

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Purppuranpunainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen soikea tabletti, joka on kooltaan noin 22 x 11 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "572 Tri".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Triumeq on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4.). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B*5701-alleelia.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset ja nuoret (vähintään 40 kg:n painoiset)

Suositteltu Triumeq-annos aikuisille ja nuorille on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Triumeq-valmistetta ei pidä antaa aikuisille tai nuorille, jotka painavat alle 40 kg, koska se on kiinteä yhdistelmätabletti, jolloin annoksen pienentäminen ei ole mahdollista.

Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti eikä sitä pidä määrätä potilaille, joiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. Erillisiä dolutegraviiri-, abakaviiri- tai lamivudiinivalmisteita on saatavilla, jos jonkin vaikuttavan aineen käytön keskeyttäminen tai annoksen muuttaminen on aiheellista. Näissä tapauksissa lääkärin pitää tutustua näiden lääkevalmisteiden tuotetietoihin.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Triumeq-annoksen, se on otettava mahdollisimman pian, jos seuraavaan annokseen on aikaa yli 4 tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 4 tuntia, unohtunutta annosta ei pidä ottaa, vaan on vain jatkettava normaalia annostusohjelmaa.

Iäkkäät

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin käytöstä vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vain vähän tietoa. Näyttöä ei ole siitä, että iäkkäiden potilaiden annostuksen pitäisi olla erilainen kuin nuorempien aikuispotilaiden (ks. kohta 5.2). Tässä ikäryhmässä suositellaan erityistä varovaisuutta johtuen ikääntymiseen liittyvistä muutoksista kuten alentuneesta munuaisten toiminnasta ja hematologisten parametrien muutoksista.

Munuaisten vajaatoiminta

Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa ja sen vuoksi Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5-6), on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Triumeq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Triumeq voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Katso kohdat 4.4 ja 4.8.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

HIV:n tarttuminen

Tehokkaan antiretroviraalisen lääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Yliherkkyysreaktiot (ks. myös kohta 4.8)

Sekä abakaviirin että dolutegraviirin käyttöön liittyy yliherkkyysreaktioiden riski (ks. kohta 4.8). Näillä yliherkkyysreaktioilla on joitakin yhteisiä piirteitä, kuten kuume ja/tai ihottuma, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Ei ole mahdollista määrittää kliinisesti, johtuuko Triumeq-valmisteseen liittyvä yliherkkyysreaktio abakaviirista vai dolutegraviirista. Abakaviirin yhteydessä on todettu enemmän yliherkkyysreaktioita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole

hoidettu asianmukaisesti. Abakaviirin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviirin aiheuttamia yliherkkyyksireaktioita on raportoitu pienellä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleelia.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.

- Triumeq-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B*5701-alleelia ja joilla on ollut epäilty yliherkkyyksireaktio aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana.

- **Triumeq-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701 alleelia, jos epäillään yliherkkyyksireaktiota. Viivästys Triumeq-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa välittömään ja hengenvaaralliseen reaktioon. Potilaan kliinistä tilaa mukaan lukien maksan aminotransferaasi- ja bilirubiiniarvoja on seurattava.

- Jos Triumeq-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyyksireaktion vuoksi, **hoitoa Triumeq-valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria tai dolutegraviiria ei saa koskaan aloittaa uudelleen.**

- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviirin aiheuttaman yliherkkyyksireaktion jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyksireaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.

- Epäillyn yliherkkyyksireaktion saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Triumeq-tabletit, jotta vältetään abakaviirin ja dolutegraviirin käytön uudelleenaloittaminen.

Yliherkkyyksireaktioiden kliininen kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa yliherkkyyksireaktioita on raportoitu < 1 %:lla dolutegraviirilla hoidetuista potilaista joihin liittyi tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita.

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyyksireaktioita on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (puhkeamisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviirihoidon aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana.**

Lähes kaikissa abakaviirin aiheuttamissa yliherkkyyksireaktioissa ilmenee kuumetta ja/tai ihottumaa. Kohdassa 4.8 (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) on kuvattu yksityiskohtaisesti muita abakaviiriin liittyvien yliherkkyyksireaktioiden yhteydessä todettuja oireita ja merkkejä, mukaan lukien hengitys- ja ruuansulatuskanavan oireita. On tärkeä huomata, että näiden oireiden perusteella **yliherkkyyksireaktio voidaan diagnosoida väärin hengitystiesairaudeksi (pneumonia, bronkiitti, faryngiitti) tai gastroenteriitiksi.** Yliherkkyyksireaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoito jatketaan, ja ne **voivat olla henkeä uhkaavia.** Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoido lopetetaan.

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoidon muusta syystä kuin yliherkkyyksireaktion oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Abakaviirihoidon uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti

saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Maksasairaus

Triumeq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilaille, joilla on merkittäviä taustalla olevia maksasairauksia. Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoitoa aikana ja heitä on seurattava normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla todetaan merkkejä maksasairauden pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on krooninen hepatiitti B tai C

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan liittyvien haittavaikutusten riski on lisääntynyt potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä hepatiitti B:n tai C:n hoitoon, tutustu myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhtevetoihin.

Triumeq sisältää lamivudiinia, joka tehoaa hepatiitti B:hen. Abakaviirilla ja dolutegraviirilla ei ole tällaista vaikutusta. Hepatiitti B:n hoitoa pelkästään lamivudiinilla ei yleensä katsota riittäväksi, koska resistentin hepatiitti B:n kehittymisen riski on suuri. Siksi yleensä tarvitaan lisäksi toinen viruslääke, jos Triumeq-valmistetta annetaan potilaalle, jolla on myös hepatiitti B -infektio. Hoito-ohjeisiin pitää tutustua.

Jos Triumeq-hoito lopetetaan potilaalta, jolla on myös hepatiitti B -virusinfektio, suositellaan, että sekä maksan toimintaa että hepatiitti B-viruksen replikaatiota kuvaavia markkereita seurataan säännöllisesti, koska lamivudiinihoidon lopettaminen voi aiheuttaa hepatiitin äkillisen pahenemisen.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoitoa aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttama keuhkokuume (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Elpyvän immunitetin oireyhtymään sopivaa biokemiallisten maksa-arvojen kohoamista on havaittu dolutegraviirihoidon alussa joillakin potilailla, joilla oli samanaikaisesti myös hepatiitti B- ja/tai -C-infektio. Maksa-arvojen seuranta suositellaan, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti B- ja/tai -C-infektio. (Ks. Potilaat, joilla on krooninen hepatiitti B tai C aiemmin tässä kohdassa, ks. myös kohta 4.8).

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleosidi- ja nukleotidianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleosidi- ja nukleotidianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin antiretroviraalisen lääkityksen käytöstä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Sydäninfarkti

Havainnoivat tutkimukset ovat osoittaneet yhteyden sydäninfarktin ja abakaviirin käytön välillä. Tutkitut olivat pääosin potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. Kliinisistä tutkimuksista saaduissa tiedoissa oli joitakin sydäninfarktitaipauksia eikä tietojen perusteella voida sulkea pois sydäninfarktirisikin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan havainnoivista kohorttitutkimuksista ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoidon ja sydäninfarktirisikin välillä ei voida vahvistaa eikä kumota. Mahdollista riskin lisääntymistä selittävää biologista mekanismia ei toistaiseksi ole varmistettu. Kun Triumeq-valmistetta määrätään potilaalle, on ryhdyttävä toimenpiteisiin, joilla yritetään minimoida kaikki riskitekijät, joihin voidaan vaikuttaa (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia).

Osteonekroosi

Osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (joita ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, bisfosfonaatit, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), mutta osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavilla potilailla ja/tai pitkään jatkuneen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunistiset infektiot

Potilaalle on kerrottava, ettei Triumeq tai mikään muu retroviruslääke paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektoita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV-infektion liitännäistautien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa valvonnassa.

Lääkeaineresistenssi

Dolutegraviirin suositusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa potilaille, joilla on integraasineestäjäresistenssi, joten Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella näille potilaille.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Dolutegraviirin suositusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti etraviriinin (ilman tehostettuja (boosted) proteaasin estäjiä), efavirensin, nevirapiinin, rifampisiinin, tipranaviirin/ritonaviirin, karbamatsepiinin, fenytioinin, fenobarbitaalin ja mäkikuisman kanssa, joten Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella näitä lääkkeitä käyttäville potilaille (ks. kohta 4.5).

Triumeq-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti moniarvoisia kationeja sisältävien antasidien kanssa. Triumeq-valmiste suositellaan annettavaksi 2 tuntia ennen näiden lääkeaineiden ottamista tai 6 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Lisäravinteet tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, suositellaan otettavaksi 2 tuntia ennen Triumeq-valmisteen ottamista tai 6 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Dolutegraviiri suurentaa metformiinipitoisuuksia. Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun dolutegraviirin anto yhdessä metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan (ks. kohta 4.5). Metformiini eliminoituu munuaisten kautta, ja siksi on tärkeää tarkkailla munuaistoimintaa kun metformiinia annetaan dolutegraviirin kanssa. Tämä yhdistelmä voi lisätä maitohappoasidoosin riskiä potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (3a tason kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 45–59 ml/min), ja varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita. Metformiiniannoksen pienentämistä tulisi harkita.

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Triumeq-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun dolutegraviiria, abakaviiria, lamivudiinia tai emtrisitabiinia sisältävän lääkevalmisteen kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Triumeq sisältää dolutegraviiria, abakaviiria ja lamivudiinia ja sen vuoksi kuhunkin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Triumeq-valmisteella. Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin välillä ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Muiden lääkeaineiden vaikutus dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin farmakokinetiikkaan

Dolutegraviiri eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla uridiinidifosfaattiglukuronosyyliitransferaasi (UGT)1A1-entsyymin välityksellä. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, CYP3A4:n, P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiroteiinin (BCRP) substraatti, joten Triumeq-valmisteen anto samanaikaisesti muiden UGT1A1:tä, UGT1A3:a, UGT1A9:ää, CYP3A4:ää ja/tai P-gp:tä estävien lääkeaineiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien toimintaa indusoivat lääkeaineet saattavat pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeuttista tehoa (ks. taulukko 1).

Tietyt mahalaukun happamuutta vähentävät lääkeaineet heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 1).

Abakaviiri metaboloituu UGT (UGT2B7) -entsyymin ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoivien (esim. rifampisiini, karbamatsepiini ja

fenytoiini) tai estävien (esim. valproiinihappo) lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta.

Lamivudiini erittyy munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittävät orgaanisten kationien kuljettaja (OCT) 2 ja MATE1 ja MATE2-K (multidrug and toxin extrusion transporter) -kuljettajaproteiinit. Trimetopriimin (näiden kuljettajaproteiinien estäjä) on osoitettu suurentavan lamivudiinin pitoisuuksia plasmassa, mutta tämä suureneminen ei ollut kliinisesti merkittävää (ks. taulukko 1). Dolutegraviiri on OCT2:n ja MATE1:n estäjä, mutta lamivudiinin pitoisuudet olivat poikittaisessa tutkimusanalyysissä samanlaisia riippumatta siitä, käytettiinkö samanaikaisesti dolutegraviiria vai ei, mikä viittaa siihen, että dolutegraviiri ei vaikuta lamivudiinialtistukseen *in vivo*. Lamivudiini on myös maksan OCT1 -kuljettajaproteiinin substraatti. Koska maksan kautta tapahtuvalla eliminaatiolla on vain vähäinen merkitys lamivudiinin puhdistumassa, OCT1-kuljettajaproteiinin eston aiheuttamat yhteisvaikutukset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä.

Vaikka abakaviiri ja lamivudiini ovat BCRP:n ja P-gp:n substraatteja *in vitro*, ottaen huomioon abakaviirin ja lamivudiinin suuret absoluuttiset hyötyosuudet (ks. kohta 5.2), näiden kuljettajaproteiinien estäjät eivät todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi abakaviirin tai lamivudiinin pitoisuuksiin.

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

In vivo dolutegraviirilla ei ollut vaikutusta midatsolaamiin, joka on CYP3A4:n koetinsubstraatti. *In vitro* ja/tai *in vivo* tietojen perusteella dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat jonkin merkittävän entsyymin tai kuljettajaproteiinin kuten CYP 3A4, CYP 2C9 ja P-gp substraatteja (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten OCT2- ja MATE1 -kuljettajaproteiinien toimintaa. Potilaiden glomerulussuodosnopeuden (erittynyt osuus on riippuvainen OCT2- ja MATE-1-proteiinivälitteisestä kuljetuksesta) havaittiin pienentyneen 10–14 % *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa suurentaa *in vivo* sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OCT2- tai MATE-1-proteiineista (esim. metformiini) (ks. taulukko 1).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT)1 ja OAT3 toimintaa. Koska OAT-substraatin, tenofoviirin, farmakokinetiikka ei muuttunut *in vivo*, OAT1:n inhiboituminen on epätodennäköistä *in vivo*. OAT3-kuljetinproteiinin estoa ei ole tutkittu *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa lisätä sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OAT3-kuljettajaproteiinista.

Abakaviiri oli MATE1:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Lamivudiini oli OCT1:n ja OCT2:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Taulukossa 1 on lueteltu varmistetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset valikoitujen retroviruslääkkeiden ja muiden kuin antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Yhteisvaikutustaulukko

Dolutegraviirin, abakaviirin, lamivudiinin ja muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 1 (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”). Taulukkoa ei pidä tulkita kaiken kattavaksi, mutta se kuvaa tutkittuja luokkia.

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Antiretroviraaliset lääkkeet		
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etraviriini ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä pienensi dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Koska dolutegraviirin suositeltu annos potilaille, jotka käyttävät etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä, on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, Triumeq-valmistetta ei suositella annettavaksi samaan aikaan etraviriinin kanssa, ellei samanaikaisesti anneta atatsanaviiri/ritonaviiri, darunaviiri/ritonaviiri tai lopinaviiri/ritonaviiri -yhdistelmää (ks. jäljempänä taulukossa).
Lopinaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Darunaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Efavirentsi/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirentsi ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti efavirentsin kanssa, joten efavirentsin antoa samanaikaisesti Triumeq-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Nevirapiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu. Induktion vuoksi on odotettavissa vastaava altistuksen pieneneminen kuin efavirentsin yhteydessä.)	Samanaikainen anto nevirapiinin kanssa saattaa pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa entsyymi-induktion vuoksi eikä sitä ole tutkittu. Nevirapiinin vaikutus dolutegraviiri-altistukseen on

		todennäköisesti vastaava tai pienempi kuin efavirensilla. Dolutegraviirin annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti nevirapiinin kanssa, joten nevirapiinin antoa samanaikaisesti Triumeq-valmisteen kanssa ei suositella.
Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Tenofoviiri Emtrisitabiini, didanosini, stavudiini, tsidovudiini.	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofoviiri ↔ Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun Triumeq-valmistetta käytetään yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymin estäjien kanssa. Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdistelmänä emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa, koska sekä lamivudiini (jota Triumeq sisältää) ja emtrisitabiini ovat sytidiinianalogeja (eli on olemassa solunsisäisten yhteisvaikutusten riski, (ks. kohta 4.4)).
<i>Proteaasin estäjät (PI, Protease Inhibitor)</i>		
Atatsanaviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atatsanaviiri ↔ (historialliset verrokkit) (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Atatsanaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Tipranaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 %	Dolutegraviirin suositusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti tipranaviiri/ritonaviiri -yhdistelmän kanssa, joten tipranaviiri/ ritonaviiri -yhdistelmän antoa samanaikaisesti

	Tipranaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Triumeq-valmisteen kanssa ei suositella.
Fosamprenaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Fosamprenaviiri/ritonaviiri -yhdistelmä pienentää dolutegraviirin pitoisuuksia, mutta rajoitetun tiedon mukaan yhdistelmä ei vähentänyt dolutegraviirin tehoa vaiheen III tutkimuksissa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Nelfinaviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / abakaviiri	Abakaviiri AUC ↓ 32 %	
Darunaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut viruslääkkeet		
Bosepreviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % bosepreviiri ↔ (historialliset verrokkit)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Daklatasviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasviiri ↔	Daklatasviiri ei kliinisesti merkittävästi muuttanut dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviiri ei muuttanut daklatasviirin pitoisuutta plasmassa. Annosmuutos ei ole tarpeen.

Infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet		
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Triumeq-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / lamivudiini (160 mg / 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vrk ajan / 300 mg:n kerta-annos)	Lamivudiini: AUC ↑43 % C _{max} ↑7 % Trimetopriimi: AUC ↔ Sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisten kationien kuljetuksen esto)	
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin kanssa, joten rifampisiinin antoa samanaikaisesti Triumeq-valmisteen kanssa ei suositella.
Rifabutiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Epilepsialääkkeet		
Karbatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Koska dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa kun sitä annetaan yhdessä karbatsepiinin kanssa, DTG/ABC/3TC FDC:tä ei suositella potilaille, jotka käyttävät karbatsepiinia
Fenobarbitaali/dolutegraviiri Fenytoiini/dolutegraviiri Okskarbatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu; UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	Koska dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa kun sitä annetaan yhdessä metaboliaan vaikuttavien indusoriaineiden kanssa, DTG/ABC/3TC FDC:tä ei suositella potilaille, jotka käyttävät metaboliaan vaikuttavia indusoriaineita.
Antihistamiinit (histamiinin H₂-reseptorin salpaajat)		
Ranitidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

	yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	
Simetidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Solunsalpaajat		
Kladribiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota <i>in vitro</i> , mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Osa kliinisistä havainnoista viittaa myös mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	Triumeq-valmisteeseen ja kladribiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Opioidit		
Metadoni/abakaviiri (40–90 mg kerran vuorokaudessa 14 vrk ajan / 600 mg:n kerta-annos, sitten 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vrk ajan)	Abakaviiri: AUC ↔ C _{max} ↓35 % Metadoni: CL/F ↑22 %	Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa, mutta joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
Retinoidit		
Retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Yhteisvaikutukset mahdollisia alkoholidehydrogenaasin välityksellä toimivan yhteisen eliminaatioreitin vuoksi (abakaviirikomponentti).	Ei riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseen.
Muut		
<i>Alkoholi</i>		
Etanoli/dolutegraviiri Etanoli/lamivudiini Etanoli/abakaviiri (kerta-annos 0,7 g/kg / 600 mg:n kerta-annos)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu (alkoholidehydrogenaasin esto) Abakaviiri: AUC ↑ 41 % Etanoli:	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

	AUC ↔	
<i>Sorbitoli</i>		
Sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Triumeq-valmisteen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seuranta.
<i>Antasidit ja ravintolisät</i>		
Magnesiumia/ alumiinia sisältävät antasidit / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit on otettava selvästi eri aikaan kuin Triumeq (vähintään 2 tuntia Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen).
Kalsiumvalmisteet/ dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Lisäravinteet tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia-, rautaa- tai magnesiumia on otettava selvästi eri aikaan kuin Triumeq (vähintään 2 tuntia Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen).
Rautavalmisteet/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	
Monivitamiinivalmisteet (kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät) / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroidit</i>		
Prednisoni	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Metformiini/dolutegraviiri	Metformiini ↑ Dolutegraviiri ↔ Kun samanaikaisesti annetaan dolutegraviiria 50 mg kerran vuorokaudessa:	Sokeritasapainon hallinnan säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttamista on harkittava, kun dolutegraviirin samanaikainen anto metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on

	<p>Metformiini AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Kun annetaan samanaikaisesti dolutegraviiria 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %</p>	<p>keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiini annoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutegraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks kohta 4.4).</p>
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma/dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri↓ (Ei tutkittu, UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)</p>	<p>Koska dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa annettaessa yhdessä mäkikuisman kanssa, DTG/ABC/3TC FDC:tä ei suositella.</p>
<i>Oraaliset ehkäisyvalmisteet</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja norelgestromiini (NGMN) / dolutegraviiri	<p>Dolutegraviirin vaikutus: EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Dolutegraviirin vaikutus: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %</p>	<p>Dolutegraviirilla ei ollut farmakodynaamista vaikutusta luteinisoivaan hormoniin (LH), follikkeliä stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Oraalisten ehkäisyvalmisteiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä käytetään samanaikaisesti Triumeq-valmisteen kanssa.</p>

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen Triumeq-hoidon aloittamista. Triumeq-valmistetta käyttävien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon ajan.

Raskaus

Kun raskaana olevan naisen HIV-infektiota päätetään hoitaa retroviruslääkkeillä ja näin vähentää vertikaalisen tartunnan riskiä vastasyntyneelle, on otettava huomioon sekä eläinkokeista kertynyt tutkimustieto, että kliininen kokemus raskaana olevien naisten hoidosta.

Seurantatutkimuksen alustavien tietojen mukaan dolutegraviirille (yksi Triumeqin vaikuttavista aineista) hedelmöittymisen aikaan altistuneille äideille ilmaantuu enemmän sikiön hermostoputken kehityshäiriöitä (0,9 prosenttia) verrattuna äiteihin, jotka ovat altistuneet muilla lääkeaineilla annettavalle hoidolle (0,1 prosenttia).

Yleisessä populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000 elävänä syntynyttä lasta kohti (0,05–0,1 prosenttia). Koska hermostoputken kehityshäiriöt tapahtuvat sikiön kehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (jolloin hermostoputket sulkeutuvat), tämä mahdollinen riski koskee naisia, jotka altistuvat dolutegraviirille hedelmöittymisen aikana ja raskauden varhaisvaiheessa. Dolutegraviirin käyttöön liittyvän hermostoputken kehityshäiriöiden mahdollisen riskin vuoksi Triumeq-valmistetta ei saa käyttää raskauden ensimmäisellä kolmanneksella, paitsi jollei hoitovaihtoehtoja ole.

Tiedot yli tuhannesta lapsesta, joiden äidit altistuivat dolutegraviirille raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, eivät viittaa siihen, että epämuodostumien ja sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvien kielteisten vaikutusten riski olisi suurentunut. Koska ei kuitenkaan tunneta mekanismeja, jolla dolutegraviiri voi häiritä ihmisen raskautta, sen käytön turvallisuutta raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella ei voida vahvistaa. Triumeq-valmistetta tulee käyttää raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella vain, jos mahdollinen sikiöön kohdistuva riski on perusteltu odotetun hyödyn vuoksi.

Dolutegraviirin lisääntymistoksikologisissa eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen, ei myöskään hermostoputken kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Dolutegraviirin osoitettiin eläimillä läpäisevän istukkaesteen.

Kohtalaisen laajat tiedot yksittäisten vaikuttavien aineiden, abakaviirin ja lamivudiinin, käytöstä yhdistelmähoitona raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen (yli 400 raskautta, joissa altistus tapahtui ensimmäisellä raskauskolmanneksella). Lamivudiinin osalta laajat tiedot (yli 3 000 raskautta, tiedot ensimmäiseltä raskauskolmannekselta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Abakaviirin osalta kohtalaisen laajat tiedot (yli 600 raskautta, tiedot ensimmäiseltä raskauskolmannekselta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen.

Abakaviiri ja lamivudiini saattavat estää solun DNA:n replikaatiota ja abakaviiri on todettu karsinogeeniseksi eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti B ja jotka saavat lamivudiinia sisältävää lääkettä, kuten Triumeq-valmistetta, ja jotka tulevat raskaiksi, on huomioitava, että hepatiitti voi uusiutua, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu aiheuttavan *in vitro* ja *in vivo* eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö dolutegraviiri ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevat eläinkokeista saadut toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että dolutegraviiri erittyy maitoon. Imettävillä rotilla, jotka saivat dolutegraviiria 50 mg/kg oraalisenä kerta-annoksena 10 vuorokauden kuluttua synnytyksestä, dolutegraviirin pitoisuudet maidossa olivat yleisesti suurempia kuin pitoisuudet veressä.

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen

rintamaitoon.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (< 4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetty pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

HIV-tartunnan välttämiseksi suositellaan, että naiset, joilla on HIV-infektio, eivät missään olosuhteissa imetä lapsiaan.

Hedelmällisyys

Dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeet viittaavat siihen, että dolutegraviirilla, abakaviirilla tai lamivudiinilla ei ole vaikutusta miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että dolutegraviirihoidon aikana on esiintynyt huimausta. Potilaan kliininen tila ja Triumeq-valmisteen haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joiden katsottiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän dolutegraviiriin ja abakaviiri/lamivudiinin käyttöön olivat pahoinvointi (12 %), unettomuus (7 %), huimaus (6 %) ja päänsärky (6 %).

Monet jäljempänä taulukossa luetelluista haittavaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilailla, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoittumaa (erythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Vaikein haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyi hoitoon dolutegraviirilla ja abakaviiri/lamivudiinilla ja joka todettiin yksittäisillä potilailla, oli yliherkkyysoireyhtymä, johon liittyi ihottumaa ja vaikeita vaikutuksia maksaan (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvausta tästä osiosta).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän Triumeq-valmisteen aineosiin ja jotka on todettu kliinisessä tutkimuksessa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 2: Taulukkomuotoinen yhteenveto dolutegraviiriin ja abakaviiriin/lamivudiinin yhdistelmään liittyvistä haittavaikutuksista: vaiheen IIb–IIIb kliinisistä tutkimuksista tai myyntiluvan myöntämisen

jälkeisistä kokemuksista yhdistettyjen tietojen analyysissä; ja haittavaikutuksista, jotka liittyivät hoitoon dolutegraviirilla, abakaviirilla ja lamivudiinilla kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun niitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa

Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen:	Neutropenia ¹ , anemia ¹ , trombositopenia ¹
Hyvin harvinainen:	puhdas punasoluaplasia ¹
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleinen:	yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
Melko harvinainen:	elpyvän immunitetin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
Yleinen:	ruokahaluttomuus ¹
Melko harvinainen:	hypertriglyseridemia, hyperglykemia
Hyvin harvinainen	maitohappoasidoosi ¹
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Hyvin yleinen:	unettomuus
Yleinen:	poikkeavat unet, masennus, ahdistuneisuus ¹ , painajaiset, unihäiriö
Melko harvinainen:	itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritys (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Yleinen:	heitehuimaus, uneliaisuus, letargia ¹
Hyvin harvinainen:	perifeerinen neuropatia ¹ , parestesia ¹
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen:	yskä ¹ , nenäoireet ¹
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi, ripuli
Yleinen:	öksentelu, ilmavaivat, vatsakipu, ylävatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, ruokatorven refluksitauti, ylävatsavaivat (dyspepsia)
Harvinainen:	Haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen:	hepatiitti
Harvinainen	Akuutti maksan vajaatoiminta

<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen:	ihottuma, kutina, alopesia ¹
Hyvin harvinainen:	monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme) ¹ , Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen:	nivelsärky ¹ , lihasvaivat ¹ (mukaanlukien myalgia ¹)
Harvinainen:	rabdomyolyysi ¹
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen:	väsymys
Yleinen:	heikkous, kuume ¹ , yleinen huonovointisuus ¹
<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen:	Kreatiniinikinaasiarvon (CK) kohoaminen, alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) kohoaminen
Harvinainen:	kohonneet amylaasiarvot ¹
¹ Tämä haittavaikutus todettiin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen dolutegraviirilla, abakaviirilla tai lamivudiinilla, kun niitä käytettiin muiden retroviruslääkkeiden kanssa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen Triumeq-valmisteella.	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyysoireet

Sekä abakaviirin että dolutegraviirin käyttöön liittyy yliherkkyysoireiden riski. Yliherkkyysoireitä todettiin enemmän abakaviirin yhteydessä. Näillä lääkevalmisteilla todetuilla yliherkkyysoireillä (kuvattu jäljempänä) on joitakin yhteisiä piirteitä, kuten kuume ja/tai ihottuma, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Sekä abakaviiriin että dolutegraviiriin liittyvien reaktioiden tyypillinen puhkeamisaika oli 10–14 päivää, mutta reaktioita abakaviirille saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Triumeq-hoito täytyy keskeyttää heti, jos yliherkkyysoireitä ei voida sulkea pois kliinisesti perusteellisesti, eikä Triumeq-valmisteen tai minkään muun abakaviiria tai dolutegraviiria sisältävän lääkevalmisteen käyttöä saa koskaan aloittaa uudelleen. Katso lisätietoja kohdasta 4.4 potilaan hoidosta, jos epäillään yliherkkyysoireitä Triumeq-valmisteelle.

Dolutegraviiriyliherkkyys

Oireita olivat ihottuma, yleisoireet ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöt, kuten vaikeat maksareaktiot.

Abakaviiriyliherkkyys

Tämän yliherkkyysoireiden merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet, joita on raportoitu vähintään 10 %:lla yliherkkyysoireiden saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysoireitä, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat

ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

Iho	Ihottuma (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
<i>Ruuansulatuskanava</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu , suun haavaumat
<i>Hengitystiet</i>	Hengenahdistus, yskä , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta
<i>Sekalaiset</i>	Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	Päänsärky , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	Kohonneet maksa-arvot , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	Lihassärky , harvinaisena myölyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiniinikinaasiarvot (CK)
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyysoireyhtymään liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviirin aiheuttaman yliherkkyysoireyhtymän jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireyhtymä on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema. Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoitoa uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoitoa lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyysoireyhtymän oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiriä).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat saaneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkään. Osteonekroosin esiintymistiheyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muutokset laboratorioarvoissa

Seerumin kreatiniiniarvon nousua todettiin dolutegraviirihoidon ensimmäisellä viikolla, ja se pysyi vakaana koko 96 viikon jakson ajan. SINGLE-tutkimuksessa havaittiin keskimääräinen muutos, 12,6 µmol/l, lähtötasosta, kun hoitoa oli jatkettu 96 viikon ajan. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä, koska ne eivät kuvaa glomerulusten suodatusnopeuden muutosta.

Dolutegraviirihoidon aikana on raportoitu myös oireetonta kreatiniinikinaasiarvojen (CK) kohoamista lähinnä fyysisen rasituksen yhteydessä.

Samanaikainen hepatiitti B tai C

Vaiheen III tutkimuksiin sai ottaa mukaan samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavia potilaita, mikäli maksan toimintakokeiden lähtöarvot olivat enintään viisinkertaiset normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuina. Kaiken kaikkiaan turvallisuusprofiili oli samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla ei ollut B- tai C-hepatiittia, joskin ASAT- ja ALAT-arvojen poikkeavuuksia ilmeni enemmän B- ja/tai C-hepatiittia sairastavien alaryhmässä kaikissa hoitoryhmissä.

Pediatriset potilaat

Triumeq-valmisteen vaikutuksista lapsipotilaisiin ei ole kliinisiä tutkimustietoja. Yksittäisiä komponentteja on tutkittu nuorilla (12–17-vuotiailla).

Dolutegraviirista saatujen rajallisten tietojen perusteella, kun sitä käytettiin erillisenä yksikkönä yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa nuorten (12–17-vuotiaiden) hoitoon, ei todettu muun tyyppisiä haittavaikutuksia kuin aikuisilla oli havaittu.

Abakaviirin ja lamivudiinin erillisvalmisteita on tutkittu erikseen ja antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kaksiosaisena nukleosidiperustana pediatristen HIV-potilaiden hoidossa sekä potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkkeitä, että potilailla, jotka olivat saaneet retroviruslääkkeitä (abakaviirin ja lamivudiinin käytöstä alle kolmen kuukauden ikäisille pikkulapsille on saatavilla vähän tietoa). Ei todettu muun tyyppisiä haittavaikutuksia kuin aikuisilla on todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin akuuttiin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai löydöksiä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden ja löydösten lisäksi.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava mahdollisia Myrkytystietokeskuksen ohjeita. Triumeq-valmisteen yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoitoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voidaan käyttää yliannostuksen hoidossa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Ei tiedetä, voidaanko abakaviiri

poistaa peritoneaali- tai hemodialyysillä. Koska dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR13

Vaikutusmekanismi

Dolutegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Abakaviiri ja lamivudiini ovat voimakkaita selektiivisiä HIV-1:n ja HIV-2:n estäjiä. Sekä abakaviiri että lamivudiini metaboloituvat portaittain solunsisäisten kinaasien avulla vaikuttaviksi muodokseen 5'-trifosfaateiksi (TP), joilla on pidemmät solunsisäiset puoliintumisajat, mahdollistaen annostelun kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Lamivudiini-TP (sytidiinin analogi) ja karboviiri-TP (abakaviirin aktiivinen trifosfaattimuoto, guanosiinin analogi) ovat HIV:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) substraatteja ja kilpailevia estäjiä. Niiden tärkeimmän antiviraalisen vaikutuksen saa kuitenkin aikaan monofosfaattimuodon asettuminen viruksen DNA-ketjuun, mistä on seurauksena ketjun muodostumisen pysähtyminen. Abakaviiri- ja lamivudiinitrifosfaattien affiniteetti isäntäsolun DNA-polymeraaseja kohtaan on huomattavasti vähäisempi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho in vitro

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin on osoitettu estävän replikaatiota sekä HIV:n laboratorioskannoissa että kliinisissä isolaateissa useissa eri solutyypeissä, mukaan lukien transformoiduissa T-solulinjoissa, monosyyteistä tai makrofageista peräisin olevissa linjoissa ja aktivoitujen perifeerisen veren mononukleaarisolujen (peripheral blood mononuclear cells, PMBC) primaariviljelmissä sekä monosyyteissä/makrofageissa. Vaikuttavan aineen pitoisuus, joka tarvittiin vaikuttamaan virusreplikaation 50 %:lla (IC_{50} – puolet maksimaalisen virusreplikaation estävästä pitoisuudesta) vaihteli virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

Dolutegraviirin IC_{50} erilaisissa laboratorioskannoissa oli PBMC-soluja käytettäessä 0,5 nM ja MT-4-soluja käytettäessä se oli 0,7–2 nM. Vastaavia IC_{50} -arvoja saatiin kliinisillä isolaateilla, eikä alatyypin välillä ollut huomattavia eroja. Paneelissa, joka koostui alatyypeihin A, B, C, D, E, F ja G ja ryhmään O kuuluneista 24 HIV-1-isolaatista, IC_{50} -arvojen keskiarvo oli 0,2 nM (vaihteluväli 0,02–2,14). Kolmessa HIV-2-isolaatissa IC_{50} -arvojen keskiarvo oli 0,18 nM (vaihteluväli 0,09–0,61).

Abakaviirin keskimääräinen IC_{50} HIV-1-IIIB- ja HIV-1-HXB2-laboratorioskantoja vastaan oli välillä 1,4–5,8 μ M. Lamivudiinin IC_{50} -arvojen mediaani tai keskiarvo HIV-1-laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 0,007–2,3 μ M. Abakaviirin IC_{50} -arvojen keskiarvo HIV-2- (LAV2- ja EHO-) laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 1,57–7,5 μ M ja lamivudiinin välillä 0,16–0,51 μ M.

Abakaviirin IC_{50} -arvot HIV-1-ryhmän M alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,002–1,179 μ M, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,022–1,21 μ M ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,024–0,49 μ M. Lamivudiinin IC_{50} -arvot HIV-1:n alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,001–0,170 μ M, ryhmän

O alatyyppejä vastaan 0,030–0,160 µM ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,002–0,120 µM perifeerisissä veren mononukleaarisoluissa.

HIV-1-isolaatit (CRF01_AE, n = 2; CRF02_AG, n = 12; ja alatyypin C tai CRF_AC, n = 13), jotka oli saatu 37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta aiemmin hoitamattomalta potilaalta, olivat herkkiä abakaviirille (IC₅₀:n kerrannaismuutokset < 2,5) ja lamivudiinille (IC₅₀:n kerrannaismuutokset < 3,0), lukuun ottamatta kahta CRF02_AG-isolaattia, joille abakaviirin IC₅₀-arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O isolaatit potilailta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiviraalista hoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu soluviljelmissä olevan muita kuin alatyypin B isolaatteja ja HIV-2-isolaatteja vastaan antiviraalisesti yhtä tehokas kuin alatyypin B isolaatteja vastaan.

Antiviraalinen teho yhdistettynä muihin virislääkkeisiin

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* dolutegraviirin ja muiden retroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: stavudiini, abakaviiri, efavirensi, nevirapiini, lopinaviiri, amprenaviiri, enfuvirtidi, maraviroki, adefoviiri ja raltegraviiri) eikä ribaviiriinilla ollut havaittavaa vaikutusta dolutegraviirin tehoon.

Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI), didanosiin, emtrisitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviirin, tsalsitabiinin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NNRTI), nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI), amprenaviirin, kanssa.

Lamivudiinin ja muiden retroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosini, nevirapiini, tsalsitabiini ja tsidovudiini) ei havaittu antagonistisia vaikutuksia *in vitro*.

Ihmisen seerumin vaikutus

Sataprosenttisessa ihmisen seerumissa dolutegraviirin tehon kerrannaisiirtymä (fold shift) oli keskimäärin 75-kertainen, minkä seurauksena proteiinin suhteen korjattu IC₉₀ oli 0,064 mikrog/ml. Plasman proteiineihin sitoutumista selvittävät *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisina pitoisuuksina abakaviiri sitoutuu vain heikosti tai kohtalaisesti (noin 49-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %).

Resistenssi

Resistenssi in vitro: (dolutegraviiri)

Resistenssin kehittymistä tutkittiin *in vitro* peräkkäisten siirrostusten (serial passage) avulla. Kun käytettiin HIVIII-laboratoriokantaa 112 vuorokautta kestäneen siirrostuksen aikana, valikoituneet mutaatiot ilmaantuivat hitaasti. Substituutiot todettiin kohdissa S153Y ja F. Nämä mutaatiot eivät valikoituneet potilailla, jotka olivat saaneet dolutegraviirihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. NL432-kantaa käytettäessä mutaatiot E92Q (kerrannaismuutos 3) ja G193E (kerrannaismuutos 3) valikoituivat. Nämä mutaatiot valikoituivat potilailla, joilla oli jo raltegraviiri-resistenssi ja jotka olivat sen jälkeen saaneet dolutegraviiria (luokiteltu sekundaarimutaatioksi dolutegraviirin suhteen).

Myöhemmissä selektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B kliinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyypin C (n = 2) ja A/G (n = 2) isolaateissa integraasin substituutio R263K valikoitui yhdessä isolaatissa ja G118R kahdessa isolaatissa. R263K raportoitiin kahdella potilaalla, joilla oli B- ja C-alatyypin, kliinisessä tutkimusohjelmassa aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneille potilaille, jotka eivät olleet

käyttäneet integraasin estäjiä, mutta sillä ei ollut vaikutusta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. G118R heikentää herkkyyttä dolutegraviirille kohdennetuissa mutanteissa (kerrannaisuutos 10), mutta sitä ei havaittu potilailla, jotka saivat dolutegraviiria vaiheen III tutkimusohjelmassa.

Raltegraviiriin/elvitegraviiriin liittyvät primaarimutaatiot (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ja T66I) eivät yksittäisinä mutaatioina vaikuta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. Kun mutaatiot, jotka on luokiteltu integraasin estäjiin (raltegraviiriin/elvitegraviiriin) liittyviksi sekundaarimutaatioiksi, lisätään primaarimutaatioihin (poislukien Q148) kokeissa, jotka tehdään kohdennetuilla mutanteilla, herkkyys dolutegraviirille on edelleen muuttumaton tai lähellä villin tyyppin tasoa. Q148-mutaatiota kantavien virusten ollessa kyseessä havaitaan, että dolutegraviiriin kerrannaisuutos suurenee sekundaarimutaatioiden määrän kasvaessa. Q148:aan perustuvien mutaatioiden (H/R/K) vaikutus vahvistettiin myös kohdennetuilla mutanteilla tehdyissä *in vitro* -siirrostuskokeissa. NL432-kannalla tehdyissä peräkkäisissä siirrostuksissa (serial passage), jotka aloitettiin kohdennetuilla mutanteilla kohdissa, N155H tai E92Q, ei havaittu enempää resistenssin valikoitumista (kerrannaisuutos muuttumaton, noin 1). Sen sijaan kun siirrostukset aloitettiin mutanteilla, joissa oli Q148H-mutaatio (kerrannaisuutos 1), havaittiin useita erilaisia raltegraviiriin liittyviä sekundaarimutaatioita, joiden seurauksena kerrannaisuutos suureni arvoihin, jotka olivat > 10.

Kliinisesti käyttökelpoista fenotyypistä raja-arvoa (kerrannaisuutos villin tyyppin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyypinen resistenssi ennusti hoitotulosta paremmin.

Raltegraviirihoitoa saaneilta potilailta peräisin olevien 705:n raltegraviirille resistentin isolaatin herkkyys dolutegraviirille analysoitiin. Näistä 705 kliinisestä isolaatista 94 %:ssa dolutegraviiriin kerrannaisuutos on < 10.

Resistenssi in vivo: (dolutegraviiri)

Aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat dolutegraviiria + kahta NRTI-valmistetta vaiheen IIB ja vaiheen III tutkimuksissa, ei havaittu resistenssin kehittymistä integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille (n = 876, seuranta-aika 48–96 viikkoa).

Potilailla, joiden aiemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi, mutta jotka eivät olleet saaneet integraasiryhmän lääkkeitä (SAILING-tutkimus), integraasin estäjiin liittyviä substitutioita havaittiin neljällä 354:stä dolutegraviiria saaneesta potilaasta (seuranta-aika 48 viikkoa).

Dolutegraviiria annettiin yhdessä tutkijan valitseman perushoito-ohjelman (background regimen, BR) kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella oli ainutlaatuinen integraasiin liittyvä substitutio R263K, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 1,93, yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substitutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 0,92, ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aiemmin integraasin estäjiä tai tartuntana integraasille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

Resistenssi in vitro ja in vivo: (abakaviiri ja lamivudiini)

Abakaviirille resistenttejä HIV-1-isolaatteja on valikoitunut *in vitro* ja *in vivo* ja niihin liittyy tiettyjä genotyypimuutoksia RT-kodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115F).

In vitro -abakaviiriin aikana M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja se sai aikaan IC₅₀-arvon suurenemisen noin kaksinkertaiseksi, alle abakaviiriin kliinisen raja-arvon, jossa kerrannaisuutos on 4,5. Jatketut siirrostukset nousseissa lääkepitoisuuksissa saivat aikaan kaksois-RT-mutanttien 65R/184V ja 74V/184V tai kolmois-RT-mutanttien 74V/115Y/184V valikoitumisen. Kaksi mutaatiota sai aikaan 7–8-kertaisen muutoksen abakaviiriherkkyydessä. Yli 8-kertaiseen herkkyysmuutokseen tarvittiin kolmen mutaation yhdistelmä.

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I- tai M184V-aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa. Tätä varianttia syntyy sekä *in vitro* että HIV-1-infektioituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa. M184V-mutanteilla on huomattavasti

alentunut herkkyys lamivudiinille ja vähentynyt virusreplikaatiokyky *in vitro*. M184V:n yhteydessä on todettu abakaviiri-resistenssin suurenemista suunnilleen kaksinkertaiseksi, mutta se ei saa aikaan kliinistä resistenssiä abakaviirille.

Abakaviirille resistenttien isolaattien herkkyys lamivudiinille saattaa myös olla vähentynyt. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu olevan vähemmän herkkä viruksille, joissa on substituutioita K65R M184V/1-substituution kanssa tai ilman sitä, ja viruksille, joissa on L74V ja M184V/I-substituutio.

Ristiresistenssi dolutegraviirin tai abakaviirin tai lamivudiinin ja muiden ryhmien retroviruslääkkeiden, esim. proteaasin estäjien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaestajien, välillä on epätodennäköistä.

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

Merkittäviä QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, kun dolutegraviirin annokset ylittivät kliinisen annoksen noin kolminkertaisesti. Samankaltaisia tutkimuksia ei ole tehty abakaviirilla eikä lamivudiinilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Triumeq-valmisteen teho aiemmin hoitamattomilla HIV-potilailla perustuu usean tutkimuksen tulosten analyysiin. Näihin analyysiin kuului kahden satunnaistetun kansainvälisen vaikuttavalla vertailuvalmisteella tehdyn kaksoissokkotutkimuksen, SINGLE (ING114467) ja SPRING-2 (ING113086), avoimen, kansainvälisen, vertailuvalmisteella tehdyn tutkimuksen, FLAMINGO (ING114915) sekä satunnaistetun, avoimen, aktiivisesti kontrolloidun, non-inferioriteettiin tähtäävän monikeskustutkimuksen ARIA (ING117172) tulokset.

STRIIVING-tutkimus (201147) oli satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, joka tähtäsi non-inferioriteettiin lääkehoitoa vaihtavilla virologisesti vaimennetuilla potilailla, joilla ei oltu dokumentoitu aiempaa resistenssiä missään luokassa,

SINGLE-tutkimuksessa 833 potilasta sai dolutegraviiria (50 mg kerran vuorokaudessa) yhdessä joko yhdistelmätablettina annetun abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmän kanssa (DTG + ABC/3TC) tai yhdistelmätablettina annetun efavirensi-tenofoviiri-emtricitabiiniyhdistelmän kanssa (EFV/TDF/FTC). Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 35 vuotta, 16 % oli naisia, 32 % muita kuin valkoihoisia, 7 %:lla oli samanaikainen hepatiitti C ja 4 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset eri hoitoryhmissä. Viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien ominaisuuksien mukaan) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Satunnaistetun hoidon virologiset tulokset SINGLE-tutkimuksessa viikolla 48 (Snapshot-algoritmi)

	48 viikkoa	
	DTG 50 mg + ABC/3TC kerran vuorokaudessa N = 414	EFV/TDF/FTC kerran vuorokaudessa N = 419
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	88 %	81 %
Hoitojen välinen ero*	7,4 % (95 %:n CI: 2,5 %, 12,3 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	6 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	13 %

Syyt		
Tutkimus / tutkimuslääkkeen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi†	2 %	10 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkkeen käyttö§	5 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	0	< 1 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan		
Plasman virusmäärä lähtötilanteessa (kopiota/ml)	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100 000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
CD4-positiivisia soluja (solua/mm³) lähtötilanteessa		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 – < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
Sukupuoli		
Miehiä	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Naisia	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Etninen tausta		
Valkoihoisia	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikkalainen/afrikkalainen perimä/ Muu	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Ikä (vuotta)		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
<p>* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan.</p> <p>† Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla.</p> <p>‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta.</p> <p>§ Sisältää syyt, kuten potilaan vetäytyminen tutkimuksesta, seurannasta pois pudonneet, muutto, poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta.</p> <p>Huom: ABC/3TC = abakaviiri 600 mg, lamivudiini 300 mg Kivexa/Epzicom-nimisenä yhdistelmätablettina (fixed dose combination, FDC)</p> <p>EFV/TDF/FTC = efavirensi 600 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg, emtrisitabiini 200 mg Atripla-nimisenä yhdistelmätablettina.</p>		

Primaarisessa 48 viikon analyysissä dolutegraviiria ja ABC/3TC:tä saaneiden potilaiden hoitohaarassa virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli suurempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa, $p = 0,003$ ja sama hoitojen välinen ero havaittiin potilaissa, jotka määriteltiin lähtötilanteen HIV-RNA-tason mukaan (< tai > 100 000 kopiota/ml). Mediaaniaika virologisen vasteen saavuttamiselle oli lyhyempi ABC/3TC + DTG -yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (28 päivää verrattuna 84 päivään, $p < 0,0001$). CD4-positiivisten T-solujen määrän muutoksen korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden oli 267 solua vs. 208 solua/mm³, vastaavasti ($p < 0,001$). Sekä

virussuppression saavuttamiseen kuluva aika että muutos lähtötilanteen analyyseihin nähden olivat ennalta määriteltynä ja kerrannaisuuden suhteen korjattuja. 96 viikon kohdalla vaste oli 80 % vs. 72 %. Ero päätemuuttujassa pysyi tilastollisesti merkitsevä (p = 0,006). Tilastollisesti korkeampi vaste DTG+ABC/3TC-hoitohaarassa johtui haittavaikutuksista johtuneiden keskeyttämisten suuremmasta määrästä EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa virusmäärästä riippumatta. Hoitojen väliset kokonaiserot viikolla 96 koskivat potilaita lähtötilanteen suuresta tai pienestä virusmäärästä riippumatta. Virologinen vaste säilyi viikon 144 kohdalla SINGLE-tutkimuksen avoimessa vaiheessa, DTG+ABC/3TC-hoitohaara (71 %) oli parempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitohaara (63 %). Hoidollinen ero oli 8,3 % (2,0; 14,6).

SPRING-2-tutkimuksessa 822 potilasta sai sokkoutettuna joko dolutegraviiria (50 mg kerran vuorokaudessa) tai raltegraviiria (RAL) (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Molempia annettiin joko ABC/3TC -yhdistelmätabletin (noin 40 %) tai TDF/FTC-yhdistelmätabletin (noin 60 %) kanssa, jotka annettiin avoimesti. Lähtötilanteen väestötiedot ja tulokset on esitetty tiivistetysti taulukossa 4. Dolutegraviirin teho ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin raltegraviirin myöskään abakaviiri/lamivudiinia perushoito-ohjelmana (BR) saaneiden hoitohaarassa.

Taulukko 4: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja virologiset tulokset SPRING-2-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	DTG 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411	RAL 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411
Väestötiedot		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	35
Naisia	15 %	14 %
Muita kuin valkoihoisia	16 %	14 %
Hepatiitti B ja/tai C	13 %	11 %
CDC-luokka C	2 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	41 %	40 %
Viikon 48 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	88 %	85 %
Hoitojen välinen ero*	2,5 % (95 %:n CI: -2,2 %, 7,1 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	8 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	7 %
Syyt		
Tutkimus / tutkimuslääkkeen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	2 %	1 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkkeen käyttö§	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	86 %	87 %
Viikon 96 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	81 %	76 %
Hoitojen välinen ero*	4,5 % (95 %:n CI: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	74 %	76 %

* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan.

† Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla.

‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta.

§ Sisältää syyt, kuten poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta, seurannasta pois pudonneet ja potilaan vetäytyminen tutkimuksesta.

Huom: DTG = dolutegraviiri, RAL = raltegraviiri.

FLAMINGO-tutkimuksessa, 485 potilasta sai kerran päivässä joko 50 mg dolutegraviiria tai 800 mg/100 mg darunaviiri/ritonaviiria (DRV/r) yhdistettynä ABC/3TC:hen (noin 33 %) tai TDF/FTC:hen (noin 67 %). Kaikki hoitohaarat olivat avoimia. Tärkeimmät väestötiedot ja tulokset on esitetty tiivistetysti taulukossa 5.

Taulukko 5: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja viikon 48 virologiset tulokset FLAMINGO-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	DTG 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä	DRV + RTV 800 mg + 100 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä
	N = 242	N = 242
Väestötiedot		
Mediaani-ikä (vuotta)	34	34
Naisia	13 %	17 %
Muita kuin valkoihoisia	28 %	27 %
Hepatiitti B ja/tai C	11 %	8 %
CDC-luokka C	4 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	33 %	33 %
Viikon 48 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	90 %	83 %
Hoitojen välinen ero*	7,1 % (95 %:n CI: 0,9 %, 13,2 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	6 %	7 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	4 %	10 %
Syyt		
Tutkimus / tutkimuslääkkeen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	1 %	4 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkkeen käyttö§	2 %	5 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC- hoitohaarassa	90 %	85 %
Mediaaniaika virussuppression saavuttamiseen**	28 vuorokautta	85 vuorokautta
<p>* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan, p = 0,025. † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla. ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta. § Sisältää syyt, kuten potilaan vetäytyminen tutkimuksesta, seurannasta pois putoaminen, poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta. ** p < 0,001. Huom: DRV + RTV = darunaviiri + ritonaviiri, DTG = dolutegraviiri.</p>		

Virologinen vaste dolutegraviiri-ryhmässä (80 %) oli parempi kuin DRV/r-ryhmässä (68 %) viikon 96 kohdalla, (korjattu hoitojen välinen ero [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 %:n luottamusväli: [4,7; 20,2]). Vastetaso oli 82 % DTG+ABC/3TC-ryhmässä ja 75 % DRV/r+ABC/3TC-ryhmässä viikon 96 kohdalla.

ARIA -tutkimuksessa (ING117172. Randomisoitu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu, non-inferioriteettiin tähtäävä monikeskustutkimus), 499 HIV-1 tartunnan saanutta antiretrovirushoitoonaiivia aikuista naista satunnaistettiin 1:1 hoitona joko; DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg; tai atatsanaviiria 300 mg plus ritonaviiria 100 mg plus tenofoviiridisoproksiilia /

emtrisitabiinia 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), kaikki annosteltuna kerran vuorokaudessa.

Taulukko 6: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja viikon 48 virologiset tulokset ARIA - tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Väestötiedot		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	37
Naisia	100 %	100 %
Muita kuin valkoihoisia	54 %	57 %
Hepatiitti B ja/tai C	6 %	9%
CDC-luokka C	4 %	4 %
Viikon 48 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	82 %	71 %
Hoitojen välinen ero	10.5 (3.1% to 17.8%) [p=0.005].	
Virologisen vasteen epäonnistuminen	6 %	14 %
<u>Syyt</u>		
Analyysijakson tulos ei alita 50 c/mL raja-arvoa	2 %	6 %
Keskeytetty vaikutuksen puutteen takia	2 %	<1 %
Keskeytetty muista syistä, eikä alita raja-arvoa	3 %	7 %
Ei virologista dataa	12 %	15 %
Keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	4 %	7 %
Keskeytetty muista syistä	6 %	6 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	2 %	2 %
HIV-1 - ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1 DTG/ABC/3TC FDC - abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmälääke ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atansaviiri + ritonaviiri + tenofoviiridisoproksiili/emtrisitabiini yhdistelmälääke		

STRIIVING-tutkimus (201147) oli 48 viikon satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, joka tähtäsi non-inferioriteettiin potilailla, joilla ei ollut aiempaa hoidon epäonnistumista ja joilla ei oltu dokumentoitu aiempaa resistenssiä missään luokassa, Virologisesti vaimennetut (HIV-1 RNA <50 c/mL) potilaat jaettiin satunnaisesti (1:1) jatkamaan nykyistä antiretrovirushoitoaan (2 NRTI plus joko PI, NNRTI, tai INI), tai vaihtamaan ABC/DTG/3TC FDC kerran vuorokaudessa (varhainen lääkevaihto). Samanaikainen hepatiitti B –infektio oli yksi tutkimuksesta poissulkemisen pääkriteereistä.

Potilaat olivat pääasiassa valkoisia (66%) tai mustia (28%) miehiä (87%), Pääasialliset tartuntareitit olivat homoseksuaalinen (73%) tai heteroseksuaalinen (29%) kontakti. HCV –seroposiitivisia potilaita oli 7%. Mediaaniaika ensimmäisestä antiretrovirushoidosta oli noin 4,5 vuotta.

Taulukko 7: Tulokset satunnaistetusta hoidosta STRIIVING-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

<p>Tutkimuksen tulokset (Plasman HIV-1 RNA <50 c/mL) viikon 24 ja viikon 48 kohdalla – Snapshot Analyysi (ITT-E Populaatiossa)</p>
--

	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Tämänhetkinen ART N=278 n (%)	Varhainen lääkevaihto ABC/DTG/3 TC FDC N=275 n (%)	Myöhäinen lääkevaihto ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Tuloksen Aikapiste	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 48	viikosta 24 viikkoon 48
Virologinen vaste	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologinen epäonnistuminen	1 %	1 %	<1 %	1 %
Syyt				
Analyysijakson tulos ei alita raja-arvoa	1 %	1 %	<1 %	1 %
Ei virologista dataa	14 %	10 %	17 %	7 %
Keskeytetty hättävaihtuksen tai kuoleman vuoksi	4 %	0 %	4 %	2 %
Keskeytetty muista syistä	9 %	10 %	12 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmä lääke; ART = antiretroviraalinen hoito; HIV-1 = ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1; ITT-E = intent-to-treat exposed				

Virologinen vaste (HIV-1 RNA <50 kopiota/mL) ryhmässä ABC/DTG/3TC FDC (85%) oli tilastollisesti non-inferior 24 viikon kohdalla verrattuna ryhmiin, joilla oli tämänhetkinen ART-hoito (88%). Korjattu ero suhteellisena ja 95% CI:llä [ABC / DTG / 3TC vs tämänhetkinen ART] oli 3,4%; 95% CI: [-9,1 ja 2,4]. 24 viikon jälkeen kaikki jäljellä olevat potilaat vaihtoivat ABC / DTG / 3TC FDC -hoitoon (myöhäinen lääkevaihto). Samantasoinen virologinen vaste säilyi sekä varhaisen että myöhäisen lääkevaihdon ryhmissä 48 viikon kohdalla.

De novo resistenssi potilailla, joiden hoito epäonnistui SINGLE-, SPRING-2- ja FLAMINGO-tutkimuksissa

De novo -resistenssiä ei todettu integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille yhdelläkään potilaalla, joka oli saanut dolutegraviiria + abakaviiria/lamivudiinia mainituissa kolmessa tutkimuksessa.

Vertailuvalmisteiden osalta tyypillinen resistenssi todettiin TDF/FTC/EFV-yhdistelmälle (SINGLE; kuusi tapausta, joissa havaittiin NNRTI-lääkeaineeseen liittyvä resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi) kahden NRTI-lääkeaineen + raltegraviirin yhdistelmälle (SPRING-2; neljä tapausta, joissa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin raltegraviiriresistenssi), mutta yhtään *de novo* -resistenssitapausta ei todettu potilailla, jotka saivat kahta NRTI-lääkeaineen + DRV/RTV:n yhdistelmää (FLAMINGO).

Pediatriiset potilaat

Vaiheen I/II avoimessa 48 viikon monikeskustutkimuksessa (P1093/ING112578) arvioitiin dolutegraviirin farmakokineettisiä parametrejä, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa yhdistelmähoito-ohjelmien osana HIV-1-infektiota sairastavien pikkulasten, lasten ja nuorten hoidossa.

Yhteensä 23 nuorelle (12–17-vuotiaat) annettiin dolutegraviirihoitoa kerran vuorokaudessa (35 mg, n = 4; 50 mg, n = 19) yhdessä optimoidun perushoito-ohjelman kanssa. Viikolla 24 näistä 23 nuoresta 16:lla (69 %) virusmäärä oli < 50 kopiota/ml.

23 lapsesta ja nuoresta kahdellakymmenellä (87 %:lla) lähtötilanteen HIV-1-RNA-määrä oli vähentynyt $> 1 \log_{10}$ kopiota/ml tai HIV-1-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml viikon 24 kohdalla. Neljällä potilaalla hoito epäonnistui virologisesti, ja heistä yhdelläkään ei ollut INI-resistenssiä virologisen epäonnistumisen toteamisen ajankohtana.

5.2 Farmakokinetiikka

Triumeq-tabletti on osoitettu biologisesti samanarvoiseksi erillisenä tablettina otetun dolutegraviirin ja abakaviiri/lamivudiini – yhdistelmätabletin (Fixed dose combination, FDC) (ABC/3TC FDC) kanssa, jotka annetaan erikseen. Tämä osoitettiin terveillä (paastonneilla) tutkittavilla ($n=66$) tehdyssä kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, jossa verrattiin Triumeq-valmistetta 1x50 mg dolutegraviiritablettiin yhdistettynä 1x600 mg abakaviiria ja 1x300 mg lamivudiinia sisältävään yhdistelmätablettiin. Rasvaisen aterian vaikutusta Triumeq-tablettiin arvioitiin tämän tutkimuksen potilaiden alaryhmässä ($n = 12$). Kun Triumeq-valmistetta annettiin rasvaisen aterian yhteydessä, dolutegraviirin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 37 % suurempi ja AUC 48 % suurempi kuin paastonneina Triumeq-valmistetta saaneilla tutkittavilla. Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkittävänä (ks. Imeytyminen). Ruoan vaikutukset abakaviiri- ja lamivudiinialtistuksiin plasmassa, kun Triumeq-valmistetta annettiin rasvaisen aterian yhteydessä, olivat hyvin samanlaisia kuin ABC/3TC FDC:lle aiemmin havaitut ruoan vaikutukset. Nämä tulokset osoittavat, että Triumeq voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Seuraavassa kuvataan dolutegraviirin, lamivudiinin ja abakaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Imeytyminen

Dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini imeytyvät nopeasti suun kautta annettuna. Dolutegraviirin absoluuttista hyötyosuutta ei ole varmistettu. Suun kautta otetun abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus on aikuisilla noin 83 % ja lamivudiinin noin 80–85 %. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa (t_{max}) oli dolutegraviirilla noin 2–3 tuntia (tablettina annetun annoksen jälkeen), abakaviirilla 1,5 tuntia ja lamivudiinilla 1,0 tuntia.

Dolutegraviirialtistus oli yleensä samanlainen terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla oli HIV1-infektio. Aikuispotilailla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka käyttivät 50 mg dolutegraviiria kerran vuorokaudessa, populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin perustuvat vakaan tilaan farmakokineettiset parametrit (geometrisen keskiarvo [variaatiokerroin, CV, %]) olivat: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (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) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 600 mg abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) C_{max} on 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} on 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiinin 300 mg annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan C_{max} on 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{24} on 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %).

Kun Triumeq-valmistetta annettiin rasvaisen aterian yhteydessä, dolutegraviirin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 37 % suurempi ja AUC 48 % suurempi kuin paastonneina Triumeq-valmistetta saaneilla tutkittavilla. Abakaviirin C_{max} pieneni 23 % ja AUC pysyi muuttumattomana. Lamivudiinialtistus oli samanlainen ruoan kanssa ja ilman ruokaa. Nämä tulokset osoittavat, että Triumeq voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Dolutegraviirin näennäiseksi jakautumistilavuudeksi (suun kautta annostellun suspensiolääkemuodon jälkeen, V_d/F) arvioidaan 12,5 l. Tutkimuksissa, joissa abakaviiria ja lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset näennäiset jakautumistilavuudet olivat 0,8 ja 1,3 l/kg.

Dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* -tulosten perusteella. Dolutegraviirin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole riippuvainen dolutegraviirin pitoisuudesta. Lääkeaineeseen liittyvän radioaktiivisuuden suhde kokoverestä ja plasmasta mitattuna oli keskimäärin 0,441–0,535, mikä osoitti, että radioaktiivisuuden kiinnittyminen verisolukomponentteihin oli hyvin vähäistä. Dolutegraviirin sitoutumaton fraktio plasmassa suurenee, kun seerumin albumiinipitoisuus on pieni (< 35 g/l), kuten havaitaan potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Plasman proteiineihin sitoutumista selvittävät *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisina pitoisuuksina abakaviiri sitoutuu vain heikosti tai kohtalaisesti (noin 49-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin *in vitro* on vähäistä (< 36 %).

Dolutegraviiria, abakaviiria ja lamivudiinia todetaan aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa).

Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmana, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (verrattavissa sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa ja suurempi kuin IC₅₀). Tutkimusten mukaan abakaviirin AUC likvorissa/AUC plasmassa -suhde on 30–44 %. Kun abakaviiria annetaan 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC₅₀:een, joka on 0,08 µg/ml tai 0,26 µM. Lamivudiinin keskimääräinen likvorin/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Keskushermostoon pääsevistä lamivudiinimäärästä tai pääsyn kliinisestä merkityksestä tehoon ei ole täsmällistä tietoa.

Dolutegraviiria tavataan naisten ja miesten genitaalialueella. AUC-arvot kohdunkaulan ja emättimen eritteessä ja kohdunkaulan ja emättimen kudoksissa olivat 6–10 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana. AUC-arvo oli siemennesteessä 7 % ja peräsuolen kudoksessa 17 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana.

Biotransformaatio

Dolutegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta (9,7 % kokonaisannoksesta ihmisellä tehdyssä massatasapainotutkimuksessa). Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 53 % erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappeen erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua edelleen suolen lumenissa takaisin lähtöaineeksi. Suun kautta annetusta koko annoksesta 32 % erittyy virtsaan dolutegraviirin eetteriglukuronidina (18,9 % koko annoksesta), N-dealkylaatiometaboliittina (3,6 % koko annoksesta) ja metaboliittina, jota muodostuu, kun bentseenirenkaaseen liittynyt hiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Vain noin 2 % otetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä. Tärkeimmät metaboliareitit ihmisellä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronidaatio 5'-karboksyylihapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joita on noin 66 % otetusta annoksesta. Nämä metaboliitit erittyvät virtsaan.

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset yhteisvaikutukset lamivudiinin kanssa ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5–10 %) vuoksi.

Yhteisvaikutukset

In vitro dolutegraviirilla ei ollut suoraa vaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus ($IC_{50} > 50 \mu M$) sytokromi P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 tai UGT2B7 -entsyymeihin tai kuljettajaproteiineihin P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1 (orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 (monilääkeresistenssiproteiini 2) tai MRP4. *In vitro* dolutegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviiriin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja (ks. kohta 4.5).

In vitro dolutegraviiri ei ollut ihmisen OATP1B1 -, OATP1B3 - eikä OCT1-kuljettajaproteiinin substraatti.

In vitro, abakaviiri ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (kuten CYP3A4, CYP2C9 tai CYP2D6) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP ja P-gp tai MATE2-K. Abakaviiriin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

Abakaviiri ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä. *In vitro*, abakaviiri ei ollut OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n, OAT1:n, MATE1:n, MATE2-K:n, MRP2:n tai MRP4:n substraatti ja siksi lääkeaineiden, jotka moduloivat näitä kuljettajaproteiineja ei odoteta vaikuttavan abakaviiriin plasmapitoisuuksiin.

In vitro, lamivudiini ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (kuten CYP3A4, CYP2C9 tai CYP2D6) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 tai MATE2-K. Lamivudiinin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

Lamivudiini ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Dolutegraviiriin terminaalinen puoliintumisaika on noin 14 tuntia. Suun kautta annetun annoksen jälkeen näennäinen puhdistuma (CL/F) on HIV-potilailla noin 1 litra/tunti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Abakaviiriin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia. Solunsisäisen aktiivisen muodon, karboviiritrifosfaatin (TP), terminaalinen puoliintumisaikan geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa on 20,6 tuntia. Toistuvasti annetut 300 mg:n annokset kahdesti vuorokaudessa suun kautta eivät aiheuta merkittävää abakaviiriin kumuloidumista. Abakaviiri metaboloituu ensin maksassa ja metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta on virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina, loppuosa eliminoituu ulosteeseen.

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 5–7 tuntia. Potilailla, jotka saavat lamivudiinia 300 mg kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika oli 16–19 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg. Pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että niillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Satunnaistetussa annoksenmääritystutkimuksessa, jossa HIV-1-infektiota sairastaville potilaille annettiin pelkkää dolutegraviiria (ING111521), antiviraalinen vaikutus alkoi nopeasti ja oli annoksesta riippuvainen. HIV-1-RNA-määrän lasku oli 11. päivänä keskimäärin 2,5 log₁₀ (keskiarvo), kun annos oli 50 mg. Tämä antiviraalinen vaste säilyi 3–4 vuorokautta viimeisen annoksen jälkeen 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä.

Solunsisäinen farmakokinetiikka

Karboviiri-TP:n vakaan tilan solunsisäinen terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli 20,6 tuntia, kun abakaviirin puoliintumisajan plasmassa geometrinen keskiarvo oli 2,6 tuntia. Lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika piteni 16–19 tuntiin, kun lamivudiinin puoliintumisaika plasmassa oli 5–7 tuntia, mikä tukee ABC:n ja 3TC:n annostelua kerran vuorokaudessa.

Erityispotilasryhmät:

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, abakaviirista ja lamivudiinista.

Dolutegraviiri metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Dolutegraviiria annettiin 50 mg:n kerta-annoksena kahdeksalle tutkittavalle, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja kahdeksalle vastaavalle terveelle aikuiselle. Vaikka dolutegraviirin kokonaispitoisuus plasmassa oli molemmissa ryhmissä samanlainen, sitoutumattoman dolutegraviirin pitoisuus oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä verrokeilla. Annostuksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta dolutegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child–Pugh pistemäärä 5-6) ja jotka saivat 600 mg kerta-annoksen. Tulosten mukaan abakaviirin AUC oli 1,89-kertainen [1,32; 2,70] (keskiarvo) ja puoliintumisaika oli 1,58-kertainen [1,22; 2,04] (keskiarvo). Koska abakaviirialtistus vaihtelee huomattavasti potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei voida antaa suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille.

Tiedot potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, osoittavat, että maksan toiminnan heikkenemisellä ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Abakaviirille saadun tiedon perusteella Triumeq-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, lamivudiinista ja abakaviirista.

Muuttumattoman lääkeaineen poistumisella munuaisten kautta on vain vähäinen merkitys dolutegraviirin eliminoitumisessa. Dolutegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodosnopeus < 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodosnopeus < 30 ml/min) sairastavien potilaiden ja vastaavien terveiden tutkittavien välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja. Dolutegraviiria ei ole tutkittu dialyysipotilailla, mutta altistuksessa ei odoteta olevan eroavaisuuksia.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokinetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, on samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali.

Lamivudiinilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että heikentyneestä puhdistumasta johtuen pitoisuudet plasmassa (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö.

Lamivudiinille saadun tiedon perusteella Triumeq-valmistetta ei suositella potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min.

Iäkkäät potilaat

Dolutegraviirista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustui HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten potilaiden tietoihin, osoitti, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dolutegraviirialtistukseen.

Dolutegraviirista, abakaviirista ja lamivudiinista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja yli 65-vuotiaista tutkittavista.

Pediatriset potilaat

Kun dolutegraviiria annettiin 50 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 10 nuorelle (ikäjakauma 12–17 vuotta), joilla oli HIV-1-infektio ja jotka olivat saaneet aiemmin retroviruslääkkeitä, dolutegraviirin farmakokinetiikka osoitti, että dolutegraviirialtistus oli verrattavissa samaa annostusta saaneiden aikuisten altistukseen.

Nuorista, jotka saavat vuorokausiannoksena 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia, on vain vähän tietoja saatavilla. Farmakokineettiset parametrit ovat verrattavissa aikuisille raportoituihin.

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit

Ei ole viitteitä siitä, että lääkeaineita metaboloivien entsyymien yleiset polymorfismit muuttaisivat dolutegraviirin farmakokinetiikkaa kliinisesti merkittävästi. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta terveiltä tutkittavilta kerätyistä farmakogenomisista näytteistä tehty meta-analyysi osoitti, että kun tutkittavilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi hidas dolutegraviirimetabolia (n = 7), dolutegraviirin puhdistuma pieneni 32 % ja AUC-arvo suureni 46 % verrattuna tutkittaviin, joilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi normaali UGT1A1-entsyymiin kautta välittyvä metabolia (n = 41).

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että sukupuoli ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Ei ole näyttöä siitä, että dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten sukupuoli vaikuttaa farmakokineettisiin parametreihin.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että etninen tausta ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Japanilaisille tutkittaville kerta-annoksena suun kautta annetun dolutegraviirin farmakokinetiikka näytti vastaavan länsimaisilla (yhdyshaltalaisilla) tutkittavilla todettuja farmakokineettisiä parametrejä. Ei ole näyttöä siitä, että dolutegraviirin,

abakaviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten etninen tausta vaikuttaa farmakokineettisiin parametreihin.

Samanaikainen hepatiitti B tai C

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei samanaikainen hepatiitti C -infektio vaikuttanut kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Samanaikaista hepatiitti B:tä sairastavista tutkittavista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dolotegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksista eläimillä ei ole tietoa lukuun ottamatta negatiivista rotan mikrotumatestiä *in vivo*, jossa tutkittiin abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksia.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Dolotegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkässoluja, eikä jyräjän mikrotumatestissä *in vivo*.

Abakaviiri ja lamivudiini eivät olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, ne estävät solujen DNA-replikaatiota *in vitro* nisäkästutkimuksissa, kuten hiiren lymfomakokeessa. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä tehdyn *in vivo* rotan mikrotumatestin tulokset olivat negatiiviset.

Lamivudiini ei ole ollut genotoksinen *in vivo* -tutkimuksissa. Abakaviiri saattaa vähäisessä määrin aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo*, kun käytetään suuria koepitoisuuksia.

Dolotegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa dolutegraviiri ei ollut karsinogeeninen. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa käytettiin suun kautta annosteltua lamivudiinia, ei todettu karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyissä, suun kautta annosteltua abakaviiria koskeneissa karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä urosrottien kilpirauhasessa ja naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaiskudoksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista todettiin suurinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jota ilmeni hiirillä annoksella 110 mg/kg. Systeeminen altistus, jolla hiirissä ja rotissa ei todettu vaikutusta, oli 3- ja 7-kertainen verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että ihmiseen kohdistuva karsinogeenisuusriski on pienempi kuin kliininen hyöty.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suurten päivittäisten dolutegraviiriannosten pitkäaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto enintään 38 viikkoa). Dolutegraviirin ensisijainen vaikutus oli gastrointestinaalinen intoleranssi tai ärsytys, jota todettiin sekä rotilla että apinoilla annostasolla, joiden aiheuttama systeeminen altistus oli rotilla noin 38-kertainen ja apinoilla 1,5-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella. Koska gastrointestinaalisen intoleranssin katsotaan johtuvan vaikuttavan aineen paikallisesta annostelusta, yksiköt mg/kg tai

mg/m² ovat sopivia turvallisuuden määrittäjiä tämän toksisuuden osalta. Gastrointestinaalista intoleranssia esiintyi apinoilla, kun annos oli 30-kertainen verrattuna ihmisen vastaavaan mg/kg-annokseen (verrattu 50-kiloiseen ihmiseen) ja 11-kertainen verrattuna ihmisen mg/m²-annokseen kliinisellä 50 mg:n kokonaisannoksella vuorokaudessa.

Toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei osoita, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Ihmisellä ei myöskään ole havaittu abakaviirin indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappeumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systemiset altistukset olivat 7-21-kertaisia verrattuna ihmisten odotettuihin altistuksiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuutta selvittävät tutkimukset osoittavat, että dolutegraviiri, lamivudiini ja abakaviiri läpäisevät istukan.

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille rotille suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–17. päivänä, sillä ei ollut emoon eikä yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (50-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella).

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille kaneille suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–18. päivänä, sillä ei ollut yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (0,74-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella). Kaneilla havaittiin emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (heikentynyt ravinnonkulutus, ulosteen-/virtsanerityksen niukkuus/puuttuminen, hidastunut painonnousu) annostasolla 1 000 mg/kg (0,74-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg yhdistelmänä abakaviirin ja lamivudiinin kanssa AUC-arvon perusteella).

Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta oli viitteitä siitä, että se lisäisi varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen pienillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu rotilla edes hyvin suurilla systeemisillä altistuksilla.

Abakaviiri aiheutti kehittyville alkioille ja sikiöille toksisia vaikutuksia rotilla, mutta ei kaneilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten kohtuun kuolleiden ja kuolleena syntyneiden poikasten määrän lisääntyminen. Tämän alkio- ja sikiötoksisuuden vuoksi abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehdyt hedelmällisyystutkimukset osoittivat, että dolutegraviirilla, abakaviirilla ja lamivudiinilla ei ole vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K29/32
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi - osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi
Makrogoli
Talkki
Musta rautaoksidi
Punainen rautaoksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen HDPE (high density polyethylene) -purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki ja polyetyleenillä päällystetty induktiokuumennuksella saumattu tiiviste. Yksi purkki sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaineen.

Kerrannaispakkaus, jossa 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaineen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.9.2014
Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määrävän Triumeq-valmistetta, on välitetty terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu tietopaketti, joka sisältää seuraavat:

- Valmisteyhteenvedo
- ABC HSR koulutusmateriaalin terveydenhuollon ammattilaisille

Koulutusmateriaalin keskeiset elementit, joiden tarkoitus on lisätä ymmärrystä ja tietoisuutta ABC yliherkkyysoireista sekä käsitellä laajemmin tietoja, jotka sisältyvät jo valmisteyhteenvedoon:

1. Abakaviiriyliherkkyysoireiden toteaminen

Merkittävimmät abakaviiriyliherkkyysoireiden oireet ovat kuume (~80 %), ihottuma (~70 %), ruoansulatuskanavan oireet (>50 %) kuten pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu ja ripuli, yleinen huonovointisuus, väsymys ja päänsärky (~50 %) ja muut oireet (~30 %) kuten hengitystie-, limakalvo- ja lihas/luusto-oireet.

Yllä mainitun perusteella potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka päättää onko heidän lopetettava abakaviirin ottaminen:

- jos heillä on ihottumaa TAI
- jos heille kehittyy 1 tai useampi oire vähintään kahdesta seuraavista ryhmistä:
 - kuume
 - hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
 - pahoinvointi tai oksentelu tai ripuli tai vatsakipu
 - äärimmäinen väsymys tai kipuilu tai yleinen huonovointisuus

2. Farmakogeneettinen testaus

HLA-B*5701 on ainoa tunnistettu farmakogeneettinen markkeri, joka johdonmukaisesti liittyy ABC yliherkkyysoireiden kliiniseen diagnoosiin. On kuitenkin potilaita, joilla epäillään ABC yliherkkyysoireita, vaikka heillä ei välttämättä ole HLA-B*5701-alleelia.

Kliinikon tulisi tehdä HLA-B*5701-testaus ennen abakaviirihoitoa aloittamista. HLA-B*5701 status on aina kirjattava ja selitettävä potilaalle ennen hoidon aloittamista. Kliinisen päätöksenteon tulee perustua epäiltyä abakaviiriyliherkkyyttä koskevaan kliiniseen diagnoosiin. HLA-B*5701-testaus abakaviiriyliherkkyysoireiden toteamiseksi ei voi koskaan korvata asianmukaista kliinistä valppautta ja potilaan hoitoa niiden henkilöiden kohdalla, jotka saavat abakaviiria. Jos ABC yliherkkyyttä ei voida sulkea pois kliinisin perustein, abakaviirin käyttö on keskeytettävä pysyvästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen huolimatta HLA-B*5701-testin tuloksesta. Seulonta on myös suositeltua ennen abakaviirihoitoa aloittamista abakaviiria aiemmin sietäneillä potilailla, joiden HLA-B*5701-status on tuntematon.

3. Abakaviiriyliherkkyyshoidon hoito

HLA-B*5701 statuksesta riippumatta abakaviirihoidon lopettaminen on lopetettava heti potilailla, joilla on todettu yliherkkyyshoito. Oireet voivat ilmentyä milloin tahansa abakaviirihoidon aikana, mutta tavallisesti ne ilmenevät 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Abakaviirihoidon lopettamisen viivästyminen yliherkkyyshoitoa puhjettua saattaa johtaa välittömään ja hengenvaaralliseen reaktioon. Abakaviirihoidon lopettamisen jälkeen, reaktion aiheuttamat oireet on hoidettava paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Uudelleenaltistaminen voi aiheuttaa nopeamman ja vaikeamman reaktion, joka voi olla hengenvaarallinen, minkä vuoksi uudelleenaltistaminen on vasta-aiheinen.

4. Yliherkkyyshoito-ohjeet

Koulutusmateriaali sisältää kolme esimerkkiohjeita, joissa havainnollistetaan erilaisia kliinisiä skenaarioita ja niiden hoitoa.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KOTELO (VAIN YKSITTÄISPAKKAUKSET)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää
dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria,
abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja
300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuustietoa.

VAROITUS

Ota VÄLITTÖMÄSTI yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin yliherkkyyteen viittaava oire.

Paina tästä (mukaan liitetty varoituskortti)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
pakkaukseen EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/001

13. ERÄNUMERO

Erä
pakkaukseen Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

triumeq

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KOTELO (VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET – PAKKAUKSESSA BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää
dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria,
abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja
300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS! Ota VÄLITTÖMÄSTI yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin yliherkkyyteen viittaava oire.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

triumeq

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA – KERRANNAISPAKKAUKSEN OSA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää
dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria,
abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja
300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuustietoa.

VAROITUS

Ota VÄLITTÖMÄSTI yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin yliherkkyyteen viittaava oire.

Paina tästä (mukaan liitetty varoituskortti)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
pakkaukseen EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/002

13. ERÄNUMERO

Erä
pakkaukseen Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

triumeq

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletit
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää
dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria,
abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja
300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista
kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

TRIUMEQ TABLETIT, VAROITUSKORTTI POTILAALLE

SIVU 1

TÄRKEÄÄ – VAROITUSKORTTI POTILAALLE
Triumeq (dolutegraviiri / abakaviiri / lamivudiini) tabletit
Pidä tämä kortti aina mukana

Koska Triumeq sisältää abakaviiria, jotkut Triumeq-valmistetta käyttävät potilaat voivat saada yliherkkyysoireita (vakavan allergisen reaktion). Tämä reaktio **voi olla hengenvaarallinen**, jos Triumeq-hoitoa jatketaan. **OTA VÄLITTÖMÄSTI YHTEYS LÄÄKÄRIISI, joka kertoo sinulle, onko sinun lopetettava Triumeq-valmisteen ottaminen jos:**

- 1) **saat ihottumaa TAI**
- 2) **sinulla on yksi tai useampia oireita vähintään KAHDESTA seuraavasta ryhmästä:**
 - kuume
 - hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
 - pahoinvointi tai oksentelu tai ripuli tai vatsakipu
 - voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne

Jos olet lopettanut Triumeq-hoidon yliherkkyysoireiden vuoksi, **ÄLÄ KOSKAAN OTA** Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä uudelleen, koska **jo muutamassa tunnissa** verenpaineesi voi laskea hengenvaarallisen alaksi tai voit kuolla.

(katso kortin kääntöpuoli)

SIVU 2

Ota heti yhteys lääkäriisi, jos epäilet saaneesi Triumeq-valmisteesta yliherkkyysoireita. Kirjoita tähän lääkärin yhteystiedot:

Lääkäri:..... Puhelinnumero:.....

Jos oma lääkärisi ei ole tavoitettavissa, kysy kiireellisesti neuvoa joltakulta muulta lääkäriltä (esim. lähimmän sairaalan ensiavusta).

Halutessasi yleistä Triumeq-valmistetta koskevaa tietoa, ota yhteys:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Triumeq 50 mg / 600 mg / 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Triumeq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Triumeq-valmistetta
3. Miten Triumeq-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Triumeq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Triumeq on ja mihin sitä käytetään

Triumeq on lääke, joka sisältää kolmea HIV:n hoitoon käytettävää vaikuttavaa ainetta: abakaviiria, lamivudiinia ja dolutegraviiria. Abakaviiri ja lamivudiini ovat *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymin estäjiksi (NRTI)* kutsuttuja retroviruslääkkeitä ja dolutegraviiri kuuluu *integraasin estäjiksi (INI)* kutsuttuihin retroviruslääkkeisiin.

Triumeq-valmistetta käytetään **HIV:n (ihmisen immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion** hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville lapsille.

Ennen kuin lääkäri määrää sinulle Triumeq-valmistetta, sinulle tehdään koe, joilla selvitetään, oletko tietyn tyyppisen HLA-B*5701:ksi kutsutun geenin kantaja. Triumeq-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaan tiedetään olevan HLA-B*5701-geenin kantaja. Potilailla, joilla on tämä geeni, on suuri vakavien yliherkkyysoireiden (allergisten reaktioiden) kehittymisen riski, jos he käyttävät Triumeq-valmistetta (ks. kohta 4 Yliherkkyysoireet).

Triumeq ei paranna HIV-infektiota. Se vähentää virusten määrää elimistössä ja pitää määrän pienenä. Tämän seurauksena myös CD4-solujen määrä veressä suurenee. CD4-solut ovat tietyn tyyppisiä veren valkosoluja, joilla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

Triumeq-hoito ei tehoa kaikkiin ihmisiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoidon tehoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Triumeq-valmistetta

Älä ota Triumeq-valmistetta:

- jos olet **allerginen** (*yliherkkä*) dolutegraviirille, abakaviirille (tai jollekin muulle abakaviiria sisältävälle lääkkeelle) tai lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Lue huolella yliherkkyysoireita koskeva tieto kohdasta 4.

→ Kerro lääkärille, jos epäilet tämän koskevan sinua.

Varoitukset ja varotoimet

TÄRKEÄÄ – Yliherkkyysoireet

Triumeq sisältää abakaviiria ja dolutegraviiria. Nämä molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, jota kutsutaan yliherkkyysoireeksi. Jos saat yliherkkyysoireen, sinun ei tulisi enää koskaan ottaa abakaviiria tai abakaviiria sisältäviä valmisteita: se voi olla hengenvaarallista. .

Lue huolella kaikki otsikon "Yliherkkyysoireet" alla olevan laatikon tiedot kohdassa 4.

Triumeq-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyydestä. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

Jotkut Triumeq-valmistetta tai muita HIV-yhdistelmähoitoja saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Ota huomioon, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus
- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Triumeq-valmisteen käyttöä ilman lääkärin kehoitusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos sinulla on munuaisvaivoja.
→ **Keskustele lääkärin kanssa ennen Triumeq-valmisteen käyttöä, jos jokin yllä mainituista koskee sinua.** Sinun voi olla tarpeen käydä useammin tarkastuksissa, myös verikokeissa, lääkähoidon aikana. Ks. lisätietoja kohdasta 4.

Abakaviiriyliherkkyysoireet

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701:ksi kutsuttua geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireen** (vakavan allergisen reaktion).

→ **Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

Sydänkohtauksen riski

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri lisää sydänkohtauksen riskiä.

→ **Kerro lääkärille**, jos sinulla on sydänvaivoja, jos tupakoit tai jos sinulla on jokin sairaus, joka voi lisätä sydänsairauden riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Triumeq-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville potilaille voi kehittyä myös muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Tällaisia voivat olla:

- infektioiden ja tulehduksen oireet
- nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet.

Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun käytät Triumeq-valmistetta.

→ **Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoitojen haittavaikutukset" tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

Suojaa muita ihmisiä

HIV-infektio tarttuu seksuaalisessa kontaktissa HI-virusta kantavan henkilön kanssa tai HIV-tartunnan saaneen henkilön verestä (esimerkiksi jos käytetään samaa injektioneulaa). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas antiretroviraalinen lääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä, joten on tärkeää, että otat lääkkeesi lääkärin ohjeiden mukaisesti. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Lapset

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille. Triumeq-valmisteen käyttöä ei ole vielä tutkittu alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Triumeq

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa Triumeq-valmisteen tehoon tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Triumeq voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin *seuraavassa luettelossa* mainittua lääkettä:

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon
- **antasidit**, joita käytetään **ruuansulatusvaivojen ja närästyksen** hoitoon. **Älä ota antasidia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen (*ks. myös kohta 3*).
- ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia. **Älä ota ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen (*ks. myös kohta 3*).
- emtrisitabiini, etraviriini, efavirensi, nevirapiini tai tipranaviiri-ritonaviiriyhdistelmä, joita käytetään **HIV-infektion** hoitoon
- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV- tai hepatiitti B -infektion** hoitoon
- kladribiini, jota käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden** hoitoon
- trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmää, joka on **bakteeri-infektioiden** hoitoon käytetty antibiootti
- fenytoiini ja fenobarbitaali, joita käytetään **epilepsian** hoitoon
- okskarbatsepiini ja karbamatsepiini, joita käytetään **epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), joka on **masennuksen** hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- **metadoni**, jota käytetään herooinin **korvaushoitona**. Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos käytät metadonia, tilaasi seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannostasi voidaan joutua muuttamaan.

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin näistä. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai määrätä ylimääräisiä seurantakäyntejä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** Triumeq-hoidon riskeistä ja hyödyistä.

Triumeq-valmisteen ottaminen raskaaksi tulemisen aikaan tai raskauden 12 ensimmäisen viikon aikana voi suurentaa hermostoputken kehityshäiriön, kuten spina bifidan (selkärankahalkion), kaltaisen synnynnäisen vian riskiä.

Jos voit tulla raskaaksi Triumeq-valmistetta käyttäessäsi, sinun täytyy käyttää luotettavaa estemenetelmään perustuvaa ehkäisyä (esimerkiksi kondomia) muiden ehkäisymenetelmien, kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (esimerkiksi kapselien tai injektion), kanssa raskauden ehkäisemiseksi.

Kerro lääkärillesi heti, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri tarkistaa lääkityksesi. Älä lopeta Triumeq-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä lääkärisi kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle ja syntymättömälle lapsellesi. Jos olet ottanut Triumeq-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi.

Imetys

On suositeltu, että HIV-positiiviset naiset eivät imetä, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapsen äidinmaidon välityksellä.

Pieni määrä Triumeq-valmisteen sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä:

→ **Keskustele välittömästi lääkärin kanssa.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Triumeq voi aiheuttaa huimausta ja muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

→ **Älä aja tai käytä koneita**, ellet ole varma, ettei havaintokykyysi ole heikentynyt.

Tärkeää tietoa Triumeq-tablettien koostumuksesta

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Triumeq-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Tavanomainen annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.**

Niele tabletti pienen nestemäärän kanssa. Triumeq voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Käyttö lapsille ja nuorille

12–17-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka painavat vähintään 40 kg, voivat ottaa aikuisten annoksen eli yhden tabletin kerran vuorokaudessa.

Älä ota antasidia 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen. Muut mahalaukun happamuutta vähentävät lääkkeet, kuten ranitidiini ja omepratsoli, voidaan ottaa samaan aikaan Triumeq-valmisteen kanssa.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita antasidien käytöstä Triumeq-valmisteen kanssa.

Älä ota ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen.

→Pyydä lääkäriltä lisäohjeita kalsiumia-, rautaa- tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinvalmisteiden käytöstä Triumeq-valmisteen kanssa.

Jos otat enemmän Triumeq-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Triumeq-tablettia, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista**. Näytä heille Triumeq-pakkaus, jos mahdollista.

Jos unohdat ottaa Triumeq-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos kuitenkin seuraava annos pitäisi ottaa jo alle 4 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin.

→ **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton mistä tahansa syystä – varsinkin siitä syystä, että epäilet saaneesi haittavaikutuksia, tai siksi, että sinulla on muu sairaus:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat ottaa lääkettä uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö oireesi yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että oireesi voivat liittyä yliherkkyysoireisiin, **sinua kielletään enää koskaan ottamasta Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria tai dolutegraviiria sisältävää lääkettä.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta. Jos lääkäri kertoo, että voit aloittaa Triumeq-hoidon uudelleen, sinua saatetaan pyytää ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavilla lääketieteellistä apua.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa, johtuvatko oireet Triumeq-valmisteesta, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Abakaviiri voi aiheuttaa yliherkkyysoireiden (vakavan allergisen reaktion), erityisesti sellaisilla henkilöillä, jotka ovat HLA-B*5701-geenin kantajia. Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701:ksi kutsuttua geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireiden**, jota kuvataan tässä pakkausselosteessa laatikossa, jonka otsikkona on "Yliherkkyysoireet". **On hyvin tärkeää, että luet ja ymmärrät tätä vakavaa reaktiota koskevan tiedon.**

Alla lueteltujen Triumeq-valmisteen haittavaikutusten lisäksi HIV-yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tiloja.

On tärkeää lukea tässä osiossa otsikolla "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset" kerrottu tieto.

Yliherkkyysoireet

Triumeq sisältää abakaviiria ja dolutegraviiria. Nämä molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka tunnetaan yliherkkyysoireidenä.

Näitä yliherkkyysoireita on havaittu enemmän abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

Kuka saa näitä reaktioita?

Kuka tahansa Triumeq-valmistetta saava potilas voi saada yliherkkyysoireita, joka voi olla hengenvaarallinen, jos Triumeq-hoitoa jatketaan.

Henkilöillä, joilla on HLA-B*5701:ksi kutsuttu geeni, on suurempi todennäköisyys saada yliherkkyysoireita (mutta voit saada reaktion, vaikka sinulla ei olisi tätä geeniä). Geenitesti, jolla tämä geeni poissuljetaan, tulee tehdä jo ennen kuin sinulle määrätään Triumeq-valmistetta. Jos tiedät, että sinulla on tämä geeni, kerro siitä lääkärille.

Millaisia oireet ovat?

Yleisimpiä oireita ovat:

kuume ja ihottuma.

Muita yleisiä oireita ovat:

pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat:

nivel- tai lihaskivut, niskan turpoaminen, hengästyminen, kurkkukipu, yskä, satunnaiset päänsäryt, silmätulehdukset (konjunktiviitti), haavaumat suussa, matala verenpaine, käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen.

Milloin näitä reaktioita ilmenee?

Yliherkkyysoireet voivat alkaa koska tahansa Triumeq-hoidon aikana, mutta ne ovat todennäköisempiä kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Ota heti yhteys lääkäriin:

1 jos saat ihottumaa TAI

2 jos saat oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireiryhmästä:

- **kuume**
- **hengästyminen, kurkkukipu tai yskä**
- **pahoinvointi tai oksentelu, ripuli tai vatsakipu**
- **voimakas väsymys tai säryt ja kivut tai yleinen huonovointisuuden tunne.**

Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Triumeq-valmisteen käytön.

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton yliherkkyysoireiden vuoksi, **et saa KOSKAAN ENÄÄ ottaa Triumeq-valmistetta tai mitään muuta abakaviiria sisältäviä lääkkeitä.** Jos otat niitä, verenpaineesi voi laskea vaarallisen alalle jo tuntien sisällä ja tämä voi johtaa kuolemaan. Älä myöskään enää koskaan käytä dolutegraviiria sisältäviä lääkkeitä.

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton mistä tahansa syystä – varsinkin siitä syystä, että epäilet saaneesi haittavaikutuksia, tai siksi, että sinulla on muu sairaus:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö oireesi yliherkkyyksireaktioon. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet olla yliherkkyyksireaktion oireita, **sinua kielletään enää koskaan ottamasta Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä.** Sinua voidaan myös kieltää enää koskaan käyttämästä dolutegraviiria sisältäviä lääkkeitä. On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Joskus henkilöt, joilla on ollut vain yksi varoituskortissa mainituista oireista ennen hoidon lopettamista ja jotka ovat aloittaneet abakaviirihoidon uudelleen, ovat saaneet yliherkkyyksireaktion.

Erittäin harvoin henkilöt, jotka ovat ottaneet abakaviiria sisältäviä lääkkeitä aiemmin ilman yliherkkyyden oireita, ovat saaneet yliherkkyyksireaktion, kun he aloittavat näiden lääkkeiden ottamisen uudestaan.

Jos lääkäri kertoo, että voit aloittaa Triumeq-hoidon uudelleen, sinua saatetaan pyytää ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavilla lääketieteellistä apua.

Jos olet yliherkkä Triumeq-valmisteelle, toimita kaikki käyttämättömät Triumeq-tabletit hävitettäväksi turvallisesti. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Triumeq-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyyksireaktioista. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukanasasi.**

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä saattaa ilmetä **yli yhdellä henkilöllä kymmenestä:**

- päänsärky
- ripuli
- pahoinvointi
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- energian puute (uupumus).

Yleiset haittavaikutukset

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä kymmenestä:**

- yliherkkyyksireaktio (*ks. kohta Yliherkkyyksireaktiot edellä*)
- ruokahaluttomuus
- ihottuma
- kutina
- oksentelu
- maha- (*vatsa-*) kipu
- maha- (*vatsa-*) vaivat
- ruuansulatusvaivat
- ilmavaivat
- heitehuimaus
- poikkeavat unet
- painajaiset
- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- ahdistuneisuus
- väsymys
- uneliaisuus
- kuume
- yskä
- ärtynyt tai vuotava nenä
- hiusten lähtö

- lihaskipu ja -vaivat
- nivelkipu
- heikotuksen tunne
- yleinen huonon olon tunne.

Yleisiä verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- maksaentsyymiarvojen nousu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä sadasta:**

- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- itsemurha-ajatukset tai -käyttäytyminen (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia).

Melko harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- veren hyytymisen kannalta tärkeiden verisolujen määrän lasku (*trombosytopenia*)
- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai pieni valkosolujen määrä (*neutropenia*)
- veren sokeriarvojen (glukoosiarvojen) kohoaminen
- veren triglyseridiarvojen (rasva-arvojen) kohoaminen.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä tuhannesta:**

- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa).

Harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- *amylaasiksi* kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa ilmetä **enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta:**

- tunnottomuus, kihelmöinti iholla (pistely)
- heikkouden tunne raajoissa
- ihottuma, jossa voi muodostua rakkuloita ja joka näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma läikkä, jonka ympärillä vaaleampi alue ja reunoilla tumma rengas) (*monimuotoinen punavihoittuma, erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt ihottuma, jossa on rakkuloita ja jossa iho kuoriutuu, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten alueelta (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä*) ja vielä vakavampi ihottumamuoto, jossa ihoa kuoriutuu yli 30 %:ssa kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- maitohappoasidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Hyvin harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

Jos havaitset haittavaikutuksia,

→ **Keskustele lääkärin kanssa.** Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset

Yhdistelmähoito, kuten Triumeq, voi aiheuttaa muita oireita HIV-hoidon aikana.

Infektion ja tulehduksen oireet

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio tai AIDS, on heikko immuunijärjestelmä ja heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektoita (*opportunistisia infektoita*) on muita suurempi. Tällaiset infektiot ovat voineet olla ”hiljaisina” ja heikko immuunijärjestelmä ei ole havainnut niitä ennen hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmä vahvistuu ja saattaa hyökätä näiden infektioiden kimppuun, mikä voi aiheuttaa infektion tai tulehduksen oireita. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmä voi vahvistuessaan hyökätä myös terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet voivat ilmetä useita kuukausia HIV-infektion hoidon aloittamisen jälkeen. Oireita voivat olla:

- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen syke) tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus tai liikehdintä)
- käsistä tai jaloista alkavaa heikkoutta, joka etenee kohti vartaloa.

Jos saat infektion tai tulehduksen **oireita** tai huomaat jonkin yllämainituista oireista:

→ **Kerro heti lääkärillesi.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Nivelkipu, jäykkyys ja luustovaivat

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luukuolio eli *osteonekroosi*. Tässä sairaudessa osa luukudoksesta kuolee, koska luun verenkiertoon heikentynyt. Tämän sairauden riski voi olla suurentunut:

- jos yhdistelmähoito on jatkunut pitkään
- jos käytetään samanaikaisesti tulehduslääkkeinä kortikosteroideja
- jos potilas käyttää alkoholia
- jos immuunijärjestelmä on hyvin heikko
- jos potilas on ylipainoinen.

Osteonekroosin oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut (erityisesti lonkassa, polvessa tai hartiassa)
- liikkumisvaikeudet.

Jos huomaat jonkin näistä oireista:

→ **Kerro asiasta lääkäriille.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkaukselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Triumeq-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Triumeq sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K29/32), natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli/PEG, talkki, musta rautaoksidi ja punainen rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Triumeq kalvopäällysteiset tabletit ovat purppuranpunaisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu "572 Tri".

Kalvopäällysteiset tabletit ovat 30 tablettia sisältävissä purkeissa.

Purkki sisältää kuivausainetta kosteuden vähentämiseksi. Pidä kuivausaine purkissa avaamisen jälkeen, älä poista sitä.

Saatavilla on myös kerrannaispakkauksia, jotka sisältävät 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 30 kalvopäällysteistä tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

TAI

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Deutschland

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.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

gskeyprus@gsk.com

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.