilisi näitajaid. (Vt käesolevas lõigus eespool asuvat „Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsiendid“ ja vt ka lõik 4.8).

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need muutused olid sageli mööduvad. Harva on kirjeldatud hilise algusega närvisüsteemi häireid (hüpertooniam, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega kokku *in utero* ja kellel esinevad teadmata etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta riiklikke soovitusi retroviirusvastase ravi kasutamise kohta rasedatel naistel, et vältida HIV ülekannet lapsele.

Müokardiinfarkt

Vaatlusuuringud on näidanud seost müokardiinfarkti ja abakaviiri kasutamise vahel. Põhiliselt uuriti varem retroviirusvastast ravi saanud patsiente. Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal on müokardiinfarkti

juhtude arv olnud piiratud ning need ei välistanud riski vähest suurenemist. Üldiselt esineb vaatlusuuringutest ja randomiseeritud uuringutest saadud andmetes teatav vastuolulisus, seega ei saa kinnitada ega ümber lükata põhjuslikku seost abakaviirravi ja müokardiinfarkti riski vahel. Seniajani ei ole kindlaks tehtud bioloogilist mehhanismi, mis selgitaks riski võimalikku suurenemist. Triumeq'i määramisel tuleb püüda viia miinimumini kõik mõjutatavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmab kortikosteroidide ja bisfosfonaatide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immunosupressiooni ja kõrgemat kehamassiindeksit), on haigusjuhtudest teatatud kaugelarenenud HIV-infektsiooniga ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada, et liigesvalu, -jäikuse või liikumisraskuste tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et Triumeq või muu retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

Ravimresistentsus

Kuna integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse korral on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole integraasi inhibiitorite suhtes esineva resistentsuse korral Triumeq'i kasutamine soovitatav.

Ravimite koostoimed

Kuna koos etraviriini (ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta), efavirensi, nevirapiini, rifampitsiini, tipranaviiri/ritonaviiri, karbamasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali ja liht-naistepunaga kasutamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole neid ravimeid võtvatel patsientidel Triumeq'i kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Triumeq'i ei tohi manustada koos polüvalentseid katioone sisaldavate antatsiididega. Triumeq'i ei ole soovitatav manustada 2 tundi enne või 6 tundi pärast nende ravimite manustamist (vt lõik 4.5).

Triumeq'i soovitatakse manustada 2 tundi enne või 6 tundi pärast kaltsiumi- või rauapreparaatide manustamist (vt lõik 4.5).

Dolutegraviiri toime suurenes metformiini kontsentratsioon. Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse või lõpetatakse dolutegraviiri samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll (vt lõik 4.5). Metformiin eritub neerude kaudu ja seetõttu on samaaegse dolutegraviirravi ajal tähtis jälgida neerufunktsiooni. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib mõõduka neerukahjustusega patsientidel (IIIa staadium, kreatiniini kliirens [CrCl] 45...59 ml/min) suureneda laktatsidoosi tekkeoht ning soovitatav on ettevaatlik lähenemine. Kindlasti tuleks kaaluda metformiini annuse vähendamist.

Lamivudiini kombineerimine kladribiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Triumeq'i ei tohi manustada koos teiste dolutegraviiri, abakaviiri, lamivudiini või emtritsitabiini sisaldavate ravimitega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Triumeq sisaldab dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini, seetõttu võivad kõikide nende ravimite puhul tuvastatud koostoimed tekkida ka Triumeq'i kasutamisel. Dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini vahel ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid oodata.

Teiste ravimite toime dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini farmakokineetikale

Dolutegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt uridiindifosfaatglükuronosüültransferaas (UGT) 1A1 vahendusel toimuva metabolismi kaudu. Dolutegraviir on ka UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat. Triumeq'i manustamisel koos teiste UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 ja/või P-gp-d indutseerivate ravimitega võib seetõttu väheneda dolutegraviiri plasmakontsentratsioon. Neid ensüüme või transportereid indutseerivad ravimid võivad põhjustada dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni ja seeläbi terapeutilise toime vähenemist (vt tabel 1).

Teatud happesust vähendavate ainete toimel väheneb dolutegraviiri imendumine (vt tabel 1).

Abakaviir metaboliseerub UGT (UGT2B7) ja alkoholdehüdrogenaasi vahendusel; UGT ensüümide indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin ja fenütoiin) või inhibiitoritega (nt valproehape) või alkoholdehüdrogenaasi kaudu elimineeruvate ravimitega koosmanustamisel võib muutuda abakaviiri kontsentratsioon.

Lamivudiin eritub neerude kaudu. Lamivudiini aktiivset renaalset sekretsiooni vahendavad orgaaniline katioontransporter (OCT) 2 ning MATE1 ja MATE-2K (*multidrug and toxin extrusion transporters*). On näidatud, et trimetoprimi (nende ravimitransporterite inhibiitor) toimel suureneb lamivudiini plasmakontsentratsioon, kuid mitte kliiniliselt olulisel määral (vt tabel 1). Dolutegraviir on OCT2 ja MATE1 inhibiitor, kuid ristuva ülesehitusega uuringu põhjal oli lamivudiini kontsentratsioon sarnane manustamisel koos dolutegraviiriga ja ilma , mis näitab, et dolutegraviir ei mõjuta lamivudiini kontsentratsiooni *in vivo*. Lamivudiin on ka maksa tagasihaarde transporteri OCT1 substraat. Kuna maksa kaudu toimuv elimineerimisel on lamivudiini kliirensis vähetähtis roll, ei ole OCT1 inhibeerimisest tingitud ravimite koostoimed suure tõenäosusega kliiniliselt olulised.

Kuigi *in vitro* on abakaviir ja lamivudiin BCRP ja P-gp substraadid, siis teades abakaviiri ja lamivudiini suurt absoluutset biosaadavust (vt lõik 5.2), ei ole nende väljavoolutransporterite inhibiitoritel tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju abakaviiri või lamivudiini kontsentratsioonile.

Dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini toime teiste ravimite farmakokineetikale

In vitro ei indutseerinud dolutegraviir ensüüme CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. *In vivo* ei omanud dolutegraviir toimet CYP3A4 substraadile midasolaamile. *In vivo* ja/või *in vitro* andmete põhjal ei ole oodata dolutegraviiri toimet ühegi peamise ensüümi või transporteri nagu CYP3A4, CYP2C9 ja P-gp substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (täiendavat teavet vt. lõik 5.2).

In vitro inhibeeris dolutegraviir renaalset transportereid OCT2 ja MATE1. *In vivo* täheldati patsientidel kreatiini kliirensi vähenemist 10...14% võrra (sekretsioon sõltub OCT2 ja MATE-1 transpordist). *In vivo* võib dolutegraviiri toimel suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OCT2-st või MATE-1-st (nt dofetiliid, metformiin) (vt tabel 1 ja lõik 4.3).

In vitro inhibeeris dolutegraviir renaalset orgaanilisi anioontransportereid (OAT1 ja OAT3). OAT substraadi tenofoviiri *in vivo* farmakokineetikale avaldatava toime puudumise alusel ei ole OAT1 *in vivo* inhibeerimine tõenäoline. OAT3 inhibeerimist ei ole *in vivo* uuritud. Dolutegraviiri toimel võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OAT3-st.

In vitro oli abakaviir MATE1 inhibiitor; selle kliinilised tagajärjed on teadmata.

In vitro oli lamivudiin OCT1 ja OCT2 inhibiitor; selle kliinilised tagajärjed on teadmata.

Tabelis 1 on toodud tuvastatud ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitteretroviirusvastaste ravimitega.

Koostoimete tabel

Dolutegraviiri, abakaviiri, lamivudiini ja samaaegselt manustatavate ravimite koostoimed on loetletud tabelis 1 (tõus on tähistatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutumatu kui “↔”, kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kui “AUC”, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon kui “C_{max}”). Tabel ei ole kõikehõlmav, vaid esindab uuritud ravimrühmi.

Tabel 1: Ravimite koostoimed

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused koosmanustamiseks
Retroviirusvastased ravimid		
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Etraviriin ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etraviriin ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Etraviriin ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta vähendas dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni. Kuna dolutegraviiri soovitatav annus patsientidele, kes võtavad etraviriini ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta, on 50 mg kaks korda ööpäevas, ei soovitata Triumeq'i kasutada patsientidel, kes võtavad etraviriini ilma atasanaviiri/ritonaviiri, darunaviiri/ritonaviiri või lopinaviiri/ritonaviiri samaaegse manustamiseta (vt tabelis allpool).
Lopinaviir+ritonaviir+etraviriin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinaviir ↔ Ritonaviir ↔ Etraviriin ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Darunaviir+ritonaviir+etraviriin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunaviir ↔ Ritonaviir ↔ Etraviriin ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Efavirens/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirens ↔ (varasemad kontrollandmed) (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Kuna koos efavirensiga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole efavirensi ja Triumeq'i koosmanustamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused koosmanustamiseks
Nevirapiin/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, induktsiooni tõttu on oodata kontsentratsiooni sarnast vähenemist nagu täheldatakse efavirensi puhul)	Ensüüminduktsiooni tõttu võib nevirapiini samaaegne manustamine põhjustada dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist ja seda ei ole uuritud. Nevirapiini toime dolutegraviiri kontsentratsioonile on tõenäoliselt sarnane või väiksem kui efavirensil. Kuna koos nevirapiiniga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole nevirapiini ja Triumeq'i koosmanustamine soovitatav
Rilpiviriin	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpiviriin ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
Tenofoviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofoviir ↔	Kui Triumeq'i kasutatakse kombinatsioonis nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega, ei ole annuse kohandamine vajalik.
Emtritsitabiin, didanosiin, stavudiin, zidovudiin.	Koostoimeid ei ole uuritud.	Triumeq'i ei ole soovitatav kasutada koos emtritsitabiini sisaldavate ravimitega, kuna nii lamivudiin (sisaldub Triumeq'is) kui emtritsitabiin on tsütidiini analoogid (see tähendab rakusiseste koostoimete ohtu (vt lõik 4.4)).
<i>Proteaasi inhibiitorid</i>		
Atasnaviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atasnaviir ↔ (varasemad kontrollandmed) (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Atasnaviir+ritonaviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atasnaviir ↔ Ritonaviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Tipranaviir+ritonaviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranaviir ↔ Ritonaviir ↔	Kuna koos tipranaviiri/ritonaviiriga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole tipranaviiri/ritonaviiri ja Triumeq'i koosmanustamine soovitatav.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused koosmanustamiseks
	(UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	
Fosamprenaviir+ritonaviir/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenaviir ↔ Ritonaviir ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Fosamprenaviiri/ritonaviiri toimel väheneb dolutegraviiri kontsentratsioon, kuid piiratud andmete alusel ei viinud see III faasi uuringutes efektiivsuse vähenemiseni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Nelfinaviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Lopinaviir+ritonaviir/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinaviir ↔ Ritonaviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Lopinaviir+ritonaviir/ abakaviir	Abakaviir AUC ↓ 32%	
Darunaviir+ritonaviir/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunaviir ↔ Ritonaviir ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Muud viirusvastased ained		
Telapreviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37% Telapreviir ↔ (varasemad kontrollandmed) (CYP3A ensüümi inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Botsepreviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Botsepreviir ↔(varasemad kontrollandmed)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Daklatasviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatasviir ↔	Daklatasviiri toimel ei muutunud dolutegraviiri plasmakontsentratsioon kliiniliselt olulisel määral. Dolutegraviir ei muutnud daklatasviiri plasmakontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused koosmanustamiseks
Infektsioonivastased ravimid		
Trimetoprim/ sulfametoksasool /abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud	Triumeq'i annust ei ole vaja muuta, välja arvatud juhul, kui patsiendil on neerukahjustus (vt lõik 4.2).
Trimetoprim/ sulfametoksasool / lamivudiin (160 mg/800 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul/300 mg ühekordse annusena)	Lamivudiin: AUC ↑43% C _{max} ↑7% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksasool: AUC ↔ (orgaanilise katioontransporteri inhibeerimine)	
Antimükobakteriaalsed ravimid		
Rifampitsiin/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓72% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Kuna koos rifampitsiiniga manustamisel on dolutegraviiri annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole rifampitsiini ja Triumeq'i koosmanustamine soovitatav.
Rifabutiin	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Antikonvulsandid		
Karbamasepiin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Kuna koos karbamasepiiniga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole fikseeritud annuses DTG/ABC/3TC kasutamine karbamasepiini võtvatel patsientidel soovitatav.
Fenobarbitaal/dolutegraviir Fenütoiin/dolutegraviir Okskarbasepiin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata langust; oodata on sarnast kontsentratsiooni langust nagu täheldati karbamasepiini puhul)	Kuna metabolismi indutseerivate ravimitega koosmanustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole fikseeritud annuses DTG/ABC/3TC kasutamine neid metabolismi indutseerijaid võtvatel patsientidel soovitatav.
Antihistamiinid (histamiini H₂-retseptorite blokaatorid)		
Ranitidiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Tsimetidiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused koosmanustamiseks
	Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised.	
Tsütotoksilised ravimid		
Kladribiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud Lamivudiin inhibeerib <i>in vitro</i> kladribiini rakusisest fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel	Triumeq'i ja kladribiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Opioidid		
Metadoon/abakaviir (40...90 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul/600 mg ühekordse annusena, seejärel 600 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul)	Abakaviir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadoon: CL/F ↑22%	Enamikel patsientidel ei ole tõenäoliselt vaja metadooni annust kohandada; mõnikord võib olla vajalik metadooni annuse uuesti tiitrimine.
Retinoidid		
Retinoidid (nt isotretinoiin)	Koostoimeid ei ole uuritud Võimalikud koostoimed alkoholdehüdrogenaasi kaudu toimuva eliminatsioonitee tõttu (abakaviir).	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Muud		
<i>Alkohol</i>		
Etanool/dolutedraviir Etanool/lamivudiin Etanool/abakaviir (0,7 g/kg ühekordne annus/600 mg ühekordne annus)	Koostoimeid ei ole uuritud (alkoholdehüdrogenaasi inhibeerimine) Abakaviir: AUC ↑ 41% Etanool: AUC ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Sorbitool</i>		
Sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudiin	Lamivudiini suukaudse lahuse üksikannus 300 mg Lamivudiin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Võimaluse korral vältida sorbitooli või muid osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimite pikaajalist koosmanustamist lamivudiiniga. Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluda HIV-1 viiruskoormuse sagedamat kontrollimist.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused koosmanustamiseks
<i>Antiarütmikumid</i>		
Dofetiliid/dolutegraviir	Dofetiliid ↑ (ei ole uuritud, potentsiaalne tõus OCT2 transporteri inhibeerimise kaudu)	Triumeq'i ja dofetiliidi koosmanustamine on vastunäidustatud dofetiliidi kõrgest kontsentratsioonist põhjustatud võimaliku eluohtliku toksilisuse tõttu (vt lõik 4.3).
<i>Antatsiidid ja toidulisandid</i>		
Magneesiumi/alumiiniumi sisaldavad antatsiidid/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (kompleksi seondumine polüvalentsete ioonidega)	Magneesiumi/ alumiiniumi sisaldavat antatsiidi ja Triumeq'i tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).
Kaltsiumipreparaadid/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (kompleksi seondumine polüvalentsete ioonidega)	Kaltsiumipreparaate, rauapreparaate või multivitamiine ning Triumeq'i tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).
Rauapreparaadid/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (kompleksi seondumine polüvalentsete ioonidega)	
Multivitamiinid/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikosteroidid</i>		
Prednisoloon	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Diabeediravimid</i>		
Metformiin/dolutegraviir	Metformiin ↑ Dolutegraviir ↔ Manustamisel koos dolutegraviiriga 50 mg üks kord ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Manustamisel koos dolutegraviiriga 50 mg kaks korda ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse või lõpetatakse dolutegraviiri samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb dolutegraviiri samaaegsel manustamisel kaaluda metformiini annuse kohandamist, sest metformiini kontsentratsiooni suurenemise tõttu on neil patsientidel suurenenud laktatsidoosi tekkeoht (vt lõik 4.4).
<i>Taimsed preparaadid</i>		
Liht-naistepuna/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide	Kuna koos liht-naistepunaga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas, ei ole fikseeritud annuses

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused koosmanustamiseks
	indutseerimise tõttu on oodata sarnast kontsentratsiooni langust nagu täheldati karbamasepiini puhul)	DTG/ABC/3TC kasutamine soovitav.
<i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>		
Etinüülöstradiol (EE) ja norgestromiin (NGMN)/dolutegraviir	Dolutegraviiri toime: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Dolutegraviiri toime: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegraviiril ei olnud farmakodünaamilist toimet luteiniseerivale hormoonile (LH), folliikuleid stimuleerivale hormoonile (FSH) ja progesteroonile. Triumeq'iga koosmanustamisel ei ole vaja kohandada suukaudsete kontratseptiivide annust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusvastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust.

Triumeq'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Dolutegraviiri kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Dolutegraviiri toime rasedusele on teadmata. Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid näitab, et abakaviiri ja lamivudiini kombineeritud kasutamine ei põhjusta vääringuid (enam kui 400 raseda andmed ravimite kasutamise kohta esimesel trimestril). Lamivudiini puhul näitab suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (enam kui 3000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril), et lamivudiin ei põhjusta vääringuid. Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (enam kui 600 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril) näitab, et abakaviir ei põhjusta vääringuid.

Reproduktsoonitoksilisuse loomkatsetes näidati, et dolutegraviir läbib platsentat. Loomkatsed ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Abakaviir ja lamivudiin võivad pärssida rakkudes DNA replikatsiooni ning loomkatsetes on näidatud, et abakaviir on kartsinogeenne (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Triumeq'i tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Patsientide puhul, kellel esineb samaaegselt B-hepatiidi infektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid nagu Triumeq ning seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on näidanud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas dolutegraviir eritub inimese rinnapiima. Loomadelt saadud toksikoloogilised andmed on näidanud dolutegraviiri eritumist piima. Lakteerivate rottidel, kellele manustati ühekordne suukaudne annus 50 mg/kg 10 päeva pärast poegimist, olid dolutegraviiri piimas määratud kontsentratsioonid tüüpiliselt kõrgemad kui veres.

Abakaviir ja tema metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Abakaviir eritub ka inimese rinnapiima.

Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike (< 4% ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see järjest väheneb mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed saavad 24 nädala vanuseks. Puuduvad andmed abakaviiri ja lamivudiini ohutuse kohta manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele.

HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Puuduvad andmed dolutegraviiri, abakaviiri või lamivudiini toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenud dolutegraviiri, abakaviiri või lamivudiini toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb teavitada sellest, et dolutegraviiriga ravi ajal on kirjeldatud pearingluse esinemist. Hinnates patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta tema kliinilist seisundit ja Triumeq'i kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Triumeq'i kohta on kliinilisi ohutusandmeid piiratud hulgal. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed, mis loeti võimalikult või tõenäoliselt seotuks dolutegraviiri või abakaviiri/lamivudiiniga [kombineeritud andmed 679-lt varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsiendilt, kes said seda kombinatsiooni IIB kuni IIIb faasi kliinilistes uuringutes, vt lõik 5.1], olid iiveldus (12%), unetus (7%), pearinglus (6%) ja peavalu (6%).

Paljusid allolevas tabelis loetletud kõrvaltoimeid esineb sageli (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, letargia, lööve) abakaviiriga seotud ülitundlikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb ükskõik millise nimetatud sümptomi ilmnemisel hinnata patsiendi hoolikalt ülitundlikkuse suhtes (vt lõik 4.4). Väga harva on multiformset erüteemi, Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermise nekrolüüsi kirjeldatud juhul, kui abakaviiriga seotud ülitundlikkust ei õnnestunud välistada. Sellistel juhtudel tuleb abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamine püsivalt lõpetada.

Kõige tõsisem kõrvaltoime, mis on võimalikult seotud dolutegraviiri ja abakaviiri/lamivudiini raviga ning mida on täheldatud üksikutel patsientidel, oli ülitundlikkusreaktsioon, mis avaldus lööbe ja raskete maksareaktsioonidena (vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ käesolevas lõigus).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mis hinnati kliinilistest uuringutest saadud ja turuletulekujärgsete andmete põhjal vähemalt võimalikult seotuks Triumeq'i toimeainetega. Esinemissagedused on klassifitseeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Kõrvaltoimed, mida täheldati dolutegraviiri + abakaviiri/lamivudiini kombinatsiooni puhul IIb kuni IIIb faasi kliinilistest uuringutest saadud kombineeritud andmete analüüsi põhjal, olid üldjuhul kooskõlas üksiktoimeainete dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini kõrvaltoimete profiiliga.

Ühegi täheldatud kõrvaltoime raskuse osas ei täheldatud erinevust kombinatsiooni ja üksiktoimeainete vahel.

Tabel 2: Dolutegraviiri + abakaviiri/lamivudiini kombinatsiooniga seotud kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina, mis põhineb IIb kuni IIIb faasi kliinilistest uuringutest või turuletulekujärgselt saadud kombineeritud andmete analüüsil ning dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini kliinilistest uuringutest saadud ja turuletulekujärgsetel andmetel, kui neid kasutati koos teiste retroviirusvastaste ravimitega

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Aeg-ajalt:	neutropeenia ¹ , aneemia ¹ , trombotsütopeenia ¹
Väga harv:	isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia ¹
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Sage	ülitundlikkus (vt lõik 4.4)
Aeg-ajalt:	immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom (vt lõik 4.4)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Sage:	isutus ¹
Aeg-ajalt:	hüpertriglütserideemia, hüperglükeemia
Väga harv:	laktatsidoos ¹
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Väga sage:	unetus
Sage:	ebanormaalsed unenäod, depressioon, ärevus ¹ , hirmuunenäod, unehäired
Aeg-ajalt:	Suitsiidimõtted või –katse (eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus)
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	peavalu
Sage:	pearinglus, unisus, letargia ¹
Väga harv:	perifeerne neuropaatia ¹ , paresteesia ¹
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	
Sage:	kõha ¹ , ninasümptomid ¹
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	iiveldus, kõhulahtisus
Sage:	oksendamine, kõhupuhitus, kõhuvalu, ülakõhuvalu, meteorism, ebamugavustunne kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia
Harv:	pankreatiit ¹
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Aeg-ajalt:	hepatiit ¹

Harv:	äge maksapuudulikkus ¹
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage:	lööve, sügelus, alopeetsia ¹
Väga harv:	multiformne erüteem ¹ , Stevensi-Johnsoni sündroom ¹ , toksiline epidermaalne nekrolüüs ¹
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage:	liigesvalu ¹ , lihassümptomid ¹ (sealhulgas lihasvalu ¹)
Harv:	rabdomüolüüs ¹
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	väsimus
Sage:	asteenia, palavik ¹ , halb enesetunne ¹
<i>Uuringud:</i>	
Sage:	kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine, ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemine
Harv:	amülaasi taseme tõus ¹
¹ Seda kõrvaltoimet ei tuvastatud III faasi kliinilistes uuringutes Triumeq'i (dolutegraviir + abakaviir/lamivudiin) ega dolutegraviiri puhul, kuid seda täheldati dolutegraviiri, abakaviiri või lamivudiini kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt, kui neid kasutati koos teiste retroviirusvastaste ravimitega, või Triumeq'i turuletulekujärgse kasutamise käigus.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid

Nii abakaviiri kui dolutegraviiriga on seotud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks, mida täheldati sagedamini abakaviiri puhul. Kumbagi ravimi puhul täheldatud ülitundlikkusreaktsiooni (kirjeldatud allpool) ühisteks ilminguteks on näiteks palavik ja/või lööve koos muude sümptomitega, mis viitavad paljude organite haaratusele. Aeg nii abakaviiri kui dolutegraviiriga seotud reaktsiooni tekkimiseni oli tüüpiliselt 10...14 päeva, kuigi abakaviiriga seotud reaktsioonid võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul. Kui ülitundlikkusreaktsiooni ei ole võimalik kliiniliselt välistada, tuleb ravi Triumeq'iga viivitamatult lõpetada ning Triumeq'i või teiste abakaviiri või dolutegraviiri sisaldavate ravimite kasutamist ei tohi kunagi uuesti alustada. Täiendav teave patsiendi käsitluse kohta, kui esineb Triumeq'i suhtes tekkinud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, vt lõik 4.4.

Dolutegraviiriga seotud ülitundlikkus

Sümptomitena on tekkinud lööve, süsteemsed ilmingud ja mõnikord organite funktsiooni häired, kaasa arvatud rasked maksareaktsioonid.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkus

Järgnevalt on loetletud selle ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid. Neid on täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Tumedas kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati vähemalt 10%-l ülitundlikkusreaktsiooniga patsientidest.

Peaaegu kõigi ülitundlikkusreaktsioonide puhul esinevad osana sündroomist palavik ja/või lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne), kuid on esinenud ka ilma lööbe või palavikuta reaktsioone. Muude põhisümptomite hulka kuuluvad seedetrakti, hingamisteede või süsteemsed sümptomid, nagu letargia ja halb enesetunne.

Nahk

Lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne)

<i>Seedetrakt</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu , suuõõne haavandid
<i>Hingamisteed</i>	Hingeldus, kõha , kurguvalu, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, hingamispuudulikkus
<i>Muud</i>	Palavik, letargia, halb enesetunne , tursed, lümfisõlmede suurenemine, vererõhu langus, konjunktiviit, anafülaksia
<i>Närvisüsteem/psüühika</i>	Peavalu , paresteesia
<i>Verepilt</i>	Lümfopeenia
<i>Maks/pankreas</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Skeletilihassüsteem</i>	Lihavalu , harva müolüüs, liigesvalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Urotrakt</i>	Kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ning võivad olla eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppeda isegi surmaga.

Abakaviirravi taasalustamine pärast abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni esinemist viib sümptomite kiire taastekkeni tundide jooksul. Korduv ülitundlikkusreaktsioon on tavaliselt raskem kui esialgne ning selle näol võib olla tegemist eluohtliku vererõhu languse ja surmaga. Abakaviirravi taasalustamise järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne abakaviirravi lõpetamist ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi taasalustamist patsientidel, kellel ravi katkestamisele ei eelnenud mingeid ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid (st eelnevalt abakaviiri talunud patsientidel).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-infektsioon või kes on pikka aega saanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Kirjeldatud on ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Laboratoorsete biokeemiliste näitajate muutused

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine tekkis dolutegraviirravi esimese nädala jooksul ja püsis muutumatuna 96 nädala vältel. Uuringus SINGLE oli pärast 96 ravinädalat täheldatud keskmine muutus ravieelse väärtusega võrreldes 12,6 $\mu\text{mol/l}$. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks, sest need ei peegelda glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutust.

Dolutegraviirravi puhul on kirjeldatud ka kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse asümptomaatilist suurenemist, peamiselt seoses kehalise aktiivsusega.

B- või C-hepatiidi koinfektsioon

B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel oli lubatud dolutegraviiri III faasi uuringutega liituda juhul, kui ravieelsed maksa biokeemilised näitajad ei ületanud normivahemiku ülempiiri (ULN) rohkem kui 5-kordselt. Üldiselt oli B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel ohutusprofiil sarnane ilma koinfektsioonita patsientidel täheldatuga, kuigi ASAT ja ALAT kõrvalekallete sagedus oli suurem B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientide alarühmas.

Lapsed

Puuduvad lastelt saadud kliiniliste uuringute andmed Triumeq'i toime kohta. Üksiktoimeaineid on uuritud noorukitel (vanuses 12...17 aastat).

Dolutegraviiri eraldi preparaadi kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega noorukitel (vanuses 12...17 aastat) saadud piiratud andmete põhjal ei esinenud neil täiendavaid kõrvaltoimeid peale nende, mida täheldati täiskasvanud patsientidel.

Abakaviiri ja lamivudiini eraldi preparaate on uuritud eraldi ja kaksikravina osana kombineeritud retroviirusvastasest ravist varem retroviirusvastast ravi saanud ja mittesaanud HIV-infektsiooniga lastel (andmeid abakaviiri ja lamivudiini kasutamise kohta alla kolme kuu vanustel imikutel on piiratud hulgal). Ei ole ilmnenud täiendavaid kõrvaltoimeid peale nende, mida on kirjeldatud täiskasvanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dolutegraviiri, abakaviiri või lamivudiini ägeda üleannustamise järgselt ei ole täheldatud spetsiifilisi sümptomeid peale nende, mis on loetletud kõrvaltoimetenähtetena.

Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või olemasolu korral riikliku mürgistuskeskuse soovist. Triumeq'i üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi koos vajaliku jälgimisega. Kuna lamivudiin on dialüüsiv, võib üleannustamise raviks kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole uuritud. Ei ole teada, kas abakaviir on eemaldatav peritoneaal- või hemodialüüsi teel. Kuna dolutegraviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline selle märkimisväärne eemaldamine dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AR13

Toimemehhanism

Dolutegraviir inhibeerib HIV integraasi, seondudes integraasi aktiivtsentriga ja blokeerides retroviiruse deoksüribonukleiinhappe (DNA) integratsiooni protsessis ahela ülekande etapi, mis on vajalik HIV replikatsioonitsükliks.

Abakaviir ja lamivudiin on selektiivsed HIV-1 ja HIV-2 inhibiitorid. Nii abakaviir kui lamivudiin metaboliseeruvad rakusiseste kinaaside toimele järjekorras vastavateks 5'-trifosfaatideks (TP), aktiivseteks

metaboliitideks, millel on üks kord ööpäevas manustamist toetav pikendatud rakusisene poolväärtusaeg (vt lõik 5.2). Lamivudiin-TP (tsütidiini analoog) ja karboviir-TP (abakaviiri aktiivne trifosfaatvorm, guanosiini analoog) on HIV pöördtranskriptaasi (RT) substraadid ja konkureerivad inhibiitorid. Põhiline viirusvastase toime mehhanism seisneb siiski nende inkorporeerimises monofosfaatidena viiruse DNA ahelasse, mille tulemuseks on ahela katkemine. Abakaviir- ja lamivudiinrifosfaadi afiinsus peremeesraku DNA-polümeraasi suhtes on oluliselt väiksem.

Farmakodünaamilised toimed

Viirusvastane toime in vitro

Dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini puhul on näidatud replikatsiooni inhibeerivat toimet HIV laboritüvedel ja kliinilistel isolaatidel mitmel rakutüübil, sealhulgas transformeerunud T-raku rakuliinidel, monotsüütidest/makrofaagidest lähtuvatel rakuliinidel ning aktiveeritud perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (PBMC) ja monotsüütide/makrofaagide primaarkultuuridel. Ravimikontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni inhibeerimiseks 50% võrra (IC₅₀ – pool maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist), varieerus sõltuvalt viirusest ja peremeesraku tüübist.

Dolutegraviiri IC₅₀ erinevate laboritüvede puhul oli perifeerse vere mononukleaarsete rakke (PBMC) kasutades 0,5 nM ja MT-4 rakke kasutades vahemikus 0,7...2 nM. Sarnaseid IC₅₀ väärtusi täheldati kliiniliste isolaatide puhul ilma olulise erinevuseta alatüüpide vahel; A-, B-, C-, D-, E-, F- ja G-klaadi ning O-grupi 24 HIV-1 isolaadi seas oli keskmine IC₅₀ väärtus 0,2 nM (vahemik 0,02...2,14). 3 HIV-2 isolaadi puhul oli keskmine IC₅₀ 0,18 nM (vahemik 0,09...0,61).

Abakaviiri keskmine IC₅₀ väärtus HIV-1IIB ja HIV-1HXB2 laboritüvede puhul oli vahemikus 1,4...5,8 µM. Lamivudiini IC₅₀ mediaanväärtus või keskmine väärtus HIV-1 laboritüvede korral oli vahemikus 0,007...2,3 µM. Abakaviiri keskmine IC₅₀ HIV-2 (LAV2 ja EHO) laboritüvede korral oli vahemikus 1,57...7,5 µM ja lamivudiini korral vahemikus 0,16...0,51 µM.

Abakaviiri IC₅₀ väärtused HIV-1 M-rühma alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,002...1,179 µM, O-rühma korral vahemikus 0,022...1,21 µM ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,024...0,49 µM. Lamivudiini IC₅₀ väärtused HIV-1 alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,001...0,170 µM, O-rühma korral vahemikus 0,030...0,160 µM ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,002...0,120 µM perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes.

37 ravimata Aafrika ja Aasia patsiendilt isoleeritud HIV-1 tüved (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12 ja alatüüp C või CRF_AC, n=13) olid tundlikud abakaviiri (IC₅₀ kordsed muutused < 2,5) ja lamivudiini (IC₅₀ kordsed muutused < 3,0) suhtes, välja arvatud kaks CRF02_AG isolaati, millel esinesid abakaviiri suhtes kordsed muutused 2,9 ja 3,4. O-rühma isolaadid viirusvastast ravi mittesaanud patsientidelt olid lamivudiini suhtes äärmiselt tundlikud.

Tõestatud on abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni samaväärne viirusvastane toime nii mitte-B alatüübi isolaatide ja HIV-2 isolaatide rakukultuuris kui B-alatüübi isolaatide rakukultuuris.

Viirusvastane toime kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega

In vitro ei täheldatud antagonistlikke toimeid dolutegraviiri ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (uuritud ravimid: stavudiin, abakaviir, efavirens, nevirapiin, lopinaviir, amprenaviir, enfuvirtiid, maravirok, adefoviir ja raltegraviir). Lisaks puudus ribaviriinil väljendunud toime dolutegraviiri aktiivsusele.

Abakaviiri viirusvastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NRTI-d) didanosini, emtritsitabiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri, zaltsitabiini või zidovudiiniga, mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori (NNRTI) nevirapiiniga või proteaasi inhibiitori (PI) amprenaviiriga.

In vitro ei täheldatud antagonistlikke toimeid lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (uuritud ravimid: abakaviir, didanosin, nevirapiin, zaltsitabiin ja zidovudiin).

Inimese seerumi mõju

100% inimese seerumis oli dolutegraviiri aktiivsuse keskmine kordne nihe 75-kordne, mille tulemuseks oli valgu järgi kohandatud IC90 väärtus 0,064 µg/ml. Plasmavalkudega seonduvuse uuringud *in vitro* näitavad, et terapeutiliste kontsentratsioonide puhul on abakaviiri seonduvus inimese plasmavalkudega vähene kuni mõõdukas (~49%). Terapeutilises annusevahemikus on lamivudiinil lineaarne farmakokineetika ning seonduvus plasmavalkudega on vähene (alla 36%).

Resistentsus

Resistentsus in vitro: (dolutedraviir)

In vitro kasutatakse resistentsuse tekke uurimiseks järjestikuse ülekande meetodit. Kui ülekande ajal kasutati 112 päeva jooksul laboritüve HIVIII, ilmusid selekteeritud mutatsioonid aeglaselt asendustega positsioonides S153Y ja F. Need mutatsioonid ei selekteerunud dolutedraviiriga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes. Kasutades tüve NL432, selekteerusid mutatsioonid E92Q (kordne muutus 3) ja G193E (kordne muutus 3). Need mutatsioonid selekteerusid olemasoleva raltegraviir-resistentsusega patsientidel, keda raviti seejärel dolutedraviiriga (liigitatakse dolutedraviiri sekundaarseteks mutatsioonideks).

Edasistes selektsiooni katsetes, kus kasutati B-alatüübi kliinilisi isolaate, täheldati mutatsiooni R263K kõigis viies isolaadis (pärast 20 nädalat ja edasi). C-alatüübi (n=2) ja A/G-alatüübi (n=2) isolaatides selekteerus mutatsioon R263K ühes isolaadis ja G118R kahes isolaadis. Kliinilises programmis kirjeldati R263K olemasolu kahel retroviirusvastast ravi, kuid mitte integraasi inhibiitorit saanud viiruse B- ja C-alatüübiga patsiendil, samas puudus toime dolutedraviiri tundlikkusele *in vitro*. G118R vähendab tundlikkust dolutedraviiri suhtes aktiivtsentrile suunatud mutantides (kordne muutus 10), kuid seda ei leitud III faasi kliinilistes uuringutes dolutedraviiri saanud patsientidel.

Raltegraviiri/elvitegraviiri puhul tekkinud primaarsed mutatsioonid (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ei mõjuta *in vitro* tundlikkust dolutedraviiri suhtes üksikmutatsioonidena. Kui aktiivtsentrile suunatud mutantidega teostatud katsetes lisatakse primaarsetele mutatsioonidele (välja arvatud Q148) integraasi inhibiitoriga (raltegraviiri/elvitegraviiriga) seotud sekundaarsed mutatsioonid, püsib tundlikkus dolutedraviiri suhtes metsikut tüüpi tasemel või selle lähedal. Q148-mutatsiooniga viiruste puhul on suurenevat dolutedraviiri kordset muutust näha sekundaarsete mutatsioonide arvu suurenemise järgi. Q148-mutatsioonide (H/R/K) toime oli kooskõlas ka aktiivtsentrile suunatud mutantidega läbi viidud *in vitro* ülekande katsetes. Tüve NL432 järjestikuse passeerimise puhul, milleks kasutati N155H või E92Q mutatsiooni sisaldavaid aktiivtsentrile suunatud mutante, resistentsuse edasist selektsiooni ei täheldatud (kordne muutus ligikaudu 1 püsis muutumatuna). Ent kui passaaži alustati mutatsiooni Q148H (kordne muutus 1) sisaldavate mutantidega, täheldati mitmesuguseid raltegraviiriga seotud sekundaarseid mutatsioone kordse muutuse järgneva tõusuga väärtusteni >10. Kliiniliselt olulist fenotüübilist *cut-off* väärtust (kordne muutus vs. metsikut tüüpi viirus) ei ole kindlaks tehtud; genotüübiline resistentsus oli parem ravitulemust prognoosiv tegur.

Tundlikkust dolutedraviiri suhtes analüüsiti 705-s raltegraviiriga ravitud patsientidelt saadud raltegraviiri suhtes resistentses isolaadis. 705-st kliinilisest isolaadist 94% puhul on dolutedraviiri kordne muutus <10.

Resistentsus in vivo: (dolutedraviir)

Varem ravi mittesaanud patsientidel, kes said IIb ja III faasi uuringutes dolutedraviiri + 2 nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI-d), ei täheldatud resistentsuse teket integraasi inhibiitorite või NRTI-de suhtes (n=876, järelkontroll 48...96 nädalat).

Patsientidel, kellel eelnev ravi osutus ebaefektiivseks, kuid kes ei olnud saanud integraasi inhibiitorit (uuring SAILING), täheldati integraasis mutatsioone 4 patsiendil 354-st (järelkontroll 48 nädalat), kes said ravi dolutedraviiriga, mida kasutati koos uurija valitud foonraviga. Nendest neljast uuritavast kahel oli ainulaadne R263K integraasi mutatsioon maksimaalse kordse muutusega 1,93, ühel uuritaval oli polümorfne V151V/I mutatsioon maksimaalse kordse muutusega 0,92 ja ühel uuritaval olid olemasolevad integraasi mutatsioonid ning oletatakse, et ta oli saanud integraasi inhibiitorit või nakatunud integraasi inhibiitori suhtes resistentsse viirusega. R263K mutatsioon tekkis samuti *in vitro* (vt eespool).

Resistentsus in vitro ja in vivo: (abakaviir ja lamivudiin)

In vitro ja *in vivo* on selekteerunud abakaviirile resistentsid HIV-1 isolaate, mis on seotud spetsiifiliste genotüübimuutustega RT koodoni piirkonnas (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115F). *In vitro* abakaviiri seleksiooni ajal tekkis esinesena M184V mutatsioon ja põhjustas IC50 umbes kahekordse suurenemise, alla abakaviiri kliinilist *cut-off* väärtust 4,5 (kordne muutus). Ravimikontsentratsioonide jätkuv suurenemine põhjustas topelt-RT-mutantide 65R/184V ja 74V/184V või kolmik-RT-mutantide 74V/115Y/184V seleksiooni. Kaks mutatsiooni tekitasid abakaviiri tundlikkuse 7..8-kordse muutuse ja kolme mutatsiooni kombinatsioon oli vajalik rohkem kui 8-kordse tundlikkuse muutuse saavutamiseks.

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184I või M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (RT) aktiivtsentri lähedal. See variant tekib nii *in vitro* kui HIV-1 infektsiooniga patsientidel lamivudiini sisaldava retroviirusvastase ravi kasutamisel. M184V mutantidel on oluliselt vähenenud tundlikkus lamivudiini suhtes ja langenud viiruse replikatsioonivõime *in vitro*. M184V on seotud abakaviir-resistentsuse ligikaudu 2-kordse suurenemisega, kuid ei põhjusta kliinilist resistentsust abakaviiri suhtes.

Abakaviiri suhtes resistentsel isolaatidel võib olla ka väiksem tundlikkus lamivudiini suhtes. Abakaviiri/lamivudiini kombinatsiooni suhtes on näidatud vähenenud tundlikkust K65R mutatsiooniga ja M184V/I mutatsiooniga või mutatsiooniga viiruste puhul, ning L74V pluss M184V/I mutatsiooniga viiruste puhul.

Ristuv resistentsus dolutegraviiri või abakaviiri või lamivudiini ja teistesse ravimrühmadesse kuuluvate retroviirusvastaste ravimite (nt PI-de või NNRTI-de) vahel ei ole tõenäoline.

Mõju elektrokardiogrammile

Dolutegraviiri annuste puhul, mis ületasid kliiniliselt kasutatavat annust ligikaudu kolmekordselt, ei täheldatud olulist toimet QTc-intervallile. Abakaviiri või lamivudiiniga ei ole sarnaseid uuringuid läbi viidud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Triumeq'i efektiivsus HIV-infektsiooniga varem ravi mittesaanud isikutel põhineb mitmest uuringust saadud andmete analüüsidel. Analüüsid hõlmasid kahte randomiseeritud rahvusvahelist topeltpimedat aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringut SINGLE (ING114467) ja SPRING-2 (ING113086), rahvusvahelist avatud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringut FLAMINGO (ING114915) ning randomiseeritud avatud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuselist samaväärsuse uuringut ARIA (ING117172).

Uuring STRIVING (201147) oli randomiseeritud avatud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuseline ravivahetusega mittehalvemuse uuring viroloogilise supressiooniga isikutel, kellel puudus anamneesis dokumenteeritud resistentsus mis tahes ravimiklassi suhtes.

Uuringus SINGLE said 833 patsienti raviks dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas ja fikseeritud annustes abakaviiri-lamivudiini (DTG + ABC/3TC) või fikseeritud annustes efavirensi-tenofoviiri-emtritsitabiini (EFV/TDF/FTC). Ravielset oli patsientide keskmine vanus 35 aastat, 16% olid naised, 32% mitte valge rassi esindajad, 7%-l esines samaaegselt C-hepatiidi infektsioon ning 4%-l oli CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon, need tunnused olid sarnased ravirühmade vahel. Tabelis 3 on toodud 48. nädala tulemused (sh tulemused põhiliste ravieelsete ühismuutujate järgi).

Tabel 3: Randomiseeritud ravi uuringus SINGLE saavutatud viroloogilised tulemused 48. nädalal (Snapshot algoritm)

	48. nädal	
	DTG 50 mg + ABC/3TC üks kord ööpäevas N=414	EFV/TDF/FTC üks kord ööpäevas N=419
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	88%	81%
Ravierinevus*	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Viroloogilise ravivastuse puudumine†	5%	6%
Viroloogiliste andmete puudumine 48. nädalal	7%	13%
Põhjused		
Katkestas uuringu/uuringuravimi võtmise kõrvaltoime või surma tõttu‡	2%	10%
Katkestas uuringu/uuringuravimi võtmise muudel põhjustel§	5%	3%
Puuduvad andmed sellel perioodil, kuid jätkab uuringus	0	<1%
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ravieelsete ühismuutujate järgi		
Ravieelne viiruse hulk plasmas (koopiat/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/ mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 kuni <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Sugu		
Mees	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Naine	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rass		
Valge	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afroameeriklane/aafriklane	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Päritolu/muu		
Vanus (aastad)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Kohandatud ravieelsete kihistamisfaktorite järgi. † Hõlmab uuritavaid, kes katkestasid enne 48. nädalat toime puudumise või kadumise tõttu ja uuritavaid, kellel on 48. nädalal viiruse hulk ≥50 koopiat. ‡ Hõlmab uuritavaid, kes katkestasid kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel alates 1. uuringupäevast kuni 48. nädala analüüsini, kui selle tõttu puudusid ravieelsete viroloogilised andmed analüüsi ajal. § Hõlmab põhjuseid nagu nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrolli katkemine, kolimine, uuringuplaanist kõrvalekaldumine. Märkused: ABC/3TC = abakaviir 600 mg, lamivudiin 300 mg Kivexa/Epzicom fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsiooni (FDC) kujul EFV/TDF/FTC = efavirens 600 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg, emtritsitabiin 200 mg Atripla FDC kujul.</p>		

Esmase 48. nädala analüüsi põhjal oli viroloogilise supressiooni saavutanud patsientide osakaal suurem dolutegraviiri + ABC/3TC rühmas kui EFV/TDF/FTC rühmas ($p=0,003$); sama ravierinevust täheldati ravieelse HIV RNA taseme järgi ($< \text{või} > 100\,000$ koopiat/ml) määratletud patsientidel. Aja mediaan viiruse supressioonini oli lühem ABC/3TC + DTG rühmas (28 vs. 84 päeva, $p<0,0001$). CD4+ T-rakkude arvu kohandatud keskmine muutus ravieelsega võrreldes oli vastavalt 267 rakku vs. 208 rakku/mm³ ($p<0,001$). Nii aeg viiruse supressioonini kui muutus ravieelsete analüüsidesega võrreldes oli ettemääratud ja kohandatud kordsuse järgi. 96. nädalal oli ravivastuse määr vastavalt 80% ja 72%. Erinevus tulemusnäitaja osas jäi statistiliselt oluliseks ($p=0,006$). Statistiliselt suurem ravivastuse määr DTG+ABC/3TC rühmas oli tingitud suuremast kõrvaltoimete tõttu katkestamise määrast EFV/TDF/FTC rühmas, olenemata viiruse hulga kihist. Üldine ravierinevus 96. nädalal kehtib nii kõrge kui madala ravieelse viiruse hulga patsientide kohta. Uuringu SINGLE avatud faasis püsis 144. nädalal viroloogiline supressioon, mis DTG + ABC/3TC rühmas (71%) oli parem kui EFV/TDF/FTC rühmas (63%); ravierinevus oli 8,3% (2,0, 14,6).

Uuringus SPRING-2 said 822 patsienti raviks kas dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas või raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas (pimeravi), mõlemat koos fikseeritud annustes ABC/3TC (ligikaudu 40%) või TDF/FTC-ga (ligikaudu 60%) avatud ravina. Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte ravieelsetest demograafilistest andmetest ja tulemustest. Dolutegraviir oli samaväärne raltegraviiriga, kaasa arvatud abakaviiri/lamivudiini foonravi saanud patsientide alarühmas.

Tabel 4: Demograafilised andmed ja randomiseeritud raviga saavutatud viroloogilised tulemused uuringus SPRING-2 (*snapshot* algoritm)

	DTG 50 mg üks kord päevas + 2 NRTI N=411	RAL 400mg kaks korda päevas + 2 NRTI N=411
Demograafilised andmed		
Vanuse mediaan (aastad)	37	35
Naissugu	15%	14%
Muu kui valge rass	16%	14%
B- ja/või C-hepatiit	13%	11%
CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon	2%	2%
ABC/3TC foonravi	41%	40%
48. nädala efektiivsuse tulemused		
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	88%	85%
Ravierinevus*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Viroloogilise ravivastuse puudumine†	5%	8%
Viroloogiliste andmete puudumine 48. nädalal	7%	7%
Põhjused		
Katkestas uuringu/uuringuravimi võtmise kõrvaltoime või surma tõttu‡	2%	1%
Katkestas uuringu/uuringuravimi võtmise muudel põhjustel§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ABC/3TC-ravi saanud uuritavatel	86%	87%
96. nädala efektiivsuse tulemused		
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	81%	76%
Ravierinevus*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ABC/3TC-ravi saanutel	74%	76%
* Kohandatud ravieelsete kihistamisfaktorite järgi.		
† Hõlmab uuritavaid, kes katkestasid enne 48. nädalat toime puudumise või kadumise tõttu ja uuritavaid, kellel on 48. nädalal viiruse hulk ≥ 50 koopiat.		
‡ Hõlmab uuritavaid, kes katkestasid kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel alates 1. uuringupäevast kuni 48. nädala analüüsini, kui selle tõttu puudusid raviaegsed viroloogilised andmed analüüsi ajal.		
§ Hõlmab põhjuseid nagu uuringuplaanist kõrvalekaldumine, järelkontrolli katkemine ja nõusoleku		

tagasivõtmine.

Märkused: DTG = dolutegraviir, RAL = raltegraviir.

Uuringus FLAMINGO said 485 patsienti raviks dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas või darunaviiri/ritonaviiri (DRV/r) 800 mg/100 mg üks kord ööpäevas, mõlemat koos ABC/3TC (ligikaudu 33%) või TDF/FTC-ga (ligikaudu 67%) avatud ravina. Tabelis 5 on toodud kokkuvõtte põhilistest demograafilistest andmetest ja tulemustest.

Tabel 5: Demograafilised andmed ja randomiseeritud raviga saavutatud virooloogilised tulemused 48. nädalal uuringus FLAMINGO (*snapshot* algoritm)

	DTG 50 mg üks kord ööpäevas + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg + 100mg üks kord ööpäevas +2 NRTI N=242
Demograafilised andmed		
Vanuse mediaan (aastad)	34	34
Naissugu	13%	17%
Muu kui valge rass	28%	27%
B- ja/või C-hepatiit	11%	8%
CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon	4%	2%
ABC/3TC foonravi	33%	33%
48. nädala efektiivsuse tulemused		
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	90%	83%
Ravierinevus*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Virooloogilise ravivastuse puudumine†	6%	7%
Virooloogiliste andmete puudumine 48. nädalal	4%	10%
<u>Põhjused</u>		
Katkestas uuringu/uuringuravimi võtmise kõrvaltoime või surma tõttu‡	1%	4%
Katkestas uuringu/uuringuravimi võtmise muudel põhjustel§	2%	5%
Puuduvad andmed sellel perioodil, kuid jätkab uuringus	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ABC/3TC-ravi saanud uuritavatel	90%	85%
Aja mediaan viiruse supressioonini**	28 päeva	85 päeva
* Kohandatud ravieelsete kihistamisfaktorite järgi, p=0,025. † Hõlmab uuritavaid, kes katkestasid enne 48. nädalat toime puudumise või kadumise tõttu ja uuritavaid, kellel on 48. nädalal viiruse hulk ≥50 koopiat ‡ Hõlmab uuritavaid, kes katkestasid kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel alates 1. uuringupäevast kuni 48. nädala analüüsini, kui selle tõttu puudusid raviaegsed virooloogilised andmed analüüsi ajal. § Hõlmab põhjuseid nagu nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrolli katkemine, uuringuplaanist kõrvalekaldumine. ** p<0,001. Märkused: DRV+RTV =darunaviir + ritonaviir, DTG = dolutegraviir.		

96. nädalal oli dolutegraviiri rühmas saavutatud virooloogiline supressioon (80%) parem kui DRV/r rühmas (68%) (kohandatud ravierinevus [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]). 96. nädalal oli ravivastuse määr 82% DTG+ABC/3TC ja 75% DRV/r+ABC/3TC puhul.

Randomiseeritud avatud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuselises paralleelsete rühmadega mittehalvemuse uuringus ARIA (ING117172) randomiseeriti 499 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi mittesaanud täiskasvanud naist vahekorras 1:1 saama kas DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg või atasanaviiri 300 mg pluss ritonaviiri 100 mg pluss tenofoviirdisoproksiili/emtritsitabiini 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), mida kõiki manustati üks kord ööpäevas.

Tabel 6: Demograafilised andmed ja randomiseeritud raviga saavutatud virooloogilised tulemused 48. nädalal uuringus ARIA (*snapshot* algoritm)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demograafilised andmed		
Vanuse mediaan (aastad)	37	37
Naissugu	100%	100%
Mittevalge rass	54%	57%
B- ja/või C-hepatiit	6%	9%
CDC klassifikatsiooni järgi C-kategooria infektsioon	4%	4%
48. nädala efektiivsuse tulemused		
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	82%	71%
Ravierinevus	10,5 (3,1...17,8%) [p=0,005].	
Virooloogilise ravivastuse puudumine	6%	14%
<u>Põhjused</u>		
Sellel perioodil saadud tulemused ei olnud madalamad piirväärtusest 50 koopiat/ml	2%	6%
Katkestas efektiivsuse puudumise tõttu	2%	<1%
Katkestas muul põhjusel, samal ajal kui tulemused ei olnud madalamad piirväärtusest	3%	7%
Virooloogiliste andmete puudumine	12%	15%
Katkestas AE või surma tõttu	4%	7%
Katkestas muudel põhjustel	6%	6%
Puuduvad andmed sellel perioodil, kuid jätkab uuringus	2%	2%

AE = kõrvaltoime.

HIV-1 – inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viirus

DTG/ABC/3TC FDC - abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini fikseeritud annuste kombinatsioon

ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atasanaviiri pluss ritonaviiri pluss tenofoviirdisoproksiili/emtritsitabiini fikseeritud annuste kombinatsioon

STRIIVING (201147) on 48-nädalane randomiseeritud avatud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuseline mittehalvemuse uuring patsientidel, kellel ei olnud ükski eelnev ravi ebaõnnestunud ja puudusid tõendid resistentsuse kohta ükskõik millise ravimiklassi suhtes. Virooloogilise supressiooni saavutanud isikud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) randomiseeriti (1:1) jätkama hetkel kasutatavat retroviirusvastast raviskeemi (2 NRTId pluss PI, NNRTI või INI) või vahetama ravi ABC/DTG/3TC FDC vastu üks kord ööpäevas (varajane ravivahetus). B-hepatiidi samaaegne esinemine oli üks põhilisi uuringust väljajätmise kriteeriume.

Patsiendid olid peamiselt valge rassi esindajad (66%) või mustanahalised (28%) ja meessoost (87%). Põhilised viiruse ülekande teed olid homoseksuaalne (73%) või heteroseksuaalne (29%) kontakt. Positiivse HCV seroloogiaga isikute osakaal oli 7%. Aja mediaan retroviirusvastase ravi alustamisest oli ligikaudu 4,5 aastat.

Tabel 7: Randomiseeritud raviga saavutatud tulemused uuringus STRIIVING (*snapshot* algoritm)

Uuringu tulemused (plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) 24. ja 48. nädalal – Snapshot analüüs (ITT-E populatsioon)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Hetkel kasutatav ART N=278 n (%)	Varajane ravivahetus ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Hiline ravivahetus ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Tulemuse hindamise periood	Päev 1 kuni N24	Päev 1 kuni N24	Päev 1 kuni N48	N24 kuni N48
Viroloogilise ravivastuse saavutamine	85%	88%	83%	92%
Viroloogilise ravivastuse puudumine	1%	1%	<1%	1%
<u>Põhjused</u>				
Selle perioodil saadud tulemused ei olnud madalamad piirväärtusest	1%	1%	<1%	1%
Viroloogiliste andmete puudumine	14%	10%	17%	7%
Katkestas AE või surma tõttu	4%	0%	4%	2%
Katkestas muudel põhjustel	9%	10%	12%	3%
Puuduvad andmed sellel perioodil, kuid jätkab uuringus	1%	<1%	2%	2%
ABC/DTG/3TC FDC = abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini fikseeritud annuste kombinatsioon; AE = kõrvaltoime; ART = retroviirusvastane ravi; HIV-1 = inimese immuunpuudulikkuse viiruse tüüp 1; ITT-E = <i>intent-to-treat exposed</i> ; N = nädal.				

24. nädalal oli viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) ABC/DTG/3TC FDC rühmas (85%) statistiliselt mittehalvem hetkel kasutatava retroviirusvastase ravi rühmadega (88%). Kohandatud osakaalude erinevus ja 95% CI [ABC/DTG/3TC vs hetkel kasutatav ART] oli 3,4%; 95% CI: [-9,1; 2,4]. Pärast 24 nädalat vahetasid kõik ülejäänud uuringus osalejad ravi ABC/DTG/3TC FDC vastu (hiline ravivahetus). 48. nädalal püsis sarnane viroloogilise supressiooni tase nii varajase kui hilise ravivahetuse rühmas.

De novo resistentsus patsientidel, kellel kadus ravivastus uuringutes SINGLE, SPRING-2 ja FLAMINGO

Kolmes ülalnimetatud uuringus ei avastatud *de novo* resistentsust integraasi inhibiitorite või NRTI-de suhtes ühelgi patsiendil, keda raviti dolutegraviiri + abakaviiri/lamivudiiniga.

Võrdlusravimite puhul avastati tüüpiline resistentsus TDF/FTC/EFV (SINGLE; kuus NNRTI-ga seotud resistentsuse juhtu ja üks oluline NRTI-ga seotud resistentsuse juht) ja 2 NRTI + raltegraviiri puhul (SPRING-2; neli olulist NRTI-ga seotud resistentsuse juhtu ja üks raltegraviiriresistentsuse juht), samal ajal kui *de novo* resistentsust ei avastatud 2 NRTI + DRV/RTV-ga ravi saanud patsientidel (FLAMINGO).

Lapsed

I/II faasi 48-nädalases mitmekeskuselises avatud uuringus (P1093/ING112578) hinnati dolutegraviiri farmakokineetilisi näitajaid, ohutust, talutavust ja efektiivsust ravimi kasutamisel osana kombinatsioonravist HIV-1 infektsiooniga imikutel, lastel ja noorukitel.

24. nädalal saavutas viiruse hulga <50 koopiat/ml 16 noorukit 23-st (69%) (vanuses 12 kuni 17 aastat), kes said ravi dolutegraviiriga üks kord ööpäevas (35 mg n=4, 50 mg n=19) koos optimeeritud foonraviga.

Kahekümnel lapsel ja noorukil 23-st (87%) ilmnes 24. nädalal HIV-1 RNA langus $>1 \log_{10}$ koopiat/ml ravieelsega võrreldes või HIV-1 RNA <400 koopiat/ml. Neljal uuritaval tekkis viroloogilise ravivastuse kadumine; ühelgi juhul ei esinenud ravivastuse kadumise ajal resistentsust integraasi inhibiitorite suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Triumeq'i tablett on bioekvivalentne eraldi manustatud ainult dolutegraviiri sisaldava tableti ja fikseeritud annustes abakaviiri/lamivudiini sisaldava kombineeritud tabletiga (ABC/3TC). Seda on uuritud ühekordse annusega 2-rühmaga ristuva ülesehitusega bioekvivalentsuuringus, kus hinnati tervetele täiskasvanutele ($n=66$) manustatud Triumeq'i (tühja kõhuga) võrreldes 1 x 50 mg dolutegraviiri tableti pluss 1 x 600 mg abakaviiri/300 mg lamivudiini tabletiga (tühja kõhuga). Selles uuringu alarühmas ($n=12$) hinnati suure rasvasisaldusega eine mõju Triumeq'i tabletile. Pärast Triumeq'i manustamist koos suure rasvasisaldusega einega olid dolutegraviiri C_{\max} ja AUC vastavalt 37% ja 48% suuremad kui pärast Triumeq'i manustamist tühja kõhuga. Seda ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt imendumine). Toidu mõju abakaviiri ja lamivudiini plasmatasemele pärast Triumeq'i manustamist koos suure rasvasisaldusega einega oli väga sarnane enne sööki manustatud fikseeritud annuses ABC/3TC puhul täheldatuga. Need tulemused näitavad, et Triumeq'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Järgnevalt on kirjeldatud dolutegraviiri, lamivudiini ja abakaviiri farmakokineetilisi omadusi.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imenduvad dolutegraviir, abakaviir ja lamivudiin kiiresti. Dolutegraviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud. Suu kaudu manustatud abakaviiri ja lamivudiini absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on vastavalt umbes 83% ja 80...85%. Keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg (t_{\max}) on ligikaudu 2...3 tundi (pärast tableti manustamist), 1,5 tundi ja 1,0 tund vastavalt dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini puhul.

Dolutegraviiri kontsentratsioon oli üldjuhul sarnane tervetel uuritavatel ja HIV-1 infektsiooniga isikutel. HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud uuritavatel olid pärast 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas manustamist tasakaaluseisundi farmakokineetilised näitajad (geomeetriselised keskmised väärtused [%CV]) populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja $C_{\min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pärast abakaviiri ühekordse 600 mg annuse manustamist on keskmine (CV) C_{\max} 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) ja keskmine (CV) AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Pärast lamivudiini korduvat suukaudset manustamist annuses 300 mg üks kord ööpäevas seitsme päeva jooksul on keskmine (CV) tasakaaluseisundi C_{\max} 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) ja keskmine (CV) AUC_{24} 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

Pärast Triumeq'i manustamist koos suure rasvasisaldusega einega olid dolutegraviiri C_{\max} ja AUC vastavalt 37% ja 48% suuremad kui pärast Triumeq'i manustamist tühja kõhuga. Abakaviiri puhul täheldati C_{\max} vähenemist 23% võrra, samal ajal kui AUC püsis muutumatuna. Lamivudiini kontsentratsioon oli sarnane koos toiduga ja ilma manustamisega. Need tulemused näitavad, et Triumeq'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Dolutegraviiri näiline jaotusruumala (pärast suspensiooni suukaudset manustamist, V_d/F) on hinnanguliselt 12,5 l. Abakaviiri ja lamivudiini intravenoosse manustamisega uuringute põhjal olid näilise jaotusruumala keskmised väärtused vastavalt 0,8 ja 1,3 l/kg.

In vitro andmete põhjal seondub dolutegraviir ulatuslikult ($> 99\%$) inimese plasmavalkudega. Dolutegraviiri seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Radioaktiivselt märgistatud ravimi kontsentratsioonide suhe täisveres ja plasmas oli keskmiselt 0,441...0,535, mis näitab minimaalset seonduvust vere rakuliste komponentidega. Dolutegraviiri seondumata fraktsioon plasmas suureneb seerumi albumiini madala taseme ($<35 \text{ g/l}$) juures, mida täheldati keskmise maksakahjustusega uuritavatel. *In vitro* plasmavalkudega seonduvuse uuringud näitavad, et terapeutiliste kontsentratsioonide puhul seondub abakaviir inimese plasmavalkudega vaid vähesel või keskmisel määral ($\sim 49\%$). Lamivudiinil on terapeutilise

annusevahemiku piirides lineaarne farmakokineetika ja vähene seonduvus plasmavalkudega *in vitro* (< 36%).

Dolutedraviiri, abakaviiri ja lamivudiini leidub tserebrospinaalvedelikus.

13-l varem ravi mittesaanud isikul, kes said püsiannuses dolutedraviiri koos abakaviiri/lamivudiiniga, oli dolutedraviiri keskmine kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus (TSV) 18 ng/ml (võrreldav seonduvata ravimi plasmakontsentratsiooniga ja suurem kui IC50). Abakaviiriga läbi viidud uuringutest on ilmnenu TSV/plasma AUC suhe vahemikus 30...44%. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg kaks korda ööpäevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri IC50 (0,08 µg/ml või 0,26 µM). Lamivudiini keskmine TSV/plasmakontsentratsiooni suhe oli 2...4 tundi pärast suukaudset manustamist ligikaudu 12%. Lamivudiini tegelik kesknärvisüsteemi tungimise ulatus ja selle seos kliinilise toimega on teadmata.

Dolutedraviiri leidub naiste ja meeste genitaaltraktis. AUC emakakaela/tupe sekreedis, emakakaela kudedes ja tupe kudedes moodustas 6...10% tasakaaluseisundi plasma AUC-st. AUC spermas moodustas 7% ja pärasoole kudedes 17% tasakaaluseisundi plasma AUC-st.

Biotransformatsioon

Dolutedraviir metaboliseerub peamiselt UGT1A1 ja vähesel määral CYP3A kaudu (9,7% massitasakaalu uuringus manustatud koguanusest). Dolutedraviir on valdav komponent plasmas; muutumatul kujul toimeaine eritumine neerude kaudu on vähene (< 1% annusest). 53% suukaudsest koguanusest eritub muutumatul kujul roojaga. Ei ole teada, kas kõik või osa sellest on tingitud imendumata toimeainest või glükuronidaat-konjugaadi eritumisest sapiga; viimane võib edasi laguneda ja moodustada lähteühendi soolevalendikus. 32% suukaudsest koguanusest eritub uriiniga dolutedraviiri glükuroniideetri (18,9% koguanusest), N-dealküülmetaboliidi (3,6% koguanusest) ja bensüülisüsiniku oksüdatsioonil moodustuva metaboliidina (3,0% koguanusest).

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, ligikaudu 2% manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Inimesel toimub metabolism põhiliselt alkoholdehüdrogenaasi abil ja glükuronisatsiooni teel 5'-karboksüülhappeks ja 5'-glükuroniidiks, mis moodustavad umbes 66% manustatud annusest. Need metaboliidid erituvad uriiniga.

Lamivudiini eliminatsioonis on metabolismil minimaalne tähtsus. Valdavalt eritub lamivudiin muutumatul kujul neerude kaudu. Metaboolsete koostoimete tekkimise tõenäosus lamivudiiniga on väike tema vähese metabolismi tõttu maksas (5...10%).

Ravimite koostoimed

In vitro puudus dolutedraviiril otsene või ilmnenu nõrk (IC50>50 µM) tsütokroom P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ensüüme, UGT1A1 või UGT2B7 või transportereid Pgp, BCRP, BSEP, orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, hulgiravimresistentsusega seotud valku 2 (MRP2) või MRP4 inhibeeriv toime. *In vitro* ei indutseerinud dolutedraviir ensüüme CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. *In vivo* ei näi dolutedraviiril olevat toimet CYP3A4 substraadile midasolaamile, kuid nõrka inhibeerimist ei saa välistada. Nende andmete põhjal ei ole oodata dolutedraviiri toimet peamiste ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (vt. lõik 4.5).

In vitro ei olnud dolutedraviir inimese OATP1B1, OATP1B3 või OCT1 substraat.

In vitro ei inhibeerinud ega indutseerinud abakaviir CYP ensüüme (nagu CYP3A4, CYP2C9 või CYP2D6) ning sellel puudub või on nõrk OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP ja P-gp või MATE2-K inhibeeriv toime. Seetõttu ei ole oodata abakaviiri mõju nende ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite plasmakontsentratsioonile.

Abakaviir ei metaboliseerunud olulisel määral CYP ensüümide kaudu. *In vitro* ei olnud abakaviir OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 või MRP4 substraat, mistõttu ei ole oodata neid transportereid moduleerivate ravimite mõju abakaviiri plasmakontsentratsioonile.

In vitro ei inhibeerinud ega indutseerinud lamivudiini CYP ensüüme (nagu CYP3A4, CYP2C9 või CYP2D6) ning sellel puudus või oli nõrk OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 või MATE2-K inhibeeriv toime. Seetõttu ei ole oodata lamivudiini mõju nende ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite plasmakontsentratsioonile.

Lamivudiin ei metaboliseerunud olulisel määral CYP ensüümide kaudu.

Eritumine

Dolutegraviiri terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 14 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on näiline oraalne kliirens (CL/F) HIV-infektsiooniga patsientidel ligikaudu 1 l/h.

Abakaviiri keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 1,5 tundi. Rakusisese aktiivse metaboliidi karboviirtrifosfaadi (TP) geomeetiline keskmine poolväärtusaeg tasakaaluseisundis on 20,6 tundi. Pärast 300 mg abakaviiri kaks korda ööpäevas korduvat suukaudset manustamist ei teki abakaviiri olulist kuhjumist. Abakaviiri eliminatsioon toimub metabolismi teel maksas, millele järgneb metaboliitide eritumine peamiselt uriiniga. Uriiniga eritub metaboliitidena või muutumatul kujul ligikaudu 83% abakaviiri manustatud annusest, ülejäänud osa eritub roojaga.

Lamivudiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Lamivudiini manustamisel annuses 300 mg üks kord ööpäevas oli lamivudiin-TP terminaalne rakusisene poolväärtusaeg 16...19 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/h/kg, millest valdava osa moodustab renaalne kliirens (> 70%), mis toimub OCT kaudu. Neerukahjustusega patsientidel läbi viidud uuringutest ilmnes, et neerufunktsiooni häire mõjutab lamivudiini eliminatsiooni. Annuseid tuleb vähendada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min (vt lõik 4.2).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Randomiseeritud erinevate annustega uuringus (ING11521) avaldus dolutegraviiri monoterapiat saanud HIV-1 infektsiooniga isikutel kiire ja annusest sõltuv viirusvastane toime HIV-1 RNA keskmise langusega 2,5 log₁₀ 11. päeval 50 mg annuse kasutamisel. Viirusvastane toime püsis 3...4 päeva pärast viimase annuse manustamist 50 mg rühmas.

Rakusisene farmakokineetika

Geomeetiline keskmine karboviir-TP terminaalne rakusisene poolväärtusaeg tasakaaluseisundis oli 20,6 tundi võrreldes abakaviiri geomeetilise keskmise plasma poolväärtusajaga 2,6 tundi. Lamivudiin-TP terminaalne rakusisene poolväärtusaeg pikenes 16...19 tunnini võrreldes lamivudiini plasma poolväärtusajaga 5...7 tundi, mis toetab ABC ja 3TC üks kord ööpäevas manustamist.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini kohta.

Dolutegraviiri metabolism ja eliminatsioon toimuvad peamiselt maksa kaudu. Dolutegraviiri ühekordne 50 mg annus manustati 8-le keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh aste B) patsiendile ja 8-le sobivale tervele täiskasvanud kontrollisikule. Samal ajal kui dolutegraviiri üldkontsentratsioon plasmas oli sarnane, täheldati keskmise maksakahjustusega patsientidel seundumata dolutegraviiri kontsentratsiooni 1,5...2-kordset suurenemist tervete kontrollisikutega võrreldes. Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustuse mõju dolutegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud.

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Abakaviiri farmakokineetikat on uuritud kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6), kellele manustati ühekordne 600 mg annus. Tulemused näitasid, et abakaviiri AUC suurenes keskmiselt 1,89 korda [1,32; 2,70] ja eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,58 korda [1,22; 2,04]. Abakaviiri kontsentratsiooni olulise varieeruvuse tõttu kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole võimalik anda annuse vähendamise soovitusi.

Keskmise kuni raske maksakahjustusega patsientidelt saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat.

Abakaviiri kohta saadud andmete põhjal ei soovitata Triumeq'i kasutada keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral.

Neerukahjustus

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini kohta.

Muutumatu kujul toimeaine renaalne kliirens on dolutegraviiri vähetähtis eliminatsioonitee. Dolutegraviiri farmakokineetika uuring viidi läbi raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min). Ei täheldatud farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ja sobivate tervete kontrollisikute vahel. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole dolutegraviiri kasutamist uuritud, kuigi kontsentratsiooni erinevusi ei ole oodata.

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, ligikaudu 2% abakaviirist eritub muutumatu kujul uriiniga. Abakaviiri farmakokineetika lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Uuringutest lamivudiiniga on ilmnenu, et neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) kliirensi aeglustumise tõttu.

Lamivudiini kohta saadud andmete põhjal ei soovitata Triumeq'i kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kasutades dolutegraviiri andmeid HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel näitas, et vanusel puudus kliiniliselt oluline toime dolutegraviiri kontsentratsioonile.

Üle 65-aastastelt inimestelt saadud andmeid dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini farmakokineetika kohta on vähesel hulgal.

Lapsed

Dolutegraviiri farmakokineetika 10-1 varem retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 infektsiooniga noorukil (vanuses 12...17 aastat) näitas, et dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas manustamise järgselt oli dolutegraviiri kontsentratsioon võrreldav dolutegraviiri 50 mg üks kord ööpäevas manustanud täiskasvanutel täheldatuga.

600 mg abakaviiri ja 300 mg lamivudiini ööpäevas saanud noorukite kohta on saadud piiratud hulgal andmeid. Farmakokineetilised näitajad on võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ravimeid metaboliseerivate ensüümide polümorfism

Puuduvad tõendid selle kohta, et ravimeid metaboliseerivate ensüümide sageli esinev polümorfism muudaks kliiniliselt olulisel määral dolutegraviiri farmakokineetikat. Metaanalüüsi põhjal, milleks kasutati kliinilistes uuringutes tervetelt isikutelt kogutud farmakogenoomika proove, oli dolutegraviiri metabolismi langusega

seotud UGT1A1 genotüüpidega isikutel (n=7) 32% aeglasem dolutegraviiri kliirens ja 46% suurem AUC kui isikutel, kellel esinevad genotüübid on seotud normaalse UGT1A1 kaudu toimuva metabolismiga (n=41).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid kombineeritud farmakokineetiliste andmetega IIb ja III faasi täiskasvanute uuringutest näitavad, et sool puudub kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri kontsentratsioonile. Puuduvad tõendid, et soo mõju tõttu farmakokineetilistele parameetritele oleks vaja dolutegraviiri, abakaviiri või lamivudiini annust kohandada.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid kombineeritud farmakokineetiliste andmetega IIb ja III faasi täiskasvanute uuringutest näitavad, et rassist puudub kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri kontsentratsioonile. Dolutegraviiri farmakokineetika pärast ühekordse annuse suukaudset manustamist jaapanlastele tundub olevat sarnane lääne (USA) patsientidel täheldatud näitajatega. Puuduvad tõendid, et rassi mõju tõttu farmakokineetilistele parameetritele oleks vaja dolutegraviiri, abakaviiri või lamivudiini annust kohandada.

B- või C-hepatiidi koinfektsioon

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et C-hepatiidi viiruse koinfektsioonil puudus kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri kontsentratsioonile. B-hepatiidi koinfektsiooniga patsientide kohta saadud farmakokineetilisi andmeid on piiratud hulgal (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Välja arvatud negatiivse tulemusega *in vivo* roti mikrotoomade test, kus hinnati abakaviiri ja lamivudiini mõju, ei ole andmeid dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni kasutamise kohta katseloomadel.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Dolutegraviir ei olnud mutageenne ega klastogeenne *in vitro* bakteriaalsetes testides ja imetajarakkude kultuuris ning *in vivo* näriliste mikrotoomade testis.

Bakteriaalsetes testides ei olnud abakaviir ega lamivudiin mutageense toimega, kuid sarnaselt teistele nukleosiidi analoogidele inhibeerisid nad tsellulaarset DNA replikatsiooni imetajarakkudel teostatud *in vitro* testides, näiteks hiire lümfoomirakkude testis. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga teostatud *in vivo* roti mikrotoomade testi tulemused olid negatiivsed.

In vivo uuringutes ei ole lamivudiini genotoksilist toimet leitud. Abakaviiril on suurte kontsentratsioonide puhul nii *in vitro* kui *in vivo* nõrk kromosoomi kahjustav toime.

Dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni kartsinogeensus ei ole uuritud. Dolutegraviir ei olnud kartsinogeenne hiirte ja rottidega läbi viidud pikaajalistes uuringutes. Pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirte ja rottidega ei ole suukaudse lamivudiini kartsinogeenset toimet täheldatud. Kartsinogeensusuuringutes, kus abakaviiri manustati suu kaudu hiirtele ja rottidele, täheldati nii pahaloomuliste kui mitte-pahaloomuliste kasvujate esinemissageduse suurenemist. Pahaloomulisi kasvujaid leiti mõlema liigi isasloomade eesnahanäärmetest ja emasloomade kliitorinäärmetest, samuti isaste rottide kilpnäärrest ja emaste rottide maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest.

Enamik neist kasvujatest tekkis abakaviiri suurima annuse kasutamisel, mis hiirtel oli 330 mg/kg/ööpäevas ja rottidel 600 mg/kg/ööpäevas. Erandiks oli eesnahanäärmetest lähtunud kasvaja, mis tekkis hiirtel annuse 110 mg/kg kasutamisel. Süsteemse kontsentratsiooni väärtused hiirtel ja rottidel, mis ei avaldanud ebasoodsat mõju, on 3...7 korda suuremad ravi ajal inimesel saavutatavast süsteemisest kontsentratsioonist.

Kuigi nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada, lubavad need andmed arvata, et ravist saadav võimalik kasu ületab kartsinogeense riski inimestele.

Korduvtoksilisus

Dolitegraviiri suurte annuste pikaajalise igapäevase kasutamise toimet on hinnatud suukaudsete annustega korduvtoksilisuse uuringutes rottidel (kuni 26 nädalat) ja ahvidel (kuni 38 nädalat). Dolitegraviiri esmane toime oli seedetrakti talumatus või ärritus rottidel ja ahvidel annuste juures, mille puhul saavutatakse süsteemse kontsentratsiooni väärtused, mis on vastavalt ligikaudu 38 ja 1,5 korda suuremad 50 mg kaks korda ööpäevas manustamisel inimesel saavutatavast kliinilisest kontsentratsioonist AUC alusel. Kuna seedetrakti talumatus arvatakse olevat tingitud toimeaine paiksest toimest, on sobiv selle toksilise toime ohutuspiire määrata mg/kg või mg/m² baasil. Seedetrakti talumatus tekkis ahvidel inimese mg/kg baasil ekvivalentsest annusest (50 kg kaaluv inimene, kes manustab 50 mg ööpäevas) 30 korda suuremate ja inimese mg/m² baasil ekvivalentsest annusest 11 korda suuremate annuste kasutamisel.

Toksikoloogilistes uuringutes suurenes abakaviiri toimel rottide ja ahvide maksa kaal. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Puuduvad kliiniliste uuringute andmed abakaviiri hepatotoksilise toime kohta. Lisaks ei ole inimestel täheldatud abakaviiri metabolismi autoinduktsiooni ega teiste maksas metaboliseeruvate ravimite metabolismi indutseerimist.

Pärast abakaviiri manustamist kahe aasta jooksul täheldati hiirte ja rottide südames kerget müokardi degeneratsiooni. Süsteemse kontsentratsiooni väärtused olid 7...21 korda suuremad inimesel saavutatavast süsteemisest kontsentratsioonist. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsoonitoksilisuse loomkatsetes läbisid dolitegraviir, lamivudiin ja abakaviir platsentat.

Dolitegraviiri suukaudne manustamine tiinetele rottidele annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas 6.-17. gestatsioonipäevani ei olnud toksiline emasloomale ega põhjustanud arengutoksilisust või teratogeensust (50 kordne inimesele 50 mg manustamisel kombinatsioonis abakaviiri ja lamivudiiniga saavutatav kliiniline kontsentratsioon AUC alusel).

Dolitegraviiri suukaudne manustamine tiinetele küülikutele annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas 6.-18. gestatsioonipäevani ei põhjustanud arengutoksilisust ega teratogeensust (0,74 kordne inimesele 50 mg manustamisel kombinatsioonis abakaviiri ja lamivudiiniga saavutatav kliiniline kontsentratsioon AUC alusel). Küülikutel täheldati 1000 mg/kg manustamisel (0,74 kordne inimesele 50 mg manustamisel kombinatsioonis abakaviiri ja lamivudiiniga saavutatav kliiniline kontsentratsioon AUC alusel) toksilist toimet emasloomale (vähenenud toidu tarbimine, harv roojamine/urineerimine või selle puudumine, kaaluübe pärssimine).

Lamivudiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne, kuid on põhjustanud embrüo varajast hukkumist küülikutel suhteliselt madalate süsteemse kontsentratsiooni väärtuste juures, mis on võrreldavad inimestel saavutatuga. Rottidel ei põhjustanud ravim vastavat toimet ka väga suurte annuste kasutamisel.

Abakaviiri puhul on toksilist toimet embrüole ja lootele täheldatud rottidel, kuid mitte küülikutel. Need leiud hõlmasid loote kehakaalu vähenemist, loote turseid ning skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemist, varajast emakasisest surma ja surnultsündi. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Rottidega teostatud fertiilsusuuringust ilmnes, et dolitegraviiril, abakaviiril ja lamivudiinil puudub mõju isas- ja emasloomade viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon K29/32
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Opadry II Purple 85F90057, mis sisaldab:
polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud
titaandioksiid
makrogool
talk
must raudoksiid
punane raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged HDPE (suure tihedusega polüetüleenist) pudelid, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja mille suue on kaetud induktsioonkuumutamisel suletud polüetüleenkattega. Igas pudelis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja kuivatusaine pakike.

Multipakendis on 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 tabletiga pakendit). Iga 30 õhukese polümeerikattega tabletiga pakend sisaldab kuivatusaine pakikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

GLAXO WELLCOME, S.A.

Avda. Extremadura, 3

Pol. Ind. Allendeduero

Aranda de Duero

Burgos 09400

Hispaania

või

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Grunwaldzka 189, 60322 Poznan, Poola

Trükitud ravimi pakendi infolehes peab olema vastava partii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik arstid, kes võivad hakata Triumeq'i välja kirjutama, on varustatud tervishoiutöötajale mõeldud teavituspaketiga, mis sisaldab järgmist:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Teavitusmaterjal tervishoiutöötajatele abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kohta

Teavitusmaterjali põhikomponendid, et suurendada arusaamist ja tõsta teadlikkust abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist ning täiendada teavet, mis juba sisaldub ravimi omaduste kokkuvõttes:

1. Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni diagnoos

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni põhilised sümptomid on palavik (~80%), lööve (~70%), seedetrakti sümptomid (>50%) nagu iiveldus, kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus, üldine halb enesetunne, väsimus ja peavalu (~50%) ning muud sümptomid (~30%) nagu respiratoorsed, limaskestade ja lihaskoe sümptomid.

Ülaltoodu põhjal tuleb patsiente juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga, et kindlaks teha, kas nad peavad lõpetama abakaviiri kasutamise, kui:

- tekib nahalööve VÕI
- tekib üks või enam sümptomit vähemalt kahest järgmisest grupist:
 - palavik
 - õhupuudus, kurguvalu või köha
 - iiveldus või oksendamine või kõhulahtisus või kõhuvalu
 - väga tugev väsimus või valud või üldine halb enesetunne

2. Farmakogeneetiline testimine

HLA-B*5701 on ainus tuvastatud farmakogeneetiline marker, mis on järjekindlalt seotud abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni kliinilise diagnoosiga. Kuid mõnedel abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlusega patsientidel ei pruugi esineda HLA-B*5701 alleeli.

Enne abakaviiriravi alustamist peavad arstid kaaluma HLA-B*5701 määramist. HLA-B*5701 kandlus tuleb alati dokumenteerida ja seda tuleb enne ravi alustamist patsiendile selgitada. Kliiniliste otsuste tegemise aluseks on abakaviiriga seotud ülitundlikkuse kliiniline kahtlus. HLA-B*5701 skriining abakaviiriga seotud ülitundlikkuse riski tuvastamiseks abakaviiri saavatel isikutel ei asenda kunagi asjakohast kliinilist valvsust ja patsiendi jälgimist. Kui abakaviiriga seotud ülitundlikkust ei ole võimalik kliiniliselt välistada, tuleb abakaviiri kasutamine püsivalt lõpetada ja ravi ei tohi uuesti alustada hoolimata HLA-B*5701 skriiningu tulemustest. Skriining on soovitatav ka enne abakaviiriravi uuesti alustamist patsientidel, kelle HLA-B*5701 kandlus ei ole teada ja kes on eelnevalt abakaviiri talunud.

3. Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni käsitlus

Hoolimata HLA-B*5701 kandlusest peavad patsiendid, kellel diagnoositakse ülitundlikkusreaktsiooni, ravi abakaviiriga otsekohe lõpetama. Sümptomid võivad ilmneda mis tahes ajal abakaviiriravi jooksul, kuid tavaliselt tekivad need esimese 6 ravinädala jooksul. Kui abakaviiriravi lõpetamine pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib, võib tekkida kiiret tüüpi ja eluohtlik reaktsioon. Pärast abakaviiri ärajätmist tuleb reaktsiooni sümptomeid ravida vastavalt kohalikele ravijuhenditele. Ravi taasalustamisel võib tekkida kiirema ja raskema kuluga reaktsioon, mis võib lõppeda surmaga, mistõttu on ravi taasalustamine vastunäidustatud.

4. Ülitundlikkuse juhtumiuuringud

Teavitusmaterjal sisaldab 3 näidis-juhtumiuuringut, et demonstreerida erinevaid kliinilisi stsenaariume ja nende käsitlust.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP (AINULT ÜSIKPAKENDID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab
50 mg dolutegraviiri (naatriumdolutegraviirina),
600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina),
300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eemaldage pakendist teabekaart, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet.

HOIATUS

Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel võtke OTSEKOHE ühendust oma arstiga.

Rebi siit (kui teabekaart ei ole eemaldatud)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/940/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

triumeq

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP (AINULT MULTIPAKENDID – BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab
50 mg dolutegraviiri (naatriumdolutegraviirina),
600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina),
300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 tabletiga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel võtke OTSEKOHE ühendust oma arstiga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/940/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

triumeq

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA – MULTIPAKENDI KOMPONENT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab
50 mg dolutegraviiri (naatriumdolutegraviirina),
600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina),
300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eemaldage pakendist teabekaart, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet.

HOIATUS

Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel võtke OTSEKOHE ühendust oma arstiga.

Rebi siit (kui teabekaart ei ole eemaldatud)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/940/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

triumeq

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletid
dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab
50 mg dolutegraviiri (naatriumdolutegraviirina),
600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina),
300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

TRIUMEQ TABLETTIDE PATSIENDI INFOKAART

POOL 1

TÄHTIS - PATSIENDI TEABEKAART
Triumeq (dolutegraviir / abakaviir / lamivudiin) tabletid
Seda kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda

Kuna Triumeq sisaldab abakaviiri, võib mõnedel Triumeq'i kasutavatel patsientidel tekkida ülitundlikkusreaktsioon (raskekujuline allergiline reaktsioon), mis **võib olla eluohtlik**, kui ravi Triumeq'iga jätkatakse. **VÕTKE OTSEKOHE ÜHENDUST OMA ARSTIGA**, et küsida nõu Triumeq-ravi lõpetamise kohta juhul, kui:

- 1) teil tekib nahalööve **VÕI**
- 2) teil tekib üks või enam sümptomit vähemalt **KAHEST järgnevast grupist**
 - palavik
 - hingeldus, kurguvalu või köha
 - iiveldus või oksendamine või kõhulahtisus või kõhuvalu
 - tugev väsimus või valud või üldine halb enesetunne

Kui te olete Triumeq-ravi lõpetanud selle reaktsiooni tõttu, **EI TOHI TE ENAM KUNAGI KASUTADA** Triumeq'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit, kuna **tundide jooksul** võib tekkida eluohtlik vererõhu langus või surm.

(vt pöördel)

POOL 2

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui te arvate, et teil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon Triumeq'i suhtes. Märkige siia oma arsti kontaktandmed:

Doktor: Tel:

Kui te ei saa oma arstiga ühendust, pöörduge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Küsimuste tekkimisel Triumeq'i kohta kontakteeruge:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Triumeq ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Triumeq'i võtmist
3. Kuidas Triumeq'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Triumeq'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Triumeq ja milleks seda kasutatakse

Triumeq on ravim, mis sisaldab kolme toimeainet, mida kasutatakse HIV-nakkuse raviks: abakaviiri, lamivudiini ja dolutegraviiri. Abakaviir ja lamivudiin kuuluvad retroviirusvastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *nukleosiidseteks pöördranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTI-d)* ja dolutegraviir kuulub retroviirusvastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *integraasi inhibiitoriteks (INI-d)*.

Triumeq'i kasutatakse **HIV (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) nakkuse** raviks täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel, kes kaaluvad vähemalt 40 kg.

Enne Triumeq'i määramist teeb arst testi, et kindlaks teha, kas te kannate teatud tüüpi geeni, mille nimetus on HLA-B*5701. Triumeq'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel teadaolevalt esineb HLA-B*5701 geeni kandlus. Selle geeniga patsientidel esineb Triumeq'i kasutamisel oht tõsise ülitundlikkusreaktsiooni (allergilise reaktsiooni) tekkeks (vt „ülitundlikkusreaktsioonid“ lõigus 4).

Triumeq ei ravi HIV-nakkusest terveks; see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab selle taseme madala. Selle tulemusena suureneb ka CD4 rakkude arv teie veres. CD4 rakud on sellist tüüpi vere valglibleid, mis aitavad organismil nakkuse vastu võidelda.

Kõik ei reageeri Triumeq-ravile ühtemoodi. Arst jälgib teie ravi tõhusust.

2. Mida on vaja teada enne Triumeq'i võtmist

Ärge võtke Triumeq'i:

- kui olete dolutegraviiri, abakaviiri (või teiste abakaviiri sisaldavate ravimite) või lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline (ülitundlik)**.
Lugege tähelepanelikult kogu teavet ülitundlikkusreaktsioonide kohta lõigus 4.
 - kui te võtate ravimit, mida nimetatakse **dofetiliidiks** (südamehaiguste ravim).
- Kui arvate, et midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

TÄHTIS – Ülitundlikkusreaktsioonid

Triumeq sisaldab abakaviiri ja dolutegraviiri. Mõlemad nimetatud toimeained võivad põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks ja mis võivad olla eluohtlikud inimestel, kes jätkavad abakaviiri sisaldavate ravimite võtmist.

Te peate hoolikalt läbi lugema kogu teabe lõigus 4 sisalduvas „Ülitundlikkusreaktsioonide” osas.

Triumeq'i pakendisse kuulub **teabekaart**, mis tuletab teile ja meditsiinipersonalile meelde ülitundlikkuse ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

Mõnedel inimestel, kes võtavad Triumeq'i või teisi kombineeritud HIV ravimeid, on suurem risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks kui teistel. Te peate olema eriti tähelepanelik:

- kui teil on mõõdukas või raske maksahaigus
 - kui te olete kunagi põdenud **maksahaigust**, sealhulgas B- või C-hepatiiti (kui teil esineb B-hepatiidi nakkus, ärge lõpetage Triumeq'i võtmist ilma arsti soovituseta, sest hepatiit võib ägeneda)
 - kui teil on probleeme neerudega
- **Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage enne Triumeq'i kasutamist nõu oma arstiga.** Te võite ravimi võtmise ajal vajada lisakontrolli, sh vereanalüüse. Lisateave vt lõik 4.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioon (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B*5701 geenita patsientidel.

→ **Lugege hoolikalt kogu ülitundlikkusreaktsioonide kohta käivat teavet selle infolehe lõigus 4.**

Südameinfarkti oht

Ei saa välistada võimalust, et abakaviiri toimel suureneb südameinfarkti tekkerisk.

→ Kui teil esineb probleeme südamega, kui te suitsetate või põete haigusi, mis suurendavad südamehaiguse riski (nagu kõrge vererõhk või suhkurtõbi), **rääkige sellest oma arstile.** Ärge lõpetage Triumeq'i võtmist, kui seda ei ole soovitanud teie arst.

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Mõnedel HIV-nakkuse vastaseid ravimeid võtvatel inimestel võivad tekkida muud seisundid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on:

- infektsioonide ja põletiku sümptomid
- liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid

Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Triumeq'i võtmise ajal tähelepanu pöörata.

→ **Lugege teavet „HIV kombinatsioonravi muud võimalikud kõrvaltoimed“ käesoleva infolehe lõigus 4.**

Kaitske teisi inimesi

HIV-nakkus levib seksuaalse kontakti kaudu nakatunud isikuga või kandub üle nakatunud verega (näiteks süstlanõelu jagades). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi tõhus retroviirusvastane ravi seda riski vähendab. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid rakendada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Lapsed

See ravim ei ole mõeldud alla 12-aastastele lastele. Triumeq'i kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Triumeq

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid ravimeid ja teisi ravimeid, mida saab osta ilma retseptita.

Ärge võtke Triumeq'i koos järgmise ravimiga:

- dofetiliid, mida kasutatakse **südamehaiguste** raviks

Mõned ravimid võivad mõjutada Triumeq'i toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks.

Triumeq võib samuti mõjutada teatud teiste ravimite toimet.

Teavitage oma arsti sellest, kui võtate mõnda ravimit *järgmisest loetelust*:

- metformiin, mida kasutatakse **diabeedi** raviks
- **antatsiidideks** nimetatud ravimid, mida kasutatakse **seedehäirete** ja **kõrvetiste** raviks. **Ärge võtke antatsiidi** 6 tunni jooksul enne Triumeq'i võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Triumeq'i võtmist. (*Vt ka lõik 3*).
- kaltsiumipreparaadid, rauapreparaadid ja multivitamiinid. **Ärge võtke kaltsiumipreparaati, rauapreparaati või multivitamiini** 6 tunni jooksul enne Triumeq'i võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Triumeq'i võtmist. (*Vt ka lõik 3*).
- emtritsitabiin, etraviriin, efavirens, nevirapiin või tipranaviir/ritonaviir, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks
- sorbitooli ja teisi suhkuralkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt
- teised lamivudiini sisaldavad ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** või **B-hepatiidi** raviks
- kladribiin, mida kasutatakse **karvrakulise leukeemia** raviks
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi ja teiste **bakteriaalsete infektsioonide** raviks
- trimetoprim/sulfametoksasool, mis on **bakteriaalsete infektsioonide** raviks kasutatav antibiootikum
- fenütoiin ja fenobarbitaal, mis on **epilepsiaravimid**
- okskarbasepiin ja karbamasepiin, mida kasutatakse **epilepsia** või **bipolaarse häire** raviks
- **liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*), mis on taimne preparaat **depressiooni** raviks
- **metadoon**, mida kasutatakse **heroiini asendusravis**. Abakaviir suurendab metadooni organismist eemaldamise kiirust. Kui te võtate metadooni, kontrollitakse teid võõrutusnähtude suhtes. Arst võib teie metadooni annust muuta.

→ Kui te võtate mõnda neist ravimitest, **teavitage oma arsti või apteekrit**. Teie arst võib otsustada, et kohandab teie annust või et vajate täiendavat kontrolli.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

→ **Rääkige oma arstiga** Triumeq'i võtmisega seotud ohtudest ja kasust.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Triumeq'i, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks teha regulaarselt vereanalüüse ja teisi diagnostilisi uuringuid. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus HIV-vastane kaitse üles kõrvaltoimete riski.

Imetamine

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV võib rinnapiima kaudu jõuda lapseni.

Triumeq'is sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada:

→ **Pidage otsekohe nõu oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Triumeq võib põhjustada peeringlust ja muid tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

→ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, kui te ei ole kindel, kuidas Triumeq teie tähelepanuvõimele mõjub.

3. Kuidas Triumeq'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **Tavaline annus on üks tablett üks kord ööpäevas**

Neelake tablett koos vähese vedelikuga. Triumeq'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Lapsed ja noorukid vanuses 12...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg võivad võtta täiskasvanu annuse, milleks on üks tablett üks kord ööpäevas.

Ärge võtke antatsiidi 6 tunni jooksul enne Triumeq'i võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Triumeq'i võtmist. Teisi mao happesust langetavaid ravimeid (nagu ranitidiin ja omeprasool) võib manustada Triumeq'iga samaaegselt.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet antatsiidide kasutamise kohta koos Triumeq'iga.

Ärge võtke kaltsiumi- või rauapreparaati 6 tunni jooksul enne Triumeq'i võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Triumeq'i võtmist.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet kaltsiumipreparaatide, rauapreparaatide või multivitamiinide kasutamise kohta koos Triumeq'iga.

Kui te võtate Triumeq'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Triumeq'i tablette, **võtke nõu küsimiseks ühendust oma arsti või apteekriga.** Võimalusel näidake neile Triumeq'i pakendit.

Kui te unustate Triumeq'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke see niipea kui meelde tuleb. Ent kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 4 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake ravi nagu varem.

→ **Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te olete lõpetanud Triumeq'i võtmise

Kui olete mis tahes põhjusel lõpetanud Triumeq'i võtmise – eriti kui põhjuseks on kõrvaltoimed või mõni muu haigus:

Enne ravimi uuesti võtmist pidage nõu oma arstiga. Arst kontrollib, kas sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui teie arst on arvamusel, et sümptomid võivad olla seotud ülitundlikkusreaktsiooniga, **öeldakse teile, et te ei võtaks enam kunagi Triumeq'i ega ühtegi teist abakaviiri või dolutegraviiri sisaldavat ravimit.** Tähtis on seda nõuannet järgida.

Kui arst ütleb teile, et tohite Triumeq'i võtmist uuesti alustada, võidakse paluda, et võtaksite esimesed annused kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te saate HIV-nakkuse ravi, võib olla raske öelda, kas mingi sümptomi näol on tegemist Triumeq'i või teiste kasutatavate ravimite kõrvaltoimega või HIV-nakkuse enda ilminguga. **Seega on väga tähtis rääkida arstile kõikidest tervisliku seisundi muutustest.**

Ülitundlikkusreaktsioon (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B*5701 geenita patsientidel. Seda kirjeldatakse käesoleva infolehe lõigus pealkirjaga „Ülitundlikkusreaktsioonid”. **Väga tähtis on seda tõsist reaktsiooni puudutav teave läbi lugeda ja sellest aru saada.**

Lisaks allpool Triumeq'i kohta loetletud kõrvaltoimetele võivad HIV kombineeritud ravi ajal tekkida ka muud haigusseisundid.

Tähtis on lugeda selles lõigus sisalduvat teavet pealkirjaga „HIV kombinatsioonravi muud võimalikud kõrvaltoimed”.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Triumeq sisaldab abakaviiri ja dolutegraviiri. Mõlemad nimetatud toimeained võivad põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks.

Neid ülitundlikkusreaktsioone on sagedamini täheldatud abakaviiri sisaldavaid ravimeid võtvatel inimestel.

Kellel need reaktsioonid tekivad

Igahel, kes võtab Triumeq'i, võib tekkida ülitundlikkusreaktsioon, mis võib Triumeq'i võtmise jätkamisel osutada eluohtlikuks.

Selline reaktsioon tekib suurema tõenäosusega juhul, kui teil esineb geen nimetusega HLA-B*5701 (kuid reaktsioon võib tekkida ka juhul, kui see geen puudub). Enne Triumeq'i väljakirjutamist uuritakse teid selle geeni tuvastamiseks. Kui te teate, et teil esineb see geenitüüp, öelge seda oma arstile.

Ülitundlikkusreaktsioon tekkis umbes 3...4-l igast 100-st kliinilises uuringus abakaviiriga ravitud patsiendist, kellel puudus HLA-B*5701 geen.

Millised on sümptomid

Kõige sagedasemad sümptomid on:

palavik (kõrge kehatemperatuur) ja **nahalööve**.

Muud sagedased sümptomid on:

iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, tugev väsimus.

Muud sümptomid on:

liiges- või lihaskvalu, kaela turse, hingeldus, kurguvalu, köha, aeg-ajalt esinevad peavalud, silmapõletik (konjunktiviit), suuhaavandid, madal vererõhk, käte või jalgade surisemine või tuimus.

Millal need reaktsioonid ilmnevad

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad ilmuda igal ajal Triumeq-ravi käigus, kuid suurema tõenäosusega esimese 6 ravinäädala vältel.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga:

1 kui teil tekib nahalööve **VÕI**

2 kui teil tekivad sümptomid vähemalt kahest järgnevast grupist:

- **palavik**
- **hingeldus, kurguvalu või köha**
- **iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu**
- **tugev väsimus või valud või üldine halb enesetunne.**

Teie arst võib soovitada teil Triumeq'i võtmise lõpetada.

Kui te olete lõpetanud Triumeq'i võtmise

Kui te olete Triumeq-ravi lõpetanud ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, **ei tohi te ENAM KUNAGI kasutada Triumeq'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit**. Kui te seda teete, võib tundide jooksul tekkida eluohtlik vererõhu langus, mis võib lõppeda surmaga. Samuti ei tohi te enam kunagi uuesti kasutada dolutegraviiri sisaldavaid ravimeid.

Kui te olete mis tahes põhjusel lõpetanud Triumeq'i võtmise – eriti kui põhjuseks on kõrvaltoimed või muu haigus:

Enne ravi uuesti alustamist pidage nõu oma arstiga. Arst kontrollib, kas sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui teie arst on arvamusel, et sümptomid võisid olla seotud, **öeldakse teile, et te ei võtaks enam kunagi Triumeq'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit**. Samuti võidakse teile öelda, et te ei võtaks enam kunagi ühtegi dolutegraviiri sisaldavat ravimit. Tähtis on seda nõuannet järgida.

Mõnikord on pärast abakaviiri sisaldava ravi taasalustamist ülitundlikkusreaktsioonid tekkinud inimestel, kellel esines enne ravi katkestamist ainult üks infokaardil loetletud sümptomitest.

Väga harva on abakaviiri sisaldava ravi taasalustamisel ülitundlikkusreaktsioon tekkinud patsientidel, kellel ei esinenud abakaviiri sisaldava ravi eelneval kasutamisel ühtegi ülitundlikkuse sümptomit.

Kui arst ütleb teile, et tohite Triumeq'i võtmist uuesti alustada, võidakse paluda, et võtaksite esimesed annused kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

Kui te olete Triumeq'i suhtes ülitundlik, tagastage kõik kasutamata Triumeq'i tabletid ohutuks hävitamiseks. Küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Triumeq'i pakendisse kuulub **teabekaart**, mis tuletab teile ja meditsiinipersonalile meelde ülitundlikkusreaktsioonide ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel kümnest**:

- peavalu
- kõhulahtisus
- iiveldus
- unetus
- energiapuudus (*väsimus*).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel kümnest**:

- ülitundlikkusreaktsioon (vt „Ülitundlikkusreaktsioonid“ eespool käesolevas lõigus)
- isutus
- lööve
- sügelus
- oksendamise
- kõhuvalu
- ebamugavustunne kõhupiirkonnas
- seedehäire
- kõhupuhitus (*kõhugaasid*)
- pearinglus
- ebatavalised unenäod
- hirmunenäod
- depressioon (sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne)
- ärevus
- väsimus
- palavik (*kõrge kehatemperatuur*)

- köha
- ninaärritus või nohu
- juuste väljalangemine
- lihasvalu või –ebamugavus
- liigesvalu
- nõrkustunne
- üldine halb enesetunne

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel sajast**:

- enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme)
- maksapõletik (*hepatiit*)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- vere hüübimises osalevate rakkude arvu langus (*trombotsütopeenia*)
- madal punaste vereliblede (*aneemia*) või valgete vereliblede arv (*neutropeenia*)
- veresuhkru taseme tõus
- triglütseriidide (teatud tüüpi rasvad) sisalduse suurenemine veres

Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel tuhandest**:

- kõhunäärmepõletik (*pankreatiit*)
- lihaskoe lagunemine
- maksapuudulikkus (nähtudeks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus või ebatavaliselt tume uriin).

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- *amülaasiks* nimetatud ensüümi aktiivsuse suurenemine

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel kümnest tuhandest**:

- tuimus, kihelustunne nahal
- nõrkustunne jäsemetes
- nahalööve, mis võib kujuneda villideks ja meenutada väikeseid märklaudu (keskel tumedad laigud, mida ümbritseb kahvatu ala ja tume ring ümber serva) (*multiformne erüteem*)
- laialdaselt leviv lööve, millega kaasnevad villid ja naha irdumine, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ja raskekujulisem vorm, mis põhjustab naha irdumist rohkem kui 30% kehapinnalt (*toksiline epidermaalne nekrolüüs*)
- laktatsidoos (liigne piimhappe kogus veres)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- luuüdi ei ole võimeline tootma uusi punaseid vereliblesid (*isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia*).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime:

→ **pidage nõu oma arstiga**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

HIV kombinatsioonravi muud võimalikud kõrvaltoimed

HIV kombinatsioonravi (nt Triumeq'i) saavatel inimestel võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed.

Infektsiooni- ja põletikunähud

Kaugelearenenud HIV-nakkuse ehk AIDS-iga inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Sellised reaktsioonid võisid eelnevalt olla „varjatud“, mida nõrk immuunsüsteem enne ravi alustamist ei avastanud. Pärast ravi alustamist muutub immuunsüsteem tugevamaks ja võib hakata infektsioonide vastu võitlema, mille tagajärjel võivad tekkida infektsiooni- ja põletikunähud. Sümptomiteks on tavaliselt **palavik** pluss mõni järgmistest sümptomitest:

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem pärast tugevamaks muutumist rünnata ka terveid keha kudesid (*autoimmuunsed häired*). Autoimmuunsete häirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomiteks võivad olla:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südametegevus) või värisemine
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine)
- nõrkus, mis saab alguse kätest ja jalgadest ning liigub edasi kehatüve poole

Kui teil tekivad infektsiooni- või põletikunähud või kui te märkate mõnda ülalloeletatud sümptomitest:

→ **Rääkige sellest otsekohe oma arstile.** Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid infektsioonivastaseid ravimeid.

Liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid

Mõnedel HIV kombinatsioonravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib suurema tõenäosusega tekkida inimestel:

- kui nad on kombinatsioonravi saanud pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarvitavad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- liigesjäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumiseraskused.

Kui teil tekib mõni loetletud sümptomitest:

→ **Rääkige oma arstiga.**

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Triumeq'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP).

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Mitte eemaldada kuivatusaine pakikest.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Triumeq sisaldab

- Toimeained on dolutegraviir, abakaviir ja lamivudiin. Üks tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos, povidoon K29/32, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat. Opadry II Purple 85F90057 (sisaldab polüvinüülalkoholi-osaliselt hüdrolüüsitud, titaandioksiidi, makrogooli/PEG, talki, musta ja punast raudoksiidi).

Kuidas Triumeq välja näeb ja pakendi sisu

Triumeq'i õhukese polümeerikattega tabletid on punakaslillad kaksikkumerad ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „572 Tr1“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on pudelites, mis sisaldavad 30 tabletti.

Pudelis on kuivatusaine pakike niiskuse sidumiseks. Pärast pudeli avamist tuleb kuivatusaine pakike jätta pudelisse, seda ei tohi eemaldada.

Saadaval on ka multipakendid, mis sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolme 30 tabletiga pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis saadaval.

Müügiloo hoidja

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holland

Tootja

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Grunwaldzka 189, 60322 Poznan, Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Nederland

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

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

VIIVHIV 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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.