

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miskija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (bhala sodju), 600 mg ta' abacavir (bhala sulfat) u 300 mg ta' lamivudine.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli ovali, vjola, bikonvessi, miksijin b'rita, madwar 22 × 11 mm, imnaqqxa b'"572 Tri" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Triumeq huwa indikat għall-kura ta' adulti infettati b'Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV) u adoloxxenti li għandhom aktar minn 12-il sena li jiżnu għallinqas 40 kg (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Qabel tinbeda l-kura bi prodotti li fihom abacavir, għandu jitwettaq eżami għall-preżenza tal-allel HLA-B*5701 fi kwalunkwe pazjent infettat bl-HIV, irrISPettivament mill-origini etnika (ara sezzjoni 4.4). Abacavir ma għandux jintuża f'pazjenti li huma magħrufa li għandhom l-allel HLA-B*5701.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tingħata b'riċetta minn tabib esperjenzat fil-ġestjoni ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Adulti u adoloxxenti (li jiżnu tal-anqas 40kg)

Id-doża rakkomandata ta' Triumeq f'adulti u adoloxxenti hija pillola darba kuljum.

Triumeq ma għandux jingħata lil adulti jew adoloxxenti li jiżnu anqas minn 40 kg peress li hija pillola b'doża fissa li ma tistax titnaqqsilha d-doża.

Triumeq hija pillola b'doża fissa u ma għandux jingħata b'riċetta lil pazjenti li jeħtieġu aġġustamenti fid-doża. Preparazzjonijiet separati ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine huma disponibbli f'kazijiet fejn huwa indikat twaqqif jew aġġustament fid-doża ta' waħda mis-sustanzi attivi. F'dawn il-kazijiet, it-tabib għandu jirreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott individwali għal dawn il-prodotti mediċinali.

Doża li ma tteħditx

Jekk il-pazjent jaqbez doża ta' Triumeq, il-pazjent għandu jieħdu malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx trid tittiehed fi żmien 4 sigħat. Jekk id-doża li jmiss tkun trid tittiehed fi

zmien 4 sigħat, il-pazjent ma għandux jieh u d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli l-iskeda ta' dożagġ tas-soltu.

Anzjani

Hemm dejta limitata disponibbli dwar l-użu ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. M'hemm ebda evidenza li pazjenti anzjani jeħtieġu doża differenti minn pazjenti adulti iżgħar (ara sezzjoni 5.2). Hija rakkomandata kura speċjali f'dan il-grupp ta' età minhabba l-bidliet assoċjati mal-età bħal tnaqqis fil-funzjoni renali u tibdil tal-parametri ematoloġiċi.

Indeboliment renali

Triumeq mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina ta' 50 ml/min (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Abacavir huwa primarjament metabolizzat fil-fwied. M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever, għalhekk l-użu ta' Triumeq mhuwiex rakkomandat sakemm ma jkunx meqjus neċessarju. F'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (puntegġ 5-6 ta' Child-Pugh) huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib, inkluż monitoraġġ tal-livelli tal-plażma ta' abacavir jekk dan ikun fattibbli (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Triumeq fi tfal li għadhom anqas minn 12-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal uzu orali

Triumeq jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trażmissjoni ta' HIV

Filwaqt li suppressjoni virali effikaċji b'terapija antiretrovirali ntweriet li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trażmissjoni sesswali, riskju residwali ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet biex tiġi evitata t-trażmissjoni skont il-linji gwida nazzjonali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara wkoll sezzjoni 4.8)

Kemm abacavir kif ukoll dolutegravir huma assoċjati ma' riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR) (deskritti hawn taht fis-Sezzjoni 4.8), u jikkondividu xi karatteristiċi komuni bħal deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw involviment ta' ħafna organi. Klinikament mhuwiex possibbli li tiddetermina jekk HSR b'Triumeq tkunx ikkawżata minn abacavir jew dolutegravir. Intwerew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva l-aktar b'abacavir, li xi wħud minnhom kienu ta' theddida għall-ħajja, u f'każijiet rari fatali, meta ma ġewx ġestiti b'mod xieraq. Ir-riskju ta' HSR b'abacavir huwa ferm ogħla għal pazjenti li huma ttestjati pożittivi għall-allel HLA-B*5701, madankollu, il-pazjenti li ma jkollhomx preżenti din l-allel xorta waħda żviluppaw din l-HSR.

Għalhekk, dan li ġej għandu dejjem jiġi segwit:

- l-istatus ta' HLA-B*5701 għandu dejjem jiġi ddokumentat qabel tinbeda l-kura.

- Triumeq qatt ma għandu jinbeda f'pazjenti bi status HLA-B*5701 pożittiv, lanqas f'pazjenti bi status HLA-B*5701 negattiv li kellhom HSR ta' abacavir suspettat fuq reġiment preċedenti li kien fih abacavir.

- **Triumeq għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien**, anke fin-nuqqas tal-allele HLA-B*5701 jekk ikun hemm suspett ta' HSR. Id-dewmien fil-waqfien tal-kura bi Triumeq wara l-feġġa ta' sensitività eċċessiva jista' jirriżulta f'reazzjoni immedjata u ta' theddida għall-ħajja. L-istat kliniku li jinkludi aminotransferases tal-fwied u bilirubin għandu jiġi ssorveljat.

- Wara l-waqfien tal-kura bi Triumeq għal raġunijiet ta' HSR suspettata, **Triumeq jew kwalunkwe prodott mediċinali iehor li jkun fih abacavir jew dolutegravir ma għandu jerġa' jinbeda qatt.**

- L-għoti mill-ġdid ta' prodotti li fihom abacavir wara HSR suspettata b'abacavir jista' jirriżulta f'dehra mill-ġdid ta' sintomi fi ftit sigħat. Din ir-rikorrenza ġeneralment hija aktar severa milli tkun fil-bidu, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' theddida għall-ħajja u mewt.

- Sabiex jiġi evitat il-bidu mill-ġdid ta' abacavir u delotegravir, il-pazjenti li jkunu esperjenzaw HSR suspettata għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jarmu l-pilloli li jifdalhom ta' Triumeq.

Deskrizzjoni Klinika tal-HSRs

Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f' <1% tal-pazjenti kkurati b' dolutegravir fi studji kliniċi, u kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluż reazzjonijiet severi tal-fwied.

L-HSR ta' abacavir gie kkaratterizzat sew matul l-istudji kliniċi kollha u matul il-follow-up ta' wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi ġeneralment deheru fl-ewwel sitt ġimgħat (żmien medju sal-bidu 11-il jum) tal-bidu tal-kura b' abacavir, **għalkemm dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħhu fi kwalunkwe żmien matul it-terapija.**

Kważi l-HSR kollha għal abacavir jinkludu deni u/jew raxx. Sinjali u sintomi oħra li ġew osservati bħala parti minn HSR b' abacavir huma deskritti fid-dettall fis-sezzjoni 4.8 (Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula), inkluż sintomi respiratorji u gastrointestinali. Importanti huwa l-fatt li, sintomi bħal dawn **jistgħu jwasslu għal dijanjozi ħażina ta' HSR bħal mard respiratorju (pnewmonja, bronkite, faringite), jew gastroenterite.** Is-sintomi relatati ma' HSR imorru għall-aġar b' terapija kontinwa u **jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.** Dawn is-sintomi ġeneralment jgħaddu meta jitwaqqaf abacavir.

B'mod rari, pazjenti li waqfu abacavir għal raġunijiet differenti minn sintomi ta' HSR, esperjenzaw ukoll reazzjonijiet ta' theddid għall-ħajja fi żmien sigħat minn mindu reġġu bdew il-kura b' abacavir (ara Sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula) L-għoti mill-ġdid ta' abacavir f' tali pazjenti għandu jsir f' ambjent fejn l-assistenza medika hija disponibbli minnufih.

Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu relatati ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f' xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaž-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b' mod klinikament xieraq.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Triumeq ma ġietx determinata s'issa f'pazjenti b' disturbi tal-fwied sinifikanti ewlenin. Triumeq mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Il-pazjenti b' disfunzjoni tal-fwied pre-eżistenti, inkluż epatite attiva kronika għandhom frekwenza miżjuda ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied matul terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, u għandhom jiġu sorveljati skont il-prattika standard. Jekk hemm evidenza ta' aggravar ta' mard tal-fwied f'tali pazjenti, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew twaqqif tal-kura.

Pazjenti b'epatite kronika B jew C

Il-pazjenti b'epatite kronika B jew C u kkurati b'terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni huma f'riskju miżjud ta' reazzjonijiet epatiċi avversi severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għal epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Triumeq jinkludi lamivudine, li huwa attiv kontra l-epatite B. Abacavir u dolutegravir huwa nieqes minn tali attività. Il-monoterapija b' Lamivudine ġeneralment mhijiex ikkunsidrata bħala kura xierqa għal epatite B, peress li r-riskju għal żvilupp ta' reżistenza għal epatite B huwa għoli. Jekk Triumeq jintuza f'pazjenti ko-infettati b'epatite B, huwa ġeneralment meħtieġ antivirali addizzjonali. Għandhom isiru referenzi għal-linji gwida tal-kura.

Jekk Triumeq jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B, huwa rrakkomandat monitoraġġ perjodiku kemm tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kif ukoll il-markaturi tar-replikazzjoni HBV, peress li t-twaqqif ta' lamivudine jista' jwassal f'aggravar akut tal-epatite.

Sindromu ta' Riattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficjenza immunitarja severa meta tinbeda t-terapija antiretrovirali b' kombinazzjoni (CART), tista' tirriżulta reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwi u tikkawża kundizzjonijiet klinikament serji, jew aggravar tas-sintomi. Ġeneralment, tali reazzjonijiet ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur minn meta tinbeda s-CART. Eżempji rilevanti huma retinite taċ-ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis jirovecii* (ħafna drabi ssir referenza għaliha bħala PCP). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda kura meta jkun meħtieġ. Ġew irrapportati wkoll li seħħew disturbi tas-sistema awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) fir-reattivazzjoni tal-immunità; madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar vijabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

Kienu osservati elevazzjonijiet kimiċi fil-fwied konsistenti mas-sindromu ta' rikostituzzjoni immunitarja f'xi pazjenti b'epatite B u/jew C ko-infettati fil-bidu tat-terapija b' dolutegravir. Huwa rrakkomandat monitoraġġ tas-sustanzi kimiċi fil-fwied f'pazjenti b' infezzjoni ta' epatite B u/jew C. (Ara 'Pazjenti b'epatite kronika B jew C' qabel f'din is-sezzjoni u ara wkoll is-sezzjoni 4.8).

Disfunzjoni mitokondrijali wara espożizzjoni *in utero*

Nukleosidi u nukleotidi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li l-aktar li huwa nnotat huwa bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleosidi, dawn kien jikkonċernaw b' mod predominanti kura b' korsijiet li fihom zidovudine. Ir-reazzjonijiet avversi ewlenin irrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi metaboliċi (iperlaktatemija, iperlipejżemja). Dawn ir-reazzjonijiet ħafna drabi kien tranzitorji. Ġew

irrapportati b' mod rari xi disturbi newroloġiċi li jibdwew tard (ipertonja, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Fil-preżent mhuwiex magħruf jekk disturbi newroloġiċi bħal dawn humiex temporanji jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kwalunkwe tarbija esposta *in utero* għal analogi ta' nukleosidi u nukleotidi, li jkollhom sejbiet kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b' mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali attwali biex tintuża terapija antiretrovirali f' nisa tqal biex tiġi evitata trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Infart mijokardijaku

L-istudji ta' osservazzjoni wrew assoċjazzjoni bejn infart mijokardijaku u l-użu ta' abacavir. Dawk studjati kienu prinċipalment pazjenti b' esperjenza antiretrovirali. Dejta minn studji kliniċi wrew numri limitati ta' infart mijokardijaku u ma setgħux jeskludu żieda żgħira fir-riskju. B' mod ġenerali d-dejta disponibbli minn gruppi ta' osservazzjoni u minn studji randomizzati turi xi inkonsistenza u allura la tista' tikkonferma u lanqas tinnega relazzjoni bejn kura b' abacavir u r-riskju ta' infart mijokardijaku. S' issa, m'hemm ebda mekkaniżmu bijoloġiku stabbilit biex jispjega żieda potenzjali fir-riskju. Meta Triumeq jingħata b' riċetta, għandha tittiehed azzjoni biex isir tentattiv biex jitnaqqsu l-fatturi ta' riskju modifikabbli kollha (eż tipjip, tensjoni eċċessiva, u iperlipidimja).

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralment (inkluz użu ta' kortikosteroidi, bisfosfonati, il-konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem oġġla), ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi partikolarment f' pazjenti b' mard HIV avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati li Triumeq jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma tikkurax infezzjoni tal-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra ta' infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja esperjenzati fil-kura ta' dan il-mard HIV assoċjat.

Reżistenza għal prodotti mediċinali

Peress li d-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum għal inibituri ta' integrase, l-użu ta' Triumeq mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b' reżistenza għall-inibitur integrase.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Peress li d-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' etravirine (mingħajr inibituri tal-protease msaħħa), efavirenz, nevirapine, rifampicin, tipranavir/ritonavir, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital u St. John's wort. L-użu ta' Triumeq mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti li jieħdu dawn il-mediċini (ara sezzjoni 4.5).

Triumeq ma għandux jingħata flimkien ma' antaċidi polivalenti li fihom katjoni. Triumeq huwa rakkomandat li jingħata saġhtejn qabel jew 6 sigħat wara dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.5).

Triumeq huwa rakkomandat li jingħata saġhtejn qabel jew 6 sigħat wara li jittieħdu supplimenti jew multivitamini li fihom kalcju, ħadid jew manjeżju (ara sezzjoni 4.5).

Dolutegravir żied il-koncentrazzjonijiet ta' metformin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-ghoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex

jinżamm il-kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.5). Metformin jiġi eliminat mill-kliewi u għalhekk huwa importanti li waqt l-għoti flimkien ma' dolutegravir tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliewi. Din il-kombinazzjoni tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina fl-istadju 3a [CrCl] 45– 59 mL/min) u huwa rakkomandat approċċ kawt. Tnaqqis fid-doża ta' metformin għandu jiġi kkunsidrat bis-serjetà.

Il-kombinazzjoni ta' lamivudine ma' cladribine mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

Triumeq ma għandux jittiehed ma' xi prodott mediċinali ieħor li fih dolutegravir, abacavir, lamivudine jew emtricitabine.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Triumeq fih dolutegravir, abacavir u lamivudine, għalhekk kwalunkwe interazzjoni identifikata għal dawn individwalment hija rilevanti għal Triumeq. Mhuma mistennija ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-mediċina bejn dolutegravir, abacavir u lamivudine.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine

Dolutegravir huwa eliminat prinċipalment mill-metaboliżmu permezz ta' uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1. Dolutegravir huwa wkoll sottostrat ta' UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glikoproteina-P (P-gp), u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP). L-għoti flimkien ta' Triumeq u prodotti mediċinali oħra li jinibixxu UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, u/jew P-gp jista' għalhekk iżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir. Il-prodotti mediċinali li jinduċu dawn l-enzimi jew trasportaturi jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir u jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' dolutegravir (ara Tabella 1).

L-assorbiment ta' dolutegravir jitnaqqas minn ċerti prodotti mediċinali kontra l-aċidi (ara Tabella 1).

Abacavir huwa metabolizzat minn UGT (UGT2B7) u dehydrogenase tal-alkoħol; l-għoti flimkien ta' indutturi (eż. rifampicin, carbamazepine u phenytoin) jew inibituri (eż. valproic acid) tal-enzimi ta' UGT jew b'sustanzi komposti permezz ta' dehydrogenase tal-alkoħol jista' jibdel l-esponiment għal abacavir.

Lamivudine jitneħħa mill-kliewi. Is-sekrezzjoni tal-kliewi attiva ta' lamivudine fl-awrina hija medjata permezz ta' trasportatur ta' kazzjonijiet organiċi (OCT) 2 u trasportaturi ta' aktar minn mediċina waħda u ta' estrużjoni ta' tossini (MATE1 u MATE-2K). Trimethoprim (inibitur ta' dawn it-trasportaturi tal-mediċina) intwera li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fil-plażma, madankollu iż-żieda li tirriżulta ma kinitx klinikament sinifikanti (ara Tabella 1). Dolutegravir huwa inibitur OCT2 u MATE1, madankollu, il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine kienu simili kemm bl-għoti flimkien ma' dolutegravir kif ukoll mingħajru abbażi ta' analiżi inkroċjata tal-istudju, li tindika li dolutegravir ma għandu ebda effett fuq l-esponiment ta' lamivudine in vivo. Lamivudine huwa wkoll sottostrat tat-trasportatur tat-tehid epatiku OCT1. Peress li l-eliminazzjoni epatika għandha rwol żgħir fit-tnehhija ta' lamivudine, l-interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali minhabba l-inibizzjoni ta' OCT1 aktarx mhumiex ta' sinifikat kliniku.

Għalkemm abacavir u lamivudine huma sottostrati ta' BCRP u P-gp *in vitro*, minhabba l-bijodisponibbiltà assoluta għolja ta' abacavir u lamivudine, (ara sezzjoni 5.2), l-inibituri ta' dawn it-trasportaturi tal-effluss aktarx ma jirriżultawx f'impatt klinikament rilevanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' abacavir jew ta' lamivudine.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine fuq il-farmakokinetika

In vitro, dolutegravir ma wera ebda, inibizzjoni diretta jew baxxa ($IC_{50} > 50 \mu M$) tal-enzimi ta' ċitokromju P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A,

uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 jew UGT2B7, jew it-trasportaturi Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 u MRP4. *In vitro*, dolutegravir ma induċix CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. *In vivo*, dolutegravir ma jidhirx li għandu effett fuq midazolam, probe ta' CYP3A4, madankollu, ma tistax tiġi eskluża inibizzjoni hafifa. Abbażi ta' din id-dejta, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew trasportaturi.

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi renali OCT2 u MATE1. *In vivo*, kien osservat tnaqqis ta' 10-14% ta' tneħħija tal-kreatinina (frazzjoni tas-sekretorji hija dipendenti fuq it-trasport ta' OCT2 u MATE-1) fil-pazjenti. *In vivo*, dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OCT2 jew MATE-1 (eż. metformin) (ara Tabella 1).

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi anion organiċi ta' teħid renali (OAT1) u OAT3. Abbażi tan-nuqqas ta' effett fuq il-farmakokinetika *in vivo* tas-sottostrat OAT tenfovir, l-inibizzjoni *in vivo* ta' OAT1 mhijiex probabbli. L-inibizzjoni ta' OAT3 ma ġietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OAT3.

In vitro, abacavir kien inibitur ta' MATE1; il-konsegwenzi kliniċi mhumiex magħrufa.

In vitro, lamivudine kien inibitur ta' OCT1 u OCT2; il-konsegwenzi kliniċi mhumiex magħrufa.

L-interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi bi prodotti mediċinali antiretrovirali u li mhumiex antiretrovirali huma elenkati fit-Tabella 1.

Tabella ta' interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn dolutegravir, abacavir, lamivudine u prodotti mediċi li jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 1 (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, ebda bidla bħala “↔”), erja taht il-konċentrazzjoni meta mqabbel mal-kurva tal-hin bħala “AUC”, konċentrazzjoni massima osservata bħala “C_{max}”). It-tabella ma għandhiex tiġi kkunsidrata bħala eżawrjenti iżda hija rappreżentattiva tal-klassijiet studjati.

Tabella 1: Interazzjonijiet ma' Prodotti Mediċinali

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Bidla medja fl- Interazzjoni Ġeometrika (%)	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti flimkien
Prodotti mediċinali antiretrovirali		
<i>Inibituri non-nucleotide reverse transcriptase</i>		
Etravirine mingħajr inibituri tal- protease msahħa/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Etravirine ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa naqqas il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma. Peress li d-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum għal pazjenti li jkunu qed jiehdu etravirine mingħajr inibituri tal-protease msahħa, Triumeq mhuwiex rakkomandat għal pazjent li jkunu qed jiehdu etravirine mingħajr l- għoti flimkien ta' atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir jew lopinavir/ritonavir (ara aktar 'l isfel fit- tabella).
Lopinavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid- doża.

	<p>C_{max} ↑ 7%</p> <p>C_t ↑ 28%</p> <p>Lopinavir ↔</p> <p>Ritonavir ↔</p> <p>Etravirine ↔</p>	
Darunavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 25%</p> <p>C_{max} ↓ 12%</p> <p>C_t ↓ 36%</p> <p>Darunavir ↔</p> <p>Ritonavir ↔</p> <p>Etravirine ↔</p>	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Efavirenz/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 57%</p> <p>C_{max} ↓ 39%</p> <p>C_t ↓ 75%</p> <p>Efavirenz ↔ (kontrolli storiċi) (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Peress li d-doża ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta tingħata ma' efavirenz, l-ġhoti flimkien ta' efavirenz ma' Triumeq mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Nevirapine/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓</p> <p>(Ma ġiex studjat, huwa mistenni tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif osservat b'efavirenz, minħabba l-induzzjoni)</p>	L-ġhoti flimkien ma' nevirapine jista' jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir minħabba l-induzzjoni tal-enzima u ma ġiex studjat. L-effett ta' nevirapine fuq l-espożizzjoni b'dolutegravir x'aktarx li jkun simili jew anqas minn dak ta' efavirenz. Peress li d-doża ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta tingħata ma' nevirapine, l-ġhoti flimkien ta' nevirapine ma' Triumeq mhuwiex irrakkomandat.
Rilpivirine	<p>Dolutegravir ↔</p> <p>AUC ↑ 12%</p> <p>C_{max} ↑ 13%</p> <p>C_t ↑ 22%</p> <p>Rilpivirine ↔</p>	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs)</i>		
Tenofovir	<p>Dolutegravir ↔</p> <p>AUC ↑ 1%</p> <p>C_{max} ↓ 3%</p> <p>C_t ↓ 8%</p> <p>Tenofovir ↔</p>	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża meta Triumeq jingħata flimkien ma' inibituri nucleoside reverse transcript.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	L-interazzjoni ma ġietx studjata	Triumeq mhuwiex irrakkomandat għall-użu flimkien ma' prodotti li fihom emtricitabine, peress li t-tnejn li huma fihom lamivudine (f'Triumeq) u emtricitabine huma analogi taċ-ċitidina

		(jiġifieri, hemm riskju għal interazzjonijiet intracellulari (ara sezzjoni 4.4))
<i>Inibituri ta' protease</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (kontrolli storiċi) (inibizzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Peress li d-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta tingħata ma' tipranavir/ritonavir, l-għoti flimkien ta' tipranavir/ritonavir ma' Triumeq mhuwiex irrakkomandat.
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir inaqqs il-koncentrazzjonijiet ta' dolutegravir, iżda abbażi ta' dejta limitata, ma rriżultax fi tnaqqis tal-effikaċja fl-istudji ta' Fażi III. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża
Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↔ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir AUC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22%	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.

	$C_{max} \downarrow 11\%$ $C_t \downarrow 38\%$ Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	
Aġenti antivirali oħrajn		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ $AUC \uparrow 7\%$ $C_{max} \uparrow 5\%$ $C_t \uparrow 8\%$	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ $AUC \uparrow 33\%$ $C_{max} \uparrow 29\%$ $C_t \uparrow 45\%$ Daclatasvir ↔	Daclatasvir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma b'mod klinikament rilevanti. Dolutegravir ma biddilx il-koncentrazzjoni ta' daclatasvir fil-plażma. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Prodotti kontra l-infezzjonijiet		
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Abacavir Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160mg/800mg darba kuljum għal 5 ijiem/300mg doża waħda)	L-interazzjoni ma ġietx studjata Lamivudine: $AUC \uparrow 43\%$ $C_{max} \uparrow 7\%$ Trimethoprim: $AUC \leftrightarrow$ Sulfamethoxazole: $AUC \leftrightarrow$ (inibizzjoni tat-trasportatur tal-cation organika)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għa' ta' Triumeq, sakemm il-pazjent ma jkollux indeboliment renali (Ara Sezzjoni 4.2). Meta jiġi ggarantit l-għoti flimkien ma' co-trimoxazole, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati klinikament.
Antimikobatterici		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ $AUC \downarrow 54\%$ $C_{max} \downarrow 43\%$ $C_t \downarrow 72\%$ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Peress li d-doża ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta tingħata ma' rifampicin, l-għoti flimkien ta' rifampicin ma' Triumeq mhuwiex irrakkomandat.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ $AUC \downarrow 5\%$ $C_{max} \uparrow 16\%$ $C_t \downarrow 30\%$ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Antikonvulsanti		

Carbamazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Peress li d-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jinghata flimkien ma' carbamazepine, DTG/ABC/3TC FDC mhuwiex rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jiehdu carbamazepine.
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma ġiex studjat, tnaqqis mistenni minhabba l-induzzjoni ta' enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b'carbamazepine)	Peress li d-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jinghata flimkien ma' dawn l-indutturi metabolici, DTG/ABC/3TC FDC mhuwiex rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jiehdu dawn l-indutturi metabolici.
Antistamini (antagonisti tar-riċettur tal-istamina H2)		
Ranitidine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Cimetidine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Ċitotossiċi		
Cladribine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>In vitro</i> lamivudine jinibixxi l-fosforilazzjoni intracellulari ta' cladribine u jwassal għal riskju potenzjali ta' telf ta' effikaċja ta' cladribine fil-każ ta' kombinazzjoni fl-iffissar kliniku. Xi sejbiet klinici jappoġġjaw ukoll interazzjoni possibbli bejn lamivudine u cladribine	L-użu konkomitanti ta' Triumeq ma' cladribine mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Opjojdi		
Methadone/Abacavir (40 sa 90 mg darba kuljum għal doża waħda ta' 14-il jum/600 mg, imbagħad 600 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Methadone: CL/F ↑22%	L-aġġustament ta' dożaġġ ta' methadone probabbilment mhux meħtieġ fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti; xi drabi jaf tkun meħtieġa titrazzjoni mill-ġdid.
Retinojdi		

Komposti ta' retinojdi (eż. Isotretinoin)	L-interazzjoni ma gietx studjata Interazzjoni possibbli fid-dawl tal-passaġġ possibbli permezz tal-alkoħol dehydrogenase (komponent ta' abacavir).	Dejta insuffiċjenti biex jiġi rrakkomandat agġustament fid-dożaġġ.
Varji		
<i>Alkoħol</i>		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/Lamivudine Ethanol/Abacavir (doża waħda ta' 0.7 g/kg/ doża waħda ta' 600 mg)	L-interazzjoni ma gietx studjata (Inibizzjoni ta' alkoħol dehydrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41% Ethanol: AUC ↔	Mhuwa meħtieġ ebda agġustament fid-doża.
<i>Sorbitol</i>		
Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/Lamivudine	Doża waħda ta' lamivudine soluzzjoni orali 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Meta possibbli, evita l-għoti flimkien kroniku ta' Triumeq ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkoħol ieħor b'azzjoni ożmotika jew alkoħol monosakkaridu (eż: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HIV-1 meta l-għoti flimkien kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.
<i>Antaċidi u supplimenti</i>		
Manjesju/ antaċidi li fihom l-aluminju/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	Antaċidi li fihom l-aluminju/manjesju għandhom jittieħdu ukoll separati fil-hin mill-għoti ta' Triumeq (tal-anqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel).
Supplimenti ta' kalċju/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	Supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju għandhom jittieħdu ukoll separati fil-hin mill-għoti ta' Triumeq (tal-anqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel).
Supplimenti tal-hadid/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Twaħhil kumpless ma' joni polivalenti)	
Multivitamni (li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Kortikosteroidi</i>		

Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Mhuwa mehtieg ebda agġustament fid-doża.
<i>Antidjabetiċi</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50mg darba kuljum: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50mg darbtejn kuljum: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Għandu jiġi kkunsidrat agġustament fid-doża meta jkun qed jinbeda u jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' dolutegravir ma' metformin, biex jinżamm kontroll glicemiku. F' pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi għandu jiġi kkunsidrat agġustament fid-doża ta' metformin meta jingħata flimkien ma' dolutegravir, minħabba r-riskju akbar ta' aċidożi lattika f' pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi minħabba żieda fil-koncentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
<i>Prodotti erbali</i>		
St. John's wort/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma ġiex studjat, tnaqqis mistenni minħabba l-induzzjoni ta' enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm tnaqqis simili fl-espożizzjoni kif ġie osservat b' carbamazepine)	Peress li d-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija ta' 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' St. John's wort, DTG/ABC/3TC FDC mhuwiex rakkomandat.
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl estradiol (EE) u Norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Effett ta' dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effett ta' dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir ma kellu ebda effett farmakodinamiku fuq l-Ormon Lewtanizzanti (LH), l-Ormon Stimulanti tal-Follikuli (FSH) u l-proġesteron. Mhuwa mehtieg ebda agġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali meta jingħata flimkien ma' Triumeq.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f' adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistghu joħorġu tqal

Nisa li jistghu joħorġu tqal (WOCBP, women of childbearing potential) għandu jsirilhom test tat-tqala qabel il-bidu ta' Triumeq. WOCBP li jkunu qeġhdin jieħdu Triumeq għandhom jużaw kontraċettivi effettivi matul it-trattament.

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta jiġi deċiż li jintużaw aġenti antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV f'nisqa tqal u konsegwentement għat-tnaqqis tar-riskju ta' trażmissjoni vertikali tal-HIV lit-tarbija tat-twelid, għandha titqies id-dejta dwar l-annimali kif ukoll l-esperjenza klinika f'nisqa tqal.

Dejta preliminari minn studju ta' sorveljanza ssuġġeriet zieda fl-inċidenza ta' difetti fit-tubu newrali (0.9%) f'ommijiet esposti għal dolutegravir (komponent ta' Triumeq) meta ssir il-konċezzjoni meta mqabbel ma' ommijiet esposti għal reġimens li ma fihomx duletgravir (0.1%).

L-inċidenza ta' difetti fit-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5-1 każ għal kull 1,000 twelid (0.05-0.1%). Peress li difetti fit-tubu newrali jseħħu fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat tal-iżvilupp tal-fetu (meta jiġu ssiġillati t-tubi newrali), dan ir-riskju potenzjali jikkonċerna nisqa esposti għal dolutegravir meta ssir il-konċezzjoni u fil-bidu tat-tqala. Minħabba r-riskju potenzjali ta' difetti fit-tubu newrali, dolutegravir m'għandux jingħata waqt l-ewwel trimestru hliet meta ma jkun hemm l-ebda alternattiva.

Aktar minn 1000 riżultat minn esponiment fit-tieni u fit-tielet trimestru għal dolutegravir f'nisqa tqal ma jindikaw l-ebda evidenza ta' zieda fir-riskju ta' effetti negattivi malformattivi u fuq il-fetu/it-tarbija tat-twelid. Madankollu, peress li l-mekkanizmu li jista' jinterferixxi bih dolutegravir fi tqala fil-bniedem mhux magħruf, is-sigurtà fl-użu waqt it-tieni u t-tielet trimestru ma tistax tiġi kkonfermata. Triumeq għandu jingħata biss waqt it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala meta l-benefiċċju mistenni għall-omm jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Fi studji dwar tossikoloġija riproduttiva f'annimali b'dolutegravir, ma ġie identifikat l-ebda riżultat avvers fuq l-iżvilupp, inkluż difetti fit-tubu newrali (ara sezzjoni 5.3). Dolutegravir intwera li jidhrol fil-plaċenta fl-annimali.

Ammont moderat ta' dejta dwar nisqa tqal li jiehdu s-sustanzi attivi abacavir u lamivudine flimkien ma jindika ebda tossiċità malformattiva (aktar minn 400 eżitu mill-ewwel espożizzjonijiet tat-trimestru). Fir-rigward ta' lamivudine, ammont kbir ta' dejta (aktar minn 3000 eżitu mill-ewwel trimestru) ma jindika ebda tossiċità malformattiva. Ammont moderat ta' dejta (aktar minn 600 eżitu mill-ewwel trimestru) ma jindika ebda tossiċità malformattiva għal abacavir.

Abacavir u lamivudine jaf jinibixxu r-replikazzjoni tad-DNA ċellulari u ntweraw li abacavir huwa karċinoġeniku f'mudelli ta' annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijex magħrufa.

Għal pazjenti ko-infettati bl-epatite B li qegħdin jiġu kkurati bi prodott mediċinali li fih lamivudine bħal Triumeq u li sussegwentement jinqabdu tqal, għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-possibbiltà ta' rikorrenza ta' epatite meta jwaqqfu lamivudine.

Disfunzjoni mitokondrijali

Intwera li nukleosidi u nukleotidi *in vitro* u *in vivo* jikkawgaw gradi varjabbli ta' ħsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleosidi (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk dolutegravir jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' dolutegravir fil-halib. F'firien li kienu qegħdin ireddiġh, li rievew doża orali waħda ta' 50 mg/kg f'10 jjiem wara t-twelid, dolutegravir ġie rilevat fil-halib f'konċentrazzjonijiet li normalment huma oġhla mid-dem.

Abacavir u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-halib tal-firien li jkunu qegħdin ireddiġh. Abacavir

jiggi eliminat ukoll fil-halib tal-bniedem.

Abbaži ta' aktar minn 200 par ta' omm/wild ikkurati għall-HIV, il-koncentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum fi trabi mreddgħin ta' ommijiet ikkurati għal HIV huma baxxi ħafna (< 4% tal-koncentrazzjonijiet fis-serum maternali) u jonqsu progressivament għal livelli li ma jgħux rilevati meta trabi mreddgħin jilħqu l-età ta' 24 gimgħa. Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar is-sigurtà ta' lamivudine meta mogħti lil trabi li għandhom inqas minn tliet xhur.

Huwa rrakkomandat li n-nisa infettati bl-HIV ma jreddgħux it-trabi tagħhom taht ebda ċirkostanza sabiex jevitaw t-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-effetti ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine fuq il-fertilità tan-nisa u l-irgħiel. Studji f'animali ma jindikaw ebda effett ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine fuq il-fertilità tan-nisa u l-irgħiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom jigu infurmati li gie rapportat sturdament matul il-kura b'dolutegravir. Wiehed għandu jzomm f'moħħu l-istat kliniku ta-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Triumeq meta tigi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex issuq jew juża magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar frekwenti li huma kkunsidrati possibbli jew probabbli b'rabta ma' dolutegravir u abacavir/lamivudine kienu dardir (12%), insomnja (7%) sturdament (6%) u ugiġħ ta' ras (6%).

Ħafna minn dawn ir-reazzjonijiet avversi elenkati fit-tabella ta' hawn taht isehħu b'mod komuni (dardir, rimettar, dijarea, deni, letargija, raxx) f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal abacavir. Għalhekk, il-pazjenti b'wiehed minn dawn is-sintomi għandhom jigu evalwati bir-reqqa għall-preżenza ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportati każijiet rari ħafna ta' eritema multiforme, sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekrolisi epidermali tossika fejn ma setgħetx tigi eskluża sensittività eċċessiva għal abacavir. F'każijiet bħal dawn, il-prodotti mediċinali li fihom abacavir għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti.

L-avveniment avvers l-aktar serju possibbilment relatat mal-kura b'dolutegravir u abacavir/lamivudine, li ntwerfa f'pazjenti individwali, kien reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li inkludiet raxx u effetti serji fuq il-fwied (ara sezzjoni 4.4 u Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula f'din is-sezzjoni).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati tal-anqas possibbilment relatati mal-komponenti ta' Triumeq mill-istudju kliniku u l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq fit-Tabella 2 mis-sistema tal-ġisem, il-klassi tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 2: Sommarju f' tabella tar-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-kombinazzjoni ta' dolutegravir + abacavir/lamivudine f' analiżi tad-dejta miġbura minn: provi kliniċi ta' Fażi IIB sal-Fażi IIIB jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq; u reazzjonijiet avversi għall-kura b'dolutegravir, abacavir u

lamivudine minn provi kliniċi u l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, meta jintuża ma' antiretrovirali oħra

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	
Mhux komuni:	Newtropa ¹ , anemia ¹ , tromboċitopenja ¹
Rari hafna:	aplasija pura taċ-ċelluli ħomor ¹
<i>Disturbi fis-sistema immunitarja:</i>	
Komuni	sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)
Mhux komuni:	sindromu tar-rikostituzzjoni immunitarja (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni:	anoressija ¹
Rari hafna:	aċidożi lattika ¹
Mhux komuni:	ipertrigliceridimja, iperglicemija
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	
Komuni hafna:	insomnja
Komuni:	ħolm mhux normali, dipressjoni, ansjetà ¹ , ħolm ikrah, disturbi fl-irqad
Mhux komuni:	ħsibijiet ta' suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju (b' mod partikolari f'pazjenti bi storja medika pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku)
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni hafna:	uġiġħ ta' ras
Komuni:	sturdament, nġhas, letarġija ¹
Rari hafna:	newropatija periferali ¹ , parasteżija ¹
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	
Komuni:	sogħla ¹ , sintomi nażali ¹
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	
Komuni hafna:	dardir, dijarea
Komuni:	rimettar, gass, uġiġħ fl-addome ¹ , uġiġħ fl-addome ta' fuq, nefha addominali, skonfort addominali, marda ta' rifluss gastro-esofagali, dispepsja
Rari:	pankreatite ¹
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Mhux komuni:	epatite
Rari	insuffiċjenza epatika akuta ¹
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni:	raxx, ħakk, alopeċja ¹
Rari hafna:	eritema multiformi ¹ , sindromu ta' Stevens-Johnson ¹ ,

	nekroliżi epidermali tossika ¹
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Komuni:	artralġja ¹ , disturbi fil-muskoli ¹ (inkluż mijalġja ¹)
Rari:	rabdomijoliżi ¹
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni hafna:	għeja
Komuni:	astenja, deni ¹ , telqa ġenerali ¹
<i>Investigazzjonijiet:</i>	
Komuni:	Elevazzjonijiet CPK, elevazzjonijiet ALT/AST
Rari:	elevazzjoni tal-amilażi ¹
¹ Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata minn studji kliniċi jew l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq għal dolutegravir, abacavir jew lamivudine meta jintużaw ma' antiretrovirali oħra jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ma' Triumeq..	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kemm abacavir kif ukoll dolutegravir huma assoċjati ma' riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR), li kienu osservati aktar komunement b'abacavir. Ir-reazzjoni ta' sensittività eċċessiva osservata għal kull wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali (deskritti hawn taħt) tikkondividi xi karatteristiċi komuni bħal deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw involviment ta' hafna organi. Il- ħin għall-feġġa kien tipikament 10-14-il jum kemm għal reazzjonijiet assoċjati ma' abacavir kif ukoll ma' dolutegravir, għalkemm ir-reazzjonijiet għal abacavir jistgħu jsejtnu fi kwalunkwe żmien matul it-terapija. Il-kura b'Triumeq għandha titwaqqaf mingħajr dewmien jekk ma tkunx tista' tiġi eskluża fuq raġunijiet kliniċi, u t-terapija b'Triumeq jew prodotti oħra li fihom abacavir jew dolutegravir ma għandha terġa' tinbeda qatt. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 għal aktar dettalji dwar il-ġestjoni tal-pazjenti fil-każ ta' HSR suspettata għal Triumeq.

Sensittività eċċessiva għal Dolutegravir

Is-sintomi inkludew raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluż reazzjonijiet severi tal-fwied.

Sensittività eċċessiva għal Abacavir

Is-sinjali u s-sintomi ta' din l-HSR huma elenkati hawn taħt. Dawn ġew identifikati jew mill-istudji kliniċi jew minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Dawk irrapportati **f'tal-anqas 10% tal-pazjenti** b'reazzjoni ta' sensittività eċċessiva huma b'tipa grassa.

Kważi l-pazjenti kollha li jiżviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sejjer ikollhom deni u/jew raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarja) bħala parti mis-sindromu, madankollu sejhew reazzjonijiet mingħajr raxx jew deni. Sintomi ewlenin oħrajn jinkludu sintomi gastrointestinali, respiratorji jew kostituzzjonali bħal letarġija u telqa.

Ġilda **Raxx** (ġeneralment makulopapulari jew urtikarja)

Disturbi gastrointestinali **Dardir, rimettar, dijarea, uġiġħ ta' zaqq**, ulċeri fil-ħalq

Passaġġ respiratorju **Dispneja, sogħla**, uġiġħ fil-grizmejn, sindromu ta' diffikultà biex jittiehed nifs fl-adulti, insuffiċjenza respiratorja

<i>Varji</i>	Deni, letargija, thossok ma tiflahx , edema, limfadenopatija, pressjoni baxxa, konguntivite, anafilassi
<i>Newroloġiċi/Psikjatriċi</i>	Uġigh ta' ras , parasteżija
<i>Ematoloġika</i>	Limfopenija
<i>Fwied/frixa</i>	Testijiet ta' funzjoni tal-fwied , epatite, insuffiċjenza epatika
<i>Muskoluskeletrali</i>	Mijalgja , rament mijolisi, artralġja, kreatina tal-fosfokinazi għolja
<i>Uroloġija</i>	Kreatina għolja, insuffiċjenza renali

Is-sintomi relatati ma' HSR imorru għall-agħar b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja u f'każ rari, kienu fatali.

L-għoti mill-ġdid ta' HSR b'abacavir jirriżulta f'ritorn minnufih ta' sintomi fi fteit sigħat. Din ir-rikorrenza tal-HSR ġeneralment hija aktar severa milli tkun fil-bidu, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' theddida għall-hajja u mewt. Reazzjonijiet simili għal dawn ma tantx seħħew lanqas wara l-għoti mill-ġdid ta' abacavir f'pazjenti li kellhom biss wieħed mis-sintomi ewlenin ta' sensittività eċċessiva (ara hawn fuq) qabel ma twaqqaf abacavir; u f'każijiet rari biss ġew osservati wkoll f'pazjenti li kienu bdew terapija mill-ġdid mingħajr sintomi preċedenti ta' HSR (jiġifieri pazjenti li qabel kienu kkunsidrati bħala tolleranti għal abacavir).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiddiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi, b'mod partikolari f'pazjenti b'fattori ta' riskju ġeneralment magħrufa, b'marda tal-HIV avvanzata jew espożizzjoni fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' din mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu ta' riattivazzjoni immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa meta tinbeda s-CART, jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwali. Ġew irrapportati disturbi tas-sistema awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni); madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar vijabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Bidliet fil- kimiċi tal-laboratorju

Kien hemm żidiet fil-kreatinina tas-serum matul l-ewwel ġimgħa ta' kura b'dolutegravir u dawn baqgħu stabbli matul is-96 ġimgħa. Fl-istudju SINGLE, kienet osservata bidla medja mil-linja bażi ta' 12.6 µmol/L wara 96 ġimgħa ta' kura. Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti peress li ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari.

Ġew irrapportati elevazzjonijiet fil-fosfokinazi tal-kreatina (CPK) asintomatika prinċipalment flimkien mal-eżerċizzju bit-terapija b'dolutegravir.

Ko-infezzjoni b'Epatite B jew C

Fl-istudji ta' Fażi III b' dolutegravir, setgħu jirreġistraw il-pazjenti bil-ko-infezzjoni B u/jew C sakemm it-testijiet tal-kimika fil-fwied ta' linja bażi ma kinux jaqbu b' 5 darbiet il-limitu superjuri tan-normal (ULN). Globalment, il-profil tas-sigurtà f' pazjenti ko-infettati b' epatite B u/jew C kien simili għal dak osservat f' pazjenti mingħajr il-ko-infezzjoni ta' epatite B jew C, għalkemm ir-rati ta' annormalitajiet AST u ALT kienu għoljin fis-sottogrupp bil-ko-infezzjoni ta' epatite B u/jew C għall-gruppi ta' kura kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm ebda dejta dwar l-istudju kliniku fuq l-effetti ta' Triumeq fil-popolazzjoni pedjatrika. Komponenti individwali ġew investigati fl-adoloxxenti (12 sa 17-il sena).

Abbażi tad-dejta limitata disponibbli b' doża waħda ta' dolutegravir użata flimkien ma' agenti antiretrovirali oħra biex jiġu kkurati l-adoloxxenti (12 sa 17-il sena), ma kien hemm ebda tipi addizzjonali ta' reazzjonijiet avversi lil hinn daww osservati fil-popolazzjoni tal-adulti.

Il-preparazzjonijiet individwali ta' abacavir u lamivudine ġew investigati b' mod separat, u bħala l-baży doppja tan-nukleosidi, fit-terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni biex jiġu kkurati pazjenti pedjatriki infettati naive għall-ART u esperjenzati bl-ART (dejta disponibbli dwar l-użu ta' abacavir u lamivudine fi trabi li għandhom anqas minn tliet xhur hija limitata). Ma ġew osservati ebda tipi addizzjonali ta' reazzjonijiet avversi lil hinn daww ikkaratterizzati għall-popolazzjoni tal-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġie identifikat ebda sintomu jew sinjal speċifiku wara doża eċċessiva akuta b' dolutegravir, abacavir jew lamivudine, apparti minn daww elenkati bħala reazzjonijiet avversi.

Ġestjoni ulterjuri għandha tkun indikata klinikament jew kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn ikun disponibbli. M'hemm ebda kura speċifika għal doża eċċessiva ta' Triumeq. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata kura ta' sostenn b' monitoraġġ xieraq kif meħtieġ. Peress li lamivudine huwa dijalisati kontinwa, tista' tintuża emodijalisi kontinwa fil-kura ta' doża eċċessiva, għalkemm din ma gietx studjata. Mhuwiex magħruf jekk abacavir jistax jiġi eliminat b' dijalisi peritoneali jew emodijalisi. Peress li dolutegravir jehel b' mod qawwi ma' proteini fil-plażma, huwa improbabbli li sejjer jitneħħa f' ammonti sinifikanti bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija fatmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali għall-kura ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR13

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dolutegravir jinibixxi l-integrase tal-HIV billi jehel mas-sit attiv tal-integrase u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-istrand tal-integrazzjoni ta' Deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

Abacavir u lamivudine huma inibituri selettivi qawwiġa ta' HIV-1 u HIV-2. Kemm abacavir kif ukoll lamivudine huma metabolizzati sekwenzjalment b'kinases intracellulari mal-5'-triphosphate (TP) rispettiv li huma l-parti attiva b'half-lives intracellulari estizi li jappoġġjaw dożaġġ ta' darba kuljum (ara sezzjoni 5.2). Lamivudine-TP (analogu għal cytidine) u carbovir-TP (il-forma trifosfata attiva ta' abacavir, analogu għal guanosine) huma sottostrati għal inibituri kompetittivi ta' HIV reverse transcriptase (RT). Madankollu, l-attività antivirali ewlenija tagħhom hija permezz tal-inkorporazzjoni tal-forma monofosfata fil-katina tad-DNA virali, u din tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina. It-trifosfati ta' abacavir u lamivudine juru ferm anqas affinità għall-polymerases tad-DNA taċ-ċelloli ospitanti.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali in vitro

Dolutegravir, abacavir u lamivudine ntwerew li jinibixxu r-replikazzjoni ta' razez fil-laboratorju u iżolati kliniċi ta' HIV f'numru ta' tipi ta' ċelluli, inklużi linji taċ-ċelloli T trasformati, linji derivati mill-monoċiti/makrofaġi u kulturi primarji ta' ċelluli mononukleari tad-demmm periferali (PMBCs) attivati u monoċiti/makrofaġi. Il-konċentrazzjoni ta' sustanza attiva meħtieġa biex tiġi effettwata r-replikazzjoni virali b'50% (nofs konċentrazzjoni inibitorja massima - IC₅₀) varjat skont il-virus u it-tip ta' ċellula ospitanti.

L-IC₅₀ għal dolutegravir f'diversi razez tal-laboratorju permezz ta' PBMC kien 0.5 nM, u meta ntużaw ċelloli MT-4, varja minn 0.7-2 nM. IC₅₀s simili ntwerew għal iżolati kliniċi mingħajr ebda differenza ewlenija bejn is-sottotipi; f'pannell ta' 24 iżolati ta' HIV-1 ta' clades A, B, C, D, E, F u G u grupp O, il-valur IC₅₀ kien 0.2 nM (medda ta' 0.02-2.14). L-IC₅₀ medja għal 3 iżolati ta' HIV-2 kienet 0.18 nM (medda 0.09-0.61).

L-IC₅₀ medju għal abacavir meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-1IIIB u HIV-1HXB2 varja minn 1.4 sa 5.8 µM. Il-valuri IC₅₀ medjani jew medji għal lamivudine meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-1 varjaw minn 0.007 sa 2.3 µM. L-IC₅₀ medju meta mqabbel mar-razez tal-laboratorju ta' HIV-2 (LAV2 u EHO) varja minn 1.57 sa 7.5 µM għal abacavir u minn 0.16 sa 0.51 µM għal lamivudine.

Il-valuri IC₅₀ ta' abacavir meta mqabbel mas-sottotipi tal-Grupp M ta' HIV-1 (A-G) varjaw minn 0.002 sa 1.179 µM, meta mqabbel mal-Grupp O minn 0.022 sa 1.21 µM, u meta mqabbel mal-iżolati ta' HIV-2, minn 0.024 sa 0.49 µM. Għal lamivudine, il-valuri IC₅₀ meta mqabbel mas-sottotipi ta' HIV-1 (A-G) varjaw minn 0.001 sa 0.170 µM, meta mqabbel mal-Grupp O minn 0.030 għal 0.160 µM u meta mqabbel mal-iżolati ta' HIV-2 minn 0.002 sa 0.120 µM f'ċelloli mononukleari tad-demmm periferali.

Iżolati tal-HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; u s-Sottotip C jew CRF_AC, n=13) minn 37 pazjent mhux ikkurati fl-Afrika u l-Asja kienu suxxettibbli għal abacavir (bidliet fil-valur ta' IC₅₀ ta' < 2.5 darbiet), u lamivudine (bidla fil-valur ta' IC₅₀ ta' < 3.0 darbiet), hlief għall-iżolati ta' CRF02_AG b'bidla fil-valur ta' 2.9 u 3.4 darbiet għal abacavir. L-iżolati tal-Grupp O minn pazjenti naïve għall-antivirali ttestjati għall-attività ta' lamivudine kienu sensitivi hafna.

Il-kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine wriet attività antivirali fil-kultura taċ-ċelloli kontra iżolati mhux tas-sottotip B u l-iżolati tal-HIV-2 b'attività antivirali ekwivalenti bhall-iżolati tas-sottotip B.

Attività antivirali f'kombinazzjoni ma' agenti antivirali oħra

Ma ntwerwa ebda effett antagonistiku *in vitro* b'dolutegravir u antiretrovirali oħra (agenti ttestjati: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir u raltegravir). Barra minn hekk, ribavirin ma kellu ebda effett evidenti fuq l-attività ta' dolutegravir.

L-attività antivirali ta' abacavir fil-kultura taċ-ċelloli ma kinitx antagonizzata meta kkombinata mal-inibituri nucleoside reverse transcriptase (NRTIs) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine jew zidovudine, l-inibitur non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI) nevirapine, jew l-inibitur protease (PI) amprenavir.

Ma ntwerwa ebda effett antagonisitu *in vitro* b'lamivudine u antiretrovirali oħrajn (aġenti ttestjati: abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine, u zidovudine).

Effett tas-serum tal-bniedem

F'serum tal-bnedmin 100%, il-bidla medja fil-valur għall-attività ta' dolutegravir kienet ta' 75 darba, u dan irriżulta f'IC₉₀ aġġustat għall-proteina ta' 0.064 ug/mL. L-istudji *in vitro* ta' twaħħil tal-proteina mal-plażma jindikaw li abacavir jeħel biss f'livell baxx sa moderat (~49%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Lamivudine jesibixxi farmakokinetika lineari fuq il-medda tad-doża terapewtika u juri twaħħil mal-proteina tal-plażma baxx (anqas minn 36%).

Reżistenza

Reżistenza in vitro: (dolutegravir)

Jintuża passagġ tas-serje biex tiġi studjata l-evoluzzjoni tar-reżistenza *in vitro*. Meta tintuża r-razza tal-laboratorju HIVIII matul il-passagġ f'112 jum, il-mutazzjonijiet magħżula dehru bil-mod, b'sostituzzjonijiet f'pożizzjonijiet S153Y u F. Dawn il-mutazzjonijiet ma kinux magħżula f'pazjenti kkurati b'dolutegravir fl-istudji kliniċi. Permezz tar-razza NL432 intgħażlu l-mutazzjonijiet E92Q (bidla fil-valur ta' 3 darbiet) u G193E (bidla fil-valur ta' 3 darbiet). Dawn il-mutazzjonijiet intgħażlu f'pazjenti b'reżistenza għal raltegravir pre-eżistenti u li mbaġħad kienu kkurati b'dolutegravir (elenkati bħala mutazzjonijiet sekondarji għal dolutegravir).

F'esperimenti ta' għażla oħrajn permezz ta' iżolati kliniċi tas-sottotip B, ġiet osservata mutazzjoni R263K fil-ħames iżolati kollha (minn 20 ġimgħa 'l quddiem). Fl-iżolati tas-sottotip C (n=2) u A/G (n=2) intgħażlet is-sostituzzjoni tal-integrase R263K f'iżolat wiehed, u G118R f'żewġ iżolati. R263K kien irrapportat minn żewġ pazjenti individwali bis-sottotip B u s-sottotip C fil-programm kliniku għal individwi naive għal INI, esperjenzati b'ART, iżda mingħajr effetti fuq is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir *in vitro*. G118R ibaxxi s-suxxettibbiltà għal dolutegravir f'mutanti diretti lejn is-sit (bidla fil-valur ta' 10 darbiet), iżda ma ġiex identifikat f'pazjenti li jirċievu dolutegravir fil-programm tal-Fażi III.

Il-mutazzjonijiet primarji għal raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ma jaffettwawx is-suxxettibbiltà *in vitro* ta' dolutegravir bħala mutazzjonijiet uniċi. Meta jiżdidu l-mutazzjonijiet elenkati bħala mutazzjonijiet assoċjati ma' inibitur tal-integrase sekondarju (għal raltegravir/elvitegravir) mal-mutazzjonijiet primarji (eskluz f'Q148) f'esperimenti bil-mutanti diretti lejn is-sit, is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir tibqa' fil-livell wildtype jew wiċin tiegħu. Fil-każ tal-virus tal-mutazzjoni Q148, iż-żieda tal-bidla fil-valur ta' dolutegravir hija kkunsidrata bħala n-numru ta' żidiet fil-mutazzjonijiet sekondarji. L-effett tal-mutazzjonijiet ibbażati fuq Q148 (H/R/K) kienu wkoll konsistenti mal-esperimenti fil-passagġ *in vitro* bil-mutanti diretti lejn is-sit. F'passagġ serjali bil-mutanti diretti lejn is-sit ibbażati fuq ir-razza NL432 f'N155H jew E92Q, ma ntweriet ebda għażla oħra ta' reżistenza (bidla fil-valur l-istess madwar darba). B'kuntrast, il-bidu b'passagġ b'mutanti li għandhom mutazzjoni Q148H (bidla fil-valur ta' darba), varjetà ta' mutazzjonijiet sekondarji assoċjati ma' raltegravir akkumulati b'żieda konsegwenti ta' bidla fil-valur ta' >10 darbiet. Ma ġiex iddeterminat valur cut-off fenotipiku klinikament rilevanti (bidla fil-valur vs virus tat-tip wild); reżistenza ġenotipika kienet previjżjoni aħjar għall-eżitu.

Ġew analizzati seba' mija u ħames iżolati reżistenti għal raltegravir minn pazjenti esperjenzati b'raltegravir għal suxxettibbiltà għal dolutegravir. Dolutegravir għandu bidla fil-valur ta' <10 darbiet meta mqabbel ma' 94% tas-705 iżolat kliniku.

Reżistenza in vivo: (dolutegravir)

F'pazjenti mhux ikkurati qabel li jirċievu dolutegravir + 2 NRTIs fil-Fażi IIB u l-Fażi III, ma ntwera l-ebda żvilupp għal reżistenza għal klassi ta' integrase, jew għall-klassi NRTI (n=876, segwitu ta' 48-96 ġimgħa).

F'pazjenti b'terapiji li ma rnexxewx precedentement, iżda naïve għall-klassi ta' integrase (studju SAILING), kienu osservati sostituzzjonijiet tal-inibitur integrase f' 4/354 pazjent (segwitu ta' 48 ġimgħa) ikkurati b'dolutegravir, li ngħata flimkien ma' reġim ta' sfond (BR) magħżul mill-investigatur. Minn dawn l-erbgha, żewġ individwi kellhom sostituzzjoni unika ta' integrase R263K, b'bidla fil-valur massima ta' 1.93 darba, individwu kellu sostituzzjoni ta' integrase V151V/I polimorfika, b'bidla massima fil-valur ta' 0.92 darba, u individwu wiħed kellu mutazzjonijiet ta' integrase pre-eżistenti u huwa preżunt li kien esperjenzat b'integrase jew infettat b'virus reżistenti għal integrase b'tražmissjoni. Il-mutazzjoni R263K kienet ukoll magħżula *in vitro* (ara hawn fuq).

Reżistenza in vitro u in vivo: (abacavir u lamivudine)

Iżolati ta' HIV-1 reżistenti għal abacavir intgħażlu *in vitro* u *in vivo* u huma assoċjanti ma' bidliet ġenotipici speċifiċi fir-reġjun tal-codon RT (codons M184V, K65R, L74V u Y115F). Matul selezzjoni ta' abacavir *in vitro*, l-ewwel seħħet il-mutazzjoni M184V u rriżultat f'madwar żieda ta' darbtejn f'IC₅₀, taħt il-cut-off kliniku ta' abacavir ta' bidla fil-valur ta' 4.5 darbiet. Passaġġ kontinwu f'koncentrazzjonijiet dejjem jizdiedu tal-medicina rriżultaw fl-għażla għal mutanti RT doppji 65R/184V u 74V/184V jew mutant RT triplu 74V/115Y/184V. Żewġ mutazzjoni kkonferew bidla fil-valur ta' 7 sa 8 darbiet fis-suxxettibbiltà għal abacavir u kienet meħtieġa kombinazzjoni ta' tliet mutazzjonijiet biex tiġi kkonferita aktar minn bidla fil-valur ta' 8 darbiet fis-suxxettibbiltà.

Reżistenza tal-HIV-1 għal lamivudine tinvolvi l-iżvilupp ta' bidla fl-aċidu amino M184I jew M184V għas-sit attiv tal-RT virali. Dan il-varjant jitfaċċa kemm *in vitro* kif ukoll f'pazjenti infettati bl-HIV-1 ikkurati b'terapija antiretrovirali li fiha lamivudine. Il-mutanti M184V juru suxxettibbiltà mnaqqsa ħafna għal lamivudine u juru kapaċità replikattiva virali mnaqqsa *in vitro*. M184V huwa assoċjat ma' żieda ta' madwar darbtejn fir-reżistenza għal abacavir iżda ma jikkonferixxix reżistenza klinika għal abacavir.

L-iżolati reżistenti għal abacavir jaf juru wkoll tnaqqis fis-sensittività għal lamivudine. Il-kombinazzjoni ta' abacavir/lamivudine wriet tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal viruses bis-sostituzzjonijiet K65R bis-sostituzzjoni M184V/I jew mingħajrha, u għall-viruses bi L74V flimkien mas-sostituzzjoni M184V/I.

Reżistenza inkroċjata bejn dolutegravir jew abacavir jew lamivudine u antiretrovirali minn klassijiet oħrajn eż. PIs jew NNRTIs hija improbabbli.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Ma ntwerew ebda effetti rilevanti fuq l-intervall QTc, b'dozi ta' dolutegravir li jaqbzu d-doża klinika b'madwar 3 darbiet. Ma twettqux studji simili la b'abacavir u lanqas b'lamivudine.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Triumeq f'individwi naïve għal terapija, infettati b'HIV hija bbażata fuq l-analiżijiet tad-dejta minn numru ta' provi. L-analiżijiet inkludew żewġ provi kkontrollati b'mod attiv, double-blind, internazzjonali, randomizzati SINGLE (ING114467) u SPRING-2 (ING113086), il-prova internazzjoni, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollata b'mod attiv FLAMINGO (ING114915) u l-istudju mhux ta' inferjorità, randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multiċentriku, ARIA (ING117172).

L-istudju STRIVING (201147), kien studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multiċentriku, tal-qlib, mhux ta' inferjorità, f'individwi mrażżna virologikament bl-ebda storja dokumentata ta' reżistenza għal ebda klassi.

F'SINGLE, 833 pazjent ġew ikkurati b'dolutegravir 50 mg darba kuljum flimkien ma' doża fissa ta' abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC) jew efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) b'doża fissa. Fil-linja bażi, l-età medja tal-pazjenti kienet 35 sena, 16% kienu nisa, 32 mhux bojod, 7% kellhom ko-infezzjoni tal-epatite C u 4% kienu tal-Klassi C ta' CDC, dawn il-karatteristiċi kienu simili fil-gruppi ta' kura kollha. L-eżiti tal-48 ġimgħa (inkluż l-eżiti skont il-kovarjanti ewlenin tal-linja bażi) huma indikati fit-Tabella 3.

Tabella 3: Eżiti Virloġiċi tal-Kura Randomizzata ta' SINGLE fl-48 Ġimgħa (Algoritmu snapshot)

	48 ġimgħa	
	DTG 50 mg + ABC/3TC darba kuljum N=414	EFV/TDF/FTC darba kuljum N=419
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	88%	81%
Differenza fil-Kura*	7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	5%	6%
Ebda dejta viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgħa	7%	13%
Raġunijiet		
Studju/medicina ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	2%	10%

Studju/medicina ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	5%	3%
Dejta nieqsa matul it-tieqa iżda fl-istudju	0	<1%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL skont kovarjanti tal-linja baži		
Tagħbija Virali fil-Plażma tal-Linja Baži (kopji/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Linja Baži CD4+ (ċelloli/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 sa <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Ġeneru sesswali		
Raġel	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Mara	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Razza		
Amerikan-Afrikan Abjad/eredità Afrikana/ Oħra	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Età (snin)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Aġġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja baži. † Jinkludi individwi li waqfu l-kura qabel it-48 Ġimgha minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgha. ‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn It-tieqa tal-analiżi tal-Jum 1 sat-48 Ġimgha jekk din ma rrizultat f'ebda dejta viroloġika dwar kura matul it-tieqa tal-analiżi. § Jinkludi raġunijiet bħall-kunsens għall-irtirar, telf għas-segwitu, imċaqlaq, devjazzjoni mill-protokoll. Noti: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudine 300 mg fl-għamla ta' kombinazzjoni ta' doża fissa (FDC) ta' Kivexa/Epzicom EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabine 200 mg fil-forma ta' Atripla FDC.</p>		

Fl-analiżi primarja ta' 48 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti b'suppressjoni viroloġika fil-fergħa dolutegravir + ABC/3TC, kien superjuri għall-fergħa ta' EFV/TDF/FTC, $p=0.003$, l-istess differenza fil-kura kienet osservata fl-individwi ddefiniti mil-livell HIV RNA tal-linja baži ($< \text{jew } > 100,000$ kopja/mL). Il-hin medju għal suppressjoni virali kien iqsar b'ABC/3TC + DTG (28 vs 84 jum, $p<0.0001$). Il-bidla medja aġġustata fl-għadd ta' ċelloli CD4+ T mil-linja baži kienet 267 ċellola meta mqabbel ma' 208 ċellola/mm³, rispettivament, ($p<0.001$). Kemm iż-żmien għal suppressjoni virali kif ukoll il-bidla mill-analiżijiet tal-linja baži kienu speċifikati minn qabel u aġġustati għal multiplicità. Fis-96 ġimgha, ir-rispons kien 80 % vs 72%, rispettivament. Id-differenza fil-punt ta' tmiem baqa' statistikament sinifikanti, [$p=0.006$]. Ir-risponsi statistikament oghla fuq DTG+ABC/3TC kienu xprunati minn rata oghla ta' rtirar minhabba AEs fil-fergħa EFV/TDF/FTC, irrISPettivament mill-istrata ta' tagħbija virali. Id-differenzi globali fil-kura fis-96 Ġimgha huma applikabbli għall-pazjenti b'tagħbijiet virali tal-Linja Baži għoljin u baxxi. F'ġimgha 144 fil-faži bit-tikketta mikxufa ta' SINGLE, it-trażzin viroloġiku nżamm, il-fergħa DTG +ABC/3TC (71%) kienet superjuri għall-fergħa EFV/TDF/FTC (63%), id-differenza fil-kura kienet 8.3% (2.0, 14.6).

Fi SPRING-2, 822 pazjent ġew ikkurati jew b' dolutegravir 50 mg darba kuljum jew b' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (blinded), kemm b' ABC/3TC (madwar 40%) jew TDF/FTC (madwar 60%) ta' doża fissa, mogħtija bit-tikketta mikxufa. Demografici tal-linja bażi u r-riżultati huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 4. Dolutegravir ma kienx inferjuri għal raltegravir, inkluż fi ħdan is-subsett ta' pazjenti bir-reġimen ta' sfond ta' abacavir/lamivudine.

Tabella 4: Demografija u eżiti viroloġici ta' kura randomizzata ta' SPRING-2 (algoritmu snapshot)

	DTG 50 mg darba kuljum + 2 NRTI N=411	RAL 400mg darbtejn kuljum + 2 NRTI N=411
Demografija		
Età Medja (snin)	37	35
Mara	15 %	14 %
Mhux bojod	16%	14 %
Epatite B u/jew C	13%	11%
CDC klassi C	2%	2%
Baži ta' ABC/3TC	41%	40%
Riżultati tal-effikaċja tal-48 ġimgha		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	88%	85%
Differenza fil-kura*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	5%	8%
Ebda dejta viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgha	7%	7%
Raġunijiet		
Studju/medicina ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	2%	1%
Studju/medicina ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal dawk fuq ABC/3TC	86%	87%
Riżultati tal-effikaċja tas-96 ġimgha		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	81%	76%
Differenza fil-kura*	4.5% (95% CI: -1.1%, 10.0%)	
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal dawk fuq ABC/3TC	74%	76%
* Aġġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja baži.		
† Jinkludi individwi li waqfu l-kura qabel it-48 Ġimgha minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgha.		
‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn l-Jum 1 sat-48 Ġimgha jekk din ma rriżultat f'ebda dejta viroloġika dwar kura matul it-tieqa tal-analiżi.		
§ Jinkludi raġunijiet bħad-devjazzjoni mill-protokoll, telf għas-segwitu, u kunsens għall-irtirar.		
Noti: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

Fi FLAMINGO, 485 pazjent ġew ikkurati b' dolutegravir 50 mg darba kuljum jew darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg darba kuljum, kemm bi ABC/3TC (madwar 33%) jew bi TDF/FTC (madwar 67%). Il-kuri kollha ngħataw bit-tikketta mikxufa. Id-demografici u l-eżiti prinċipali huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5: Demografija u eżiti viroloġici ta' Ġimgha 48 ta' kura randomizzata ta' FLAMINGO (algoritmu snapshot)

	DTG 50 mg darba kuljum + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg + 100mg darba kuljum +2 NRTI N=242
Demografija		
Età Medja (snin)	34	34
Mara	13%	17%
Mhux bojod	28%	27%
Epatite B u/jew C	11%	8%
CDC klassi C	4%	2%
Baži ta' ABC/3TC	33%	33%

Riżultati tal-Effikaċja tal-48 Ġimgha		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	90%	83%
Differenza fil-Kura*	7.1% (95% CI: 0.9%, 13.2%)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku†	6%	7%
Ebda dejta viroloġika fit-tieqa ta' 48 Ġimgha	4%	10%
Raġunijiet		
Studju/medicina ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt‡	1%	4%
Studju/medicina ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra§	2%	5%
Dejta nieqsa matul it-tieqa iżda fl-istudju	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 kopja/mL għal daww fuq ABC/3TC	90%	85%
Żmien medju għas-suppressjoni virali**	28 jum	85 jum

* Agġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja baži, p=0.025.

† Jinkludi individwi li waqfu l-kura qabel it-48 Ġimgha minhabba t-telf ta' effikaċja jew in-nuqqas tiegħu u l-individwi li huma ≥50 kopja fit-tieqa ta' 48 ġimgha.

‡ Jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien mill-Jum 1 sat-48 Ġimgha jekk din ma rriżultat f'ebda dejta viroloġika dwar kura matul it-tieqa tal-analizi.

§ Jinkludi raġunijiet bħall-kunsens għall-irtirar, telf għas-segwitu, devjazzjoni mill-protokoll.

** p<0.001.

Noti: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.

Wara 96 ġimgha, it-trażzin viroloġiku fil-grupp ta' dolutegravir (80%) kien superjuri għall-grupp DRV/r (68%), (differenza fil-kura agġustata [DTG-(DRV+RTV)]: 12.4%; 95% CI: [4.7, 20.2]). Ir-rati ta' rispons wara 96 ġimgha kienu 82% għal DTG+ABC/3TC u 75% għal DRV/r+ABC/3TC.

F'ARIA (ING117172), studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multicentriku, bi grupp parallel, mhux ta' inferjorità, 499 mara adulta li qatt ma gew ikkurati qabel b'ART u infettati bl-HIV-1 ġew randomizzati 1:1 biex jingħataw jew; DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg; jew atazanavir 300 mg flimkien ma' ritonavir 100 mg flimkien ma' tenofovir disproxil / emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), li lkoll ingħataw darba kuljum.

Tabella 6: Demografika u eżiti viroloġiċi wara Ġimgha 48 ta' kura randomizzata ta' ARIA (algorittmu snapshot)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demografika		
Età Medjana (snin)	37	37
Nisa	100 %	100 %
Mhux Bojod	54 %	57 %
Epatite B u/jew Ċ	6 %	9 %
CDC klassi C	4 %	4 %
Riżultati tal-Effikaċja Wara Ġimgha 48		
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	82 %	71 %
Differenza fil-kura	10.5 (3.1% to 17.8%) [p=0.005].	
Falliment Viroloġiku	6 %	14 %
Raġunijiet		
Dejta fl-intervall ta' żmien mhux taħt il-limitu ta' 50 c/mL	2 %	6 %
Imwaqqaf minħabba nuqqas ta' effikaċja	2 %	<1 %
Imwaqqaf minħabba raġunijiet oħra waqt li ma kienx taħt il-livell limitu	3 %	7 %
L-Ebda Dejta Viroloġika	12 %	15 %
Imwaqqaf minħabba AE jew mewt	4 %	7 %
Imwaqqaf minħabba raġunijiet oħra	6 %	6 %
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda qed jiġi studjat	2 %	2 %

AE = Episodju avvers.

HIV 1 - virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1

DTG/ABC/3TC FDC - kombinazzjoni ta' doża fissa ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine

ATV+RTV+TDF/FTC FDC -kominazzjoni ta' doża fissa ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir flimkien ma' tenofovir disproxil/emtricitabine

STRIIVING (201147) huwa studju randomizzat, bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod attiv, multicentriku, mhux ta' inferjorità ta' 48 ġimgha fuq pazjenti mingħajr ebda falliment tal-kura preċedenti, u mingħajr ebda rezistenza dokumentata għal xi klassi. L-individwi mrażżna viroloġikament (HIV-1 RNA <50 c/mL) ġew assenjati b'mod każwali (1:1) biex ikomplu bir-reġim ART attwali tagħhom (2 NRTIs flimkien ma' PI, NNRTI, jew INI), jew jaqilbu għal ABC/DTG/3TC FDC darba kuljum (Qlib Bikri). L-infezzjoni fl-istess hin tal-Epatite B kienet waħda mill-kriterji ta' esklużjoni.

Il-pazjenti kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom bojod (66%) jew suwed (28%) ta' sess maskili (87%). Ir-rotot ta' trażmissjoni ewlenin preċedenti kienu kuntatt omoesswali (73%) jew eteroesswali (29%). Il-proporzjon b'seroloġija HCV pożittiva kien ta' 7%. Iż-żmien medjan mill-bidu tal-ewwel ART kien ta' madwar 4.5 snin.

Tabella 7: Eżiti ta' kura randomizzata ta' STRIIVING (algoritmu snapshot)

Eżiti ta' Studju (Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL) wara Ġimgha 24 u Ġimgha 48 – Analizi Snapshot (Popolazzjoni ITT-E)

	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	ART Attwali N=278 n (%)	Qlib Bikri ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Qlib Tardiv ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Punt tal-Hin tal-Eżitu	Jum 1 sa Ġ 24	Jum 1 sa Ġ 24	Jum 1 sa Ġ 48	Ġ 24 sa Ġ 48
Suċċess Viroloġiku	85 %	88 %	83 %	92 %
Falliment Viroloġiku	1 %	1 %	<1 %	1 %
Raġunijiet				
Dejta fl-intervall ta' zmien mhux taht il-livell limitu	1 %	1 %	<1 %	1 %
L-Ebda Dejta Viroloġika	14 %	10 %	17 %	7 %
Imwaqqaf minhabba AE jew mewt	4 %	0 %	4 %	2 %
Imwaqqaf minhabba raġunijiet ohra	9 %	10 %	12 %	3 %
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' zmien iżda qed jiġi studjat	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = Kombinazzjoni ta' doża fissa ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine; AE = episodju avvers; ART = terapija antiretrovirali; HIV-1 = virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1; ITT-E = intenzjoni li tikkura esposta; Ġ = ġimġha.				

Trażzin viroloġiku (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fil-grupp ABC/DTG/3TC FDC (85%) kien statistikament mhux inferjuri għall-gruppi ART attwali (88%) wara 24 ġimġha. Id-differenzi aġġustati fil-proporzjon u 95% CI [ABC/DTG/3TC vs ART attwali] kienu ta' 3.4%; 95% CI: [-9.1, 2.4]. Wara 24 ġimġha l-individwi kollha li kien fadal qalbu għal ABC/DTG/3TC FDC (Qlib Tardiv). Wara 48 ġimġha, inżammu livelli simili ta' trażzin viroloġiku kemm fil-Grupp Bikri kif ukoll f'dak Tardiv.

Reżistenza *De novo* f'pazjenti li ma tirnaxxilhomx it-terapija f' SINGLE, SPRING-2 u FLAMINGO

Ma gietx skoperta reżistenza de novo għall-klassi integrase jew il-klassi NRTI fi kwalunkwe pazjent li kien ikkurat b'dolutegravir + abacavir/lamivudine fit-tliet studji msemmija.

Għall-komparaturi, giet identifikata reżistenza tipika b'TDF/FTC/EFZ (SINGLE; sitta b'reżistenza assoċjata ma' NNRTI u waħda b'reżistenza NRTI ewlenija waħda) u 2 NRTIs + raltegravir (SPRING-2; erbġha b'reżistenza NRTI ewlenija u reżistenza għal raltegravir waħda) iżda ma giet skoperta ebda reżistenza de novo f'pazjenti kkurati b'NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju b'tikketta miftuħa, multiċentriku ta' 48 ġimġha ta' Fazi I/II (P1093/ING112578), il-parametri tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja ta' dolutegravir kienet evalwata f'kombinazzjoni ta' reġimi fi trabi, tfal u adoloxxenti infettati bl-HIV.

F'24 ġimġha, 16 minn 23 (69%) adoloxxent (12 sa 17-il sena ta' età) ikkurati b'dolutegravir darba kuljum (35 mg n=4; 50 mg n=19) flimkien ma' OBR kisbu tagħbija virali anqas minn 50 kopja/mL. Għoxrin minn 23 tifel u tifla u adoloxxenti (87%) kellhom tnaqqis ta' >1 log₁₀ c/mL mil-Linja Bażi f'HIV-1 RNA jew HIV-1 RNA <400 c/mL fl-24 Ġimġha. Erba' individwi kellhom insuffiċjenza viroloġika, li ebda wiehed minnhom ma kellhom reżistenza INI meta jkun hemm insuffiċjenza viroloġika.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-pillola ta' Triumeq intweriet li hija bijoekwivalenti għal pillola b'doża waħda u pillola ta'

kombinazzjoni b'doża fissa ta' abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC) mogħtija separatament. Dan intwera fi studju ta' b'ioekwivalenza crossover miż-żewġ naħat, b'doża waħda ta' Triumeq (sajjem) meta mqabbel ma' 1 x 50 mg pillola ta' dolutegravir, flimkien ma' pillola ta' 1 x 600 mg abacavir/300 mg lamivudine (sajjem) f'individwi b'saħħithom (n=66). L-effett ta' ikla b'ħafna xaħam fuq il-pillola ta' Triumeq kien evalwat f'sottogrupp ta' individwi f'dan l-istudju (n=12). C_{max} u AUC tal-plażma ta' dolutegravir wara l-ġħoti ta' Triumeq b'ikla b'ħafna xaħam kienu 37% u 48% oghla, rispettivament, minn dawk mogħtija wara l-ġħoti ta' Triumeq fl-istat sajjem. Dan mhuwiex ikkunsidrat klinikament sinifikanti (ara Assorbiment). L-effetti tal-ikel fuq l-espożizzjonijiet tal-plażma ta' abacavir u lamivudine wara l-ġħoti ta' Triumeq ma' ikla b'ħafna xaħam kienu simili ħafna għal effetti ta' qabel l-ikel osservati b'ABC/3TC FDC. Dawn ir-riżultati jindikaw li Triumeq jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' dolutegravir, lamivudine u abacavir kienu deskritti hawn taħt.

Assorbiment

Dolutegravir, abacavir u lamivudine huma assorbiti rapidament wara ġħoti fil-ħalq. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' dolutegravir għadha ma ġietx stabbilita. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' abacavir u lamivudine orali fl-adulti hija madwar 83% u 80-85% rispettivament. Il-ħin medju għall-koncentrazzjonijiet massimi fis-serum (t_{max}) huwa madwar sagħtejn sa 3 sigħat (wara d-doża għal formulazzjoni f'pillola), siegħa u nofs u siegħa għal dolutegravir, abacavir u lamivudine, rispettivament.

L-espożizzjoni għal dolutegravir kienet ġeneralment simili bejn l-individwi b'saħħithom u l-individwi infettati bl-HIV-1. F'individwi adulti infettati bl-HIV-1 wara dolutegravir 50 mg darba kuljum, il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss (medja ġeometrika [%CV]) abbażi tal-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni kienu $AUC_{(0-24)} = 53.6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $C_{max} = 3.67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$, u $C_{min} = 1.11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Wara doża unika ta' 600 mg ta' abacavir, is- C_{max} medja (CV) huwa 4.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) u l- AUC_{∞} (CV) medja hija 11.95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Wara ġħoti orali ta' diversi dożi ta' lamivudine 300 mg darba kuljum għal sebat ijiem, is- C_{max} fi stat fiss (CV) medju huwa 2.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) u l- AUC (CV) medju₂₄ huwa 8.87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

C_{max} u AUC tal-plażma ta' dolutegravir wara l-ġħoti ta' Triumeq b'ikla b'ħafna xaħam kienu 37% u 48% oghla, rispettivament, minn dawk mogħtija wara l-ġħoti ta' Triumeq fl-istat sajjem). Għal abacavir kien hemm tnaqqis f' C_{max} b'23% u AUC baqa' l-istess. L-espożizzjoni ta' lamivudine kienet simili mal-ikel u fuq stonku vojta. Dawn ir-riżultati jindikaw li Triumeq jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' dolutegravir (wara ġħoti orali ta' formulazzjoni ta' sospensjoni, V_d/F) huwa stmat f'12.5 L. Studji ġol-vina b'abacavir u lamivudine urew li l-volum medju evidenti ta' distribuzzjoni hu 0.8 u 1.3 l/kg rispettivament.

Dolutegravir jehel ħafna (> 99%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem abbażi tad-dejta *in vitro*. It-twaħħil ta' dolutegravir mal-proteini tal-plażma huwa indipendenti mill-koncentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet totali fil-koncentrazzjoni ta' radjuattività relatata mal-medicina fil-plażma u d-demmi kellihom medja ta' bejn 0.441 sa 0.535, u dan jindika assoċjazzjoni minima ta' radjuattività mal-komponenti ċellulari tad-demmi. Il-frazzjoni mhux marbuta ta' dolutegravir fil-plażma tiżdied f'livelli baxxi ta' albumin fis-serum (<35 g/L) kif jidher f'individwi b'indeboliment epatiku moderat. L-istudji *in vitro* ta' twaħħil tal-proteina mal-plażma jindikaw li abacavir jehel biss f'livell baxx sa moderat (~49%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi. Lamivudine jesibixxi farmakokinetika lineari fuq il-medda tad-doża terapewtika u juri twaħħil mal-proteina tal-plażma baxx *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abacavir u lamivudine huma preżenti fil-fluwidu ċerobrospinali (CSF).

Fi 13-il individwu naïve għall-kura fuq reġim stabbli ta' dolutegravir flimkien ma' abacavir/lamivudine, il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kellha medja ta' 18 ng/mL (komparabbli mal-konċentrazzjoni mhux marbuta fil-plażma, u 'l fuq mill-IC₅₀). L-istudji b' abacavir urew proporzjon AUC ta' CSF għal plażma ta' bejn 30 sa 44%. Il-valuri osservati tal-ogħla konċentrazzjonijiet huma 9 darbiet akbar mill-IC₅₀ ta' abacavir ta' 0.08 µg/ml jew 0.26 µM meta abacavir jingħata 600 mg darbtejn kuljum. Il-proporzjon medju ta' konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-CSF/serum ta' lamivudine 2-4 sigħat wara l-għoti orali kien madwar 12%. Il-firxa reali ta' penetrazzjoni CNS ta' lamivudine u r-relazzjoni tagħha ma' kwalunkwe effikaċja klinika mhijiex magħrufa.

Dolutegravir huma preżenti fil-passaġġ tal-ġenitali tal-mara u r-raġel. L-AUC fil-fluwidu ċervikovaġinali, it-tessut ċervikali u tessut vaġinali kienet 6-10% ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss. L-AUC fl-isperma kienet ta' 7% u 17% fit-tessut rettali ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss.

Bijotrasformazzjoni

Dolutegravir huwa prinċipalment metabolizzat permezz ta' UGT1A1 b'komponent minuri ta' CYP3A (9.7% tad-doża totali mogħtija fi studju tal-piż tal-bilanċ tal-piż tal-bniedem). Dolutegravir huwa l-komponenti li jiċċirkola prinċipalment fil-plażma; it-tneħħija mill-kliewi ta' sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1% tad-doża). Tlieta u ħamsin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa kif inhi fl-ippurgar. Mhuwiex magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex dovut għal sustanza attiva mhux assorbita jew eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronidate, li tista' tiġi ddegradata aktar biex jiġi ffurmat il-kompost ewlieni fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali titneħħja fl-awrina, irrappreżentata minn glucuronide ether ta' dolutegravir (18.9% tad-doża totali), metabolit N-dealkylation (3.6% tad-doża totali), u metabolit ffurmat bl-ossidazzjoni fil-karbonju benzylic (3.0% tad-doża totali).

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied b' madwar 2% tad-doża mogħtija titneħħa mill-fwied, bħala kompost mhux mibdul. Il-passaġġi prinċipali tal-metaboliżmu fl-irġiel huma bl-alkohol dehydrogenase u bil-glucuronidazzjoni biex jiġi prodott l-aċidu 5' carboxylic u 5'-glucuronide li jirrappreżentaw 66% tad-doża mogħtija. Dawn il-metaboliti jitneħħew mal-awrina.

Il-metaboliżmu ta' lamivudine huwa rotta minuri ta' eliminazzjoni. Lamivudine jitneħħa prinċipalment b'eskrezzjoni renali ta' lamivudine mhux mibdul. Il-probabbiltà ta' interazzjonijiet metabolici tal-medicina ma' lamivudine hija baxxa minħabba l-firxa żgħira ta' metaboliżmu epatiku (5-10%).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

In vitro, dolutegravir ma wera ebda, inibizzjoni diretta jew dgħajfa (IC₅₀>50 µM) tal-enzimi ta' ċitokromju P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT 1A1 jew UGT2B7, jew it-trasportaturi Pgp, BCRP, BSEP, polypeptide 1B1 ta' trasportazzjoni anijonika organika (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina 2 assoċjata mar-reżistenza għal hafna mediċini (MRP2) jew MRP4. *In vitro*, dolutegravir ma induċi CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Abbażi ta' din id-dejta, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' enzimi jew trasportaturi magħguri (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, dolutegravir ma kienx sottostrat ta' OATP 1B1, OATP 1B3 jew OCT 1 tal-bniedem.

In vitro, abacavir ma inibixxiex jew ma induċiex enzimi CYP (bħal CYP3A4, CYP2C9 jew CYP2D6) u ma wera l-ebda inibizzjoni jew wera inibizzjoni dgħajfa ta' OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2,

BCRP u P-gp jew MATE2-K. Għalhekk abacavir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-medicini li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi.

Abacavir ma ġiex metabolizzat b' mod sinifikanti minn enzimi CYP. *In vitro*, abacavir ma kienx sottostrat ta' OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 jew MRP4 għalhekk il-medicini li jimmodulaw dawn it-trasportaturi mhumiex mistennija li jaffettwaw il-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma.

In vitro, lamivudine ma inibixxiex jew ma induciex enzimi CYP (bħal CYP3A4, CYP2C9 jew CYP2D6) u ma wera ebda inibizzjoni jew wera inibizzjoni dgħajfa ta' OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 jew MATE2-K. Għalhekk lamivudine mhuwiex mistenni li jaffettwa l-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-medicini li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi.

Lamivudine ma ġiex metabolizzat b' mod sinifikanti minn enzimi CYP.

Eliminazzjoni

Dolutegravir għandu half-life terminali ta' 14-il siegħa. It-tneħħija orali evedenti (CL/F) hija madwar 1 L/hr f' pazjenti infettati b' HIV abbażi ta' analiżi tal-farmokinetika tal-popolazzjoni.

Il-half-life medja ta' abacavir hija ta' madwar siegħa u nofs. Il-half-life terminali medja ġeometrika ta' carbovirtriphosphate moiety (TP) attiv ġoċ-ċelloli fi stat fiss hija ta' 20.6 siegħa. Wara dozi orali multipli ta' abacavir 300 mg darbtejn kuljum, m'hemm ebda akkumulazzjoni sinifikanti ta' abacavir. L-eliminazzjoni ta' abacavir permezz tal-metaboliżmu epaitku bi tneħħija sussegwenti ta' metaboliti prinċiplament fl-awrina. Il-metaboliti u abacavir mhux mibdul jammontaw għal madwar 83% tad-doża mogħtija ta' abacavir fl-awrina. Il-bqija huwa eliminat fl-ippurgar.

Il-half-life ta' eliminazzjoni osservata ta' lamivudine hija 5 sa 7 sigħat. Għal pazjenti li jirċievu lamivudine 300 mg darba kuljum, il-half-life intracellulari terminali ta' lamivudine-TP kienet 16 sa 19-il siegħa. It-tneħħija sistemika medja ta' lamivudine hija madwar 0.32 l/h/kg, fil-biċċa kbira bi tneħħija mill-kliewi (> 70%) permezz tas-sistema ta' trasport katjonika organika. L-istudji f' pazjenti b' indeboliment renali juru li l-eliminazzjoni ta' lamivudine hija affettwata minn disfunzjoni renali. Huwa meħtieġ tnaqqis fid-doża għal pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 50 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Relazzjoni(jiet) farmokokinetika/farmakodinamika

Fi prova randomizzata b' varjazzjoni fid-doża, l-individwi infettati b' HIV-1. ikkurati b' monoterapija b' dolutegravir (ING111521) urew attività antivirali rapida u dipendenti fuq id-doża u b' tnaqqis medju fl-HIV-1 RNA ta' 2.5 log₁₀ fil-11-il jum għal doża ta' 50 mg. Ir-rispons antivirali nżamm għal 3 sa 4 ijiem wara l-aħħar doża fil-grupp ta' 50 mg.

Farmakokinetika intracellulari

Il-half-life intracellulari ta' carbovir-TP terminali medja ġeometrika fi stat fiss kienet 20.6 sigħat, meta mqabbel mal-half-life medja ġeometrika ta' abacavir ta' 2.6 sigħat. Il-half-life intracellulari terminali ta' lamivudine-TP kienet imtawla għal 16-19-il siegħa, meta mqabbel mal-half-life ta' lamivudine fil-plażma ta' 5-7 sigħat, li tappoġġja dożagġ ta' kuljum wieħed ta' ABC u 3TC.

Popolazzjonijiet ta' pazjenti speċjali

Indeboliment epatiku

Inkisbet dejta farmakokinetika għal olutegravir, abacavir u lamivudine, b' mod separat.

Dolutegravir huwa metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Doża waħda ta' 50 mg ta' dolutegravir ingħatat lil 8 individwi b'indeboliment epatiku moderat (klassi B ta' Child-Pugh) u lil 8 kontrolli ta' adulti b'saħħithom imqabbla. Filwaqt li l-koncentrazzjoni totali ta' dolutegravir fil-plażma kienet simili, kienet osservata żieda ta' darba u nofs sa darbtejn f'espożizzjoni mhux marbuta ma' dolutegravir f'individwi b'indeboliment epatiku moderat meta mqabbel ma' kontrolli sani. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment epatiku sever fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir ma' ġiex studjat.

Abacavir huwa metabolizzat prinċipalment mill-fwied. Il-farmakokinetika ta' abacavir ġiet studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (punteġġ 5-6 ta' Child-Pugh) li jingħataw doża waħda ta' 600 mg. Ir-riżultati urew li kien hemm żieda medja ta' 1.89 darba [1.32; 2.70] fl-AUC ta' abacavir, u 1.58 [1.22; 2.04] darba fil-half-life ta' eliminazzjoni. Mhija possibbli ebda rakkomandazzjoni dwar it-tnaqqis fid-doża b'indeboliment epatiku ħafif minhabba varjabbiltà sostanzjali tal-espożizzjoni għal abacavir.

Id-dejta miksuba f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever turi li l-farmakokinetika ta' lamivudine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti minn disfunzjoni epatika.

Abbażi tad-dejta miksuba għal abacavir, Triumeq mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u sever.

Indeboliment renali

Inkisbet dejta dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir, lamivudine u abacavir b'mod separat.

It-tneħħija renali ta' sustanza attiva mhux mibdula huwa passaġġ minuri ta' eliminazzjoni għal dolutegravir. Twettaq studju tal-farmakokinetika ta' dolutegravir f'individwi b'indeboliment renali sever (CLcr <30 mL/min). Ma' ġew osservati ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn l-individwi b'indeboliment renali sever (CLcr <30 mL/min) u l-individwi b'saħħithom korrispondenti. Dolutegravir ma' ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalisi, għalkemm mhumiex mistennija differenzi fl-espożizzjoni.

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied b'madwar 2% ta' abacavir eliminat mhux mibdul fl-awrina. Il-farmakokinetika ta' abacavir f'pazjenti b'marda renali fl-istadju finali hija simili għal pazjenti b'funzjoni renali normali.

Studji b'lamivudine juru li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma (AUC) jiżdiedu f'pazjenti b'disfunzjoni renali minhabba tnaqqis fit-tneħħija.

Abbażi tad-dejta dwar lamivudine, Triumeq mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 50 ml/min.

Anzjani

L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dolutegravir permezz ta' dejta fl-adulti infettati b'HIV-1 uriet li ma' kien ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir.

Id-dejta dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir, abacavir u lamivudine f'individwi >65 sena ta' età hija limitata.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir f'10 adoloxxenti infettati b'HIV-1 li esperjenzaw kura antiretrovirali (12 sa 17-il sena) uriet li dożaġġ ta' kuljum ta' darba ta' 50 mg ta' dolutegravir rriżulta f'espożizzjoni ta' dolutegravir komparabbli ma' dik osservata f'adulti li rċewew dolutegravir 50 mg darba kuljum.

Dejta limitata hija disponibbli fl-adoloxxenti li jirċievu doża ta' kuljum ta' 600 mg ta' abacavir u 300 mg ta' lamivudine. Il-parametri tal-farmakokinetika huma komparabbli ma' dawk irrapportati fl-adulti.

Polimorfiżmi fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina

M'hemm ebda evidenza li l-polimorfiżmi komuni fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina jibdli l-farmakokinetika ta' dolutegravir għal estent klinikament sinifikanti. F' meta-analiżi permezz tal-kampjuni tal-farmakoġenomika miġbura fi studji kliniċi f' individwi b' saħħithom, individwi b' ġenotipi UGT1A1 (n=7) li jikkonferixxu metabolizmu hażin ta' dolutegravir kellhom tneħħija ta' 32% aktar baxxa ta' dolutegravir u 46% AUC oġhla meta mqabbel ma' individwi b' ġenotipi assoċjati b' metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1 (n=41).

Ġeneru sesswali

L-analiżijiet tal-PK tal-popolazzjoni li jużaw dejta farmakokinetika miġbura minn provi fuq l-adulti ta' Fażi IIb u Fażi III ma żvelaw ebda effett klinikament rilevanti tal-ġeneru sesswali fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir. M'hemm ebda evidenza li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine abbażi tal-effetti tal-ġeneru sesswali fuq il-parametri PK.

Razza

L-analiżijiet tal-PK tal-popolazzjoni li jużaw dejta farmakokinetika miġbura minn provi fuq l-adulti ta' Fażi IIb u Fażi III ma żvelaw ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq l-espożizzjoni ta' dolutegravir. Il-farmakokinetika ta' dolutegravir wara għoti orali ta' doża waħda lil individwi Ġappuniżi tidher simili għal parametri osservati fl-individwi tal-Punent (Stati Uniti). M'hemm ebda evidenza li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dolutegravir, abacavir jew lamivudine abbażi tal-effetti tar-razza fuq il-parametri PK.

Ko-infezzjoni b'Epatite B jew C

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-ko-infezzjoni tal-virus tal-epatite C ma kellha ebda effett rilevanti fuq l-espożizzjoni għal dolutegravir. Hemm dejta farmakokinetika limitata dwar is-sugġetti b' infezzjoni tal-epatite B (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

M'hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effetti tal-kombinazzjoni ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine fl-annimali, hliet test tal-mikronukleu tal-firien *in vivo* li ttestja l-effetti tal-kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine.

Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

Dolutegravir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku permezz ta' testijiet *in vitro* fil-batterja u ċelloli tal-mammiferi kulturati, u f' analiżi tal-mikronukleu tar-roditori *in vivo*.

La abacavir u lanqas lamivudine ma kienu mutaġeniċi fit-testijiet tal-batterja, iżda kienu konsistenti ma' analogi ta' nukleosidi oħra, jinibixxu r-replikazzjoni tad-DNA ċellulari f' testijiet tal-mamiferi *in vitro* bħal analiżi tal-limfoma fil-ġrieden. Ir-riżultati ta' test tal-mikronukleu tal-firien *in vivo* b' abacavir u lamivudine f' daqqa kienu negattivi.

Lamivudine ma wera ebda attività ġenotossika fl-istudji *in vivo*. Abacavir għandu potenzjali dgħajjef li jikkawża hsara fil-kromożomi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* f' konċentrazzjonijiet għolja ttestjati.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' kombinazzjoni ta' dolutegravir, abacavir u lamivudine ma ġiex ittestjat. Dolutegravir ma kienx karċinoġeniku fi studji fit-tul fil-ġrieden u l-firien. Fi studji orali fit-tul tal-karċinoġeniċità fil-firien u l-ġrieden, lamivudine ma wera ebda potenzjal karċinoġeniku. L-istudji dwar il-karċinoġeniċità b' abacavir li jingħata fil-halq fil-ġrieden u l-firien urew żieda fl-inċidenza ta' tumuri malinni u mhux malinni. Sehħew tumuri malinni fil-glandola tal-prepużju tal-irġiel u l-

glandola klitorali tan-nisa taż-żewġ speċi, u fil-firien fil-glandola tat-tirojde tal-irġiel u fil-fwied, il-bużżieqa tal-awrina, in-noduli tal-limfi u s-subkute tan-nisa.

Il-bičċa l-kbira ta' dawn it-tumuri sehhew fl-ogħla doża ta' abacavir ta' 330 mg/kg/kuljum fil-ġrieden u 600 mg/kg/kuljum fil-firien. L-eċċezzjoni kienet it-tumur tal-glandola tal-prepuzju li sehh f'doża ta' 110 mg/kg fil-ġrieden. L-espożizzjoni sistemika fil-livell ta' ebda effett fil-ġrieden u l-firien kienet ekwivalenti għal 3 u 7 darbiet l-espożizzjoni sistemika tal-bniedem matul it-terapija. Filwaqt li r-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa, din id-dejta tissuggerixxi li riskju ta' karċinogeniċità potenzjali għall-bnedmin huwa anqas mill-benefiċċju kliniku.

Tossiċità minn doża ripetuta

L-effett ta' kura ta' kuljum fit-tul b'dozi għoljin ta' dolutegravir ġie evalwat fi studji tat-tossiċità b'doża orali ripetuta fil-firien (sa 26 ġimgħa) u fix-xadini (sa 38 ġimgħa). L-effett primarju ta' dolutegravir kien intolleranza gastrointestinali jew irritazzjoni fil-firien u x-xadini b'dozi li jipproduċu espożizzjonijiet sistemici ta' madwar 38 u darba u nofs l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem abbażi tal-AUC, rispettivament. Peress li l-intolleranza gastrointestinali (GI) hija kkunsidrata dovuta għall-ġhoti ta' sustanza attiva lokali, il-metrika mg/kg jew mg/m² hija xierqa għal determinati xierqa ta' kopertura tas-sigurtà għal din it-tossiċità. Intolleranza GI fix-xadini sehhet fi 30 darba d-doża ekwivalenti mg/kg tal-bniedem (abbażi ta' 50 kg tal-bniedem), u 11-il darba d-doża ekwivalenti mg/m² tal-bniedem għal doża klinika ta' kuljum totali ta' 50 mg.

Fi studji dwar it-tossiċità abacavir intwera li jzid il-piż tal-fwied fil-firien u x-xadini. Ir-rilevanza klinika ta' dan mhijiex magħrufa. M'hemm ebda evidenza minn studji klinici li abacavir huwa tossiku għall-fwied. Barra minn hekk, ma ġietx osservata l-awtoinduzzjoni tal-metaboliżmu ta' abacavir jew l-induzzjoni tal-metaboliżmu ta' prodotti mediċinali oħra metabolizzati fil-fwied.

Kienet osservata degenerazzjoni mijokardjali hafifa fil-qalb tal-ġrieden u l-firien wara għoti ta' abacavir għal sentejn. L-espożizzjonijiet sistemici kienu ekwivalenti għal 7 sa 21 darba l-espożizzjoni sistemika mistennija fil-bnedmin. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma ġietx iddeterminata.

Tossikoloġija riproduttiva

Fl-istudji dwar it-tossiċità riproduttiva fl-annimali, dolutegravir, lamivudine u abacavir intwerew li jidhlu fil-plaċenta.

L-ġhoti orali ta' dolutegravir lill-firien tqal f'dozi sa 1000 mg/kg kuljum mis-6 sa 17-jiem 6 sa 17 tal-ġestjoni ma wassalx għal tossiċità materna, tossiċità tal-iżvilupp jew teratoġeniċità (50 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir lamivudine abbażi ta' AUC).

L-ġhoti orali ta' dolutegravir lil fniek tqal f'dozi sa 1000 mg/kg kuljum mis-6 sat-18-il jum tal-ġestjoni ma wassalx għal tossiċità fl-iżvilupp jew teratoġeniċità (0.74 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir u lamivudine abbażi ta' AUC). Fil-fniek, kienet osservata tossiċità materna (tnaqqis fil-konsum tal-ikel, insuffiċjenti, ebda ppurgar/awrina jew skarsa, zieda fil-piż tal-ġisem imrażżna) f'1000 mg/kg (0.74 darba l-50 mg espożizzjoni klinika tal-bniedem meta jingħata flimkien ma' abacavir u lamivudine abbażi ta' AUC).

Lamivudine ma kienx teratoġeniku fi studji dwar l-annimali, iżda kien hemm indikazzjonijiet ta' zieda fl-imwiet bikrija tal-embrijuni fi fniek f'espożizzjonijiet sistemici relattivament baxxi, meta mqabbel ma' dawk miksuba fil-bnedmin. Ma ntweraw ebda effetti fi fniek anki f'espożizzjoni sistemika għolja hafna.

Abacavir wera tossiċità għal-embriju u l-fetu fil-firien li qegħdin jiżviluppaw, iżda mhux fil-fniek. Dawn is-sejbiet inkludew tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, edema tal-fetu, u zieda fil-varjazzjonijiet/malformazzjonijiet skeletalali, imwiet bikrija intra-uterini u trabi li jitwiieldu mejta. Ma

tista' tittiehed ebda konklużjoni fir-rigward tal-potenzjal teratoġeniku ta' abacavir minhabba din it-tossicità embrijo-fetali.

L-istudji dwar il-fertilità fil-firien urew li dolutegravir, abacavir u lamivudine ma għandhom ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose

Povidone (K29/32)

Sodium starch glycollate

Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Poly(vinyl) alcohol – parzjalment idrolizzat

titanium dioxide

macrogol

talc

iron oxide black

iron oxide red

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali ta' temperatura.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-HDPE (polietilene ta' densità għolja) magħluqin b'għeluq rezistenti għat-tfal tal-polipropilene, b'liner għas-sigill tas-sħana ta' induzzjoni miksi bil-politilene. Kull flixxkun fih 30 pillola miksi b'rita u dessikant.

Pakketti multipli li fihom 90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksi b'rita. Kull pakkett ta' 30 pillola miksi b'rita fih dessikant.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitqegħdu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Jew

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

Fil-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
 - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jaġhtu Triumeq jiġu pprovduti b'pakkett ta' informazzjoni professjonali ta' kura

tas-saħħa li jkun fih dawn li ġejjin:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Materjal edukattiv ta' ABC HSR għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Elementi ewlenin inklużi fil-materjal edukattiv biex iżidu l-fehim u l-għarfien ta' ABC HSR u jespandu l-informazzjoni diġà inkluża fl-SmPC:

1. Dijanjosi ta' Reazzjoni ta' Sensittività Eċċessiva għal Abacavir

Sintomi maġġuri assoċjati ma' ABC HSR huma deni (~80%), raxx (~70%), sintomi gastrointestinali (>50%) bħal dardir, uġiġħ addominali, rimettar u dijarrea, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għejja u uġiġħ ta' ras (~50%) u sintomi oħrajn (~30%) bħal sintomi respiratorji, mukosali u muskuloskeletal.

Abbaži ta' dan ta' hawn fuq, il-pazjenti huma rrakkomandati sabiex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih sabiex jistabbilixxu jekk għandhomx jieqfu jiehdu abacavir jekk ikun hemm:

- il-preżenza ta' raxx tal-ġilda; JEW
- l-iżvilupp ta' sintomu 1 jew aktar minn għallinqas 2 gruppi minn dawn li ġejjin:
- deni
- qtugħ ta' nifs, gerżuma xotta jew sogħla
- dardir jew rimettar jew dijarrea jew uġiġħ addominali
- għejja estrema jew uġiġħ jew tħossok ġeneralment ma tiflaħx

2. Testjar Farmakoġenetiku

HLA-B*5701 huwa l-uniku markatur farmakoġenetiku identifikat li huwa konsistentament assoċjat ma' dijanjozi klinika ta' reazzjoni ABC HSR. Madankollu, xi pazjenti b' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva ta' ABC suspettata jista' jkun li ma jkollhomx l-allele HLA-B*5701.

Qabel il-bidu tat-terapija b' abacavir, it-tobba għandhom jiskrinjaw għal HLA-B*5701. L-istatus ta' HLA-B*5701 għandu dejjem jiġi dokumentat u spjegat lill-pazjent qabel tinbeda t-terapija. Dijanjjozi klinika ta' sensittività eċċessiva suspettata għal ABC tibqa' l-baži għat-teħid ta' deċiżjonijiet kliniċi. L-iskrinjar ta' HLA-B*5701 għal riskju ta' sensittività eċċessiva għal ABC qatt ma għandu jiġi sostitwit b'vigilanza klinika u ġestjoni xierqa tal-pazjenti f'individwi li jirċievu ABC. Jekk is-sensittività eċċessiva għal ABC ma tistax tiġi eliminata għal raġunijiet kliniċi, ABC għandu jitwaqqaf minnufih u ma għandux jerġa' jinbeda, minkejja r-riżultati tal-iskrinjar HLA-B*5701. L-iskrinjar huwa rrakkomandat ukoll qabel il-bidu mill-ġdid ta' abacavir f'pazjenti bi status HLA-B*5701 magħruf li qabel ittolleraw abacavir.

3. Ġestjoni ta' reazzjoni ABC HSR

Il-pazjenti li jiġu dijanjostikati b' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għandhom iwaqqfu abacavir

immedjatament irrispettivament mill-istatus ta' HLA-B*5701. Sintomi jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin matul il-kura b'ABC, iżda normalment iseħħu matul l-ewwel 6 ġimgħat ta' terapija. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'abacavir wara l-bidu tas-sensittività eċċessiva jista' jirriżulta f'reazzjoni immedjata u ta' tgħeddida għall-ħajja. Wara t-twaqqif ta' abacavir, is-sintomi ta' reazzjoni għandhom jiġu kkurati skont l-istandard ta' kura lokali. 'Rechallenge tista' tirriżulta f'reazzjoni aktar rapida u severa, li tista' tkun fatali, għalhekk 'rechallenge' hija kontraindikata.

4. Studji tal-kazijiet ta' sensittività eċċessiva

Il-materjal edukattiv jinkludi 3 mudelli ta' studji tal-kazijiet sabiex juri xenarji kliniċi differenti u l-ġestjoni tagħhom.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN (PAKKETTI INDIVIDWALI BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (bhal sodium), 600 mg abacavir (bhala sulfat),
300 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal uzu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Aqla' l-Kard ta' Twissija mehmuża, fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà.

TWISSIJA

Fil-każ ta' xi sintomi li jissuggerixxu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek MINNUFIH.

Aghfas hawn (b'kard ta' Twissija mehmuża)

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sew. Tneħhix id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

triumeq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN (PAKKETTI MULTIPLI BISS - BIL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (bħala sodium), 600 mg abacavir (bħala sulfat),
300 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal uzu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA! Fil-każ ta' xi sintomi li jissuġġerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, ikkuntattja lit-
tabib tiegħek MINNUFIH.

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sew. Tneħhix id-
dessikant.

10. PREKAWZZONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/002

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

triumeq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KARTUNA INTERMEDJA (MINGHAJR KAXXA BLU - KOMPONENT TA' PAKKETT MULTIPLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (bħala sodium), 600 mg abacavir (bħala sulfat),
300 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Aqla' l-Kard ta' Twissija mehmuża, fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà.

TWISSIJA

Fil-każ ta' xi sintomi li jissuġġerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek MINNUFIH.

Agħfas hawn (b'kard ta' Twissija mehmuża)

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

triumeq

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli
dolutegravir/abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dolutegravir (b'hala sodium), 600 mg abacavir (b'hala sulfat), 300 mg lamivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

KARD TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT GHALL-PILLOLI TRIUMEQ

NAHA 1

**IMPORTANTI - KARD TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT
Triumeq (dolutegravir / abacavir / lamivudine) pilloli
Gorr din il-kard mieghek dejjem**

Minhabba li Triumeq fih abacavir, xi pazjenti li jkunu qeghdin jieħdu Triumeq jistgħu jiżviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika serja). Din ir-reazzjoni **tista' tkun ta' theddida għall-ħajja** jekk il-kura bi Triumeq titkompla. **IKKUNTATTJA LIT-TABIB TIEGHEK MINNUFIH** għal parir dwar jekk għandekx tieqaf tieħu Triumeq jekk:

- 1) **tiżviluppa raxx tal-ġilda JEW**
- 2) **ikkollok sintomu wieħed jew aktar minn għallinqas TNEJN minn dawn il-gruppi li ġejjin**
 - deni
 - qtugħ ta' nifs, uġiġħ fil-grizmejn jew sogħla
 - dardir jew rimettar jew dijarrea jew uġiġħ addominali
 - gheja kbira jew uġiġħ jew thossok ma tiflahx b'mod ġenerali

Jekk waqqaft Triumeq minhabba din ir-reazzjoni, **QATT MA GHANDEK TIEHU** Triumeq, jew kwalunkwe mediċina li fiha abacavir darba oħra minhabba li **fi żmien ftit sigħat** inti tinzillek il-pressjoni tad-demem li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja jew mewt.

(ara n-naħa ta' wara tal-kard)

NAHA 2

Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk qed tesperjenza reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal Triumeq. Ikteb id-dettalji tat-tabib tiegħek hawn taħt:

Tabib:..... Tel:.....

Jekk it-tabib tiegħek ma jkunx disponibbli, għandek tftitex parir mediku alternattiv b'mod urġenti (eż. l-unita' tal-emergenza tal-eqreb sptar).

Għal mistoqsijiet ġenerali dwar Triumeq, ikkuntattja lil:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita dolutegravir/abacavir/lamivudine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Triumeq u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Triumeq
3. Kif għandek tieħu Triumeq
4. Effetti sekondarji possibli
5. Kif taħżen Triumeq
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Triumeq u għalxiex jintuża

Triumeq hija mediċina li fiha tliet sustanzi attivi li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni tal-HIV: abacavir, lamivudine u dolutegravir. Abacavir u lamivudine jappartjenu għal grupp ta' mediċini anti-retrovirali msejhin *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)*, u dolutegravir jappartjeni għal grupp ta' mediċini anti-retrovirali msejhin *integrase inhibitors (INIs)*.

Triumeq jintuża biex jikkura **infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficienza umana)** f'adulti u tfal li għandhom 'il fuq minn 12-il sena li jiżnu għallinqas 40 kg.

Qabel ma tingħata Triumeq it-tabib tiegħek ser jagħmel test sabiex jara għandekx tip ta' ġene partikolari msejjaħ HLA-B*5701. Triumeq m'għandux jintuża f'pazjenti li huwa magħruf li għandhom ġene HLA-B*5701. Il-pazjenti b'dan il-ġene huma f'riskju għoli ħafna li jiżviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (allergika) jekk jużaw Triumeq (ara 'reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' f'sezzjoni 4).

Triumeq ma jikkurax infezzjoni HIV; huwa jnaqqas l-ammont ta' virus f'ġismek, u jzommu f'livell baxx. Huwa jżid ukoll in-numru ta' ċelloli CD4 fid-demm tiegħek. Ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod li huma importanti sabiex jgħinu lil ġismek jikkumbatti l-infezzjoni.

Mhux kulhadd jirrispondi għal trattament bi Triumeq bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jissorvelja l-effikaċja tal-kura tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Triumeq

Tihux Triumeq:

- jekk inti **allergiku** (*sensittività eċċessiva*) għal dolutegravir, abacavir (jew għal xi mediċina oħra li fiha abacavir, jew lamivudine, jew xi ingredjenti oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Aqra b'attenzjoni l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fis-Sezzjoni 4.

→ Jekk taħseb li dan japplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

IMPORTANTI — Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Triumeq fih abacavir u dolutegravir. Iż-żewġ sustanzi attivi jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi serji magħrufin bħala reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Qatt m'għandek tiegħu abacavir jew prodotti li fihom abacavir jekk għandek reazzjoni ta' sensittività eċċessiva: din tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

Għandek taqra sew l-informazzjoni kollha taht 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' fil-panil f'Sezzjoni 4.

Il-pakkett ta' Triumeq jinkludi **Kard ta' Twissija**, biex tfakkar lilek u l-istaff mediku dwar sensittività eċċessiva. **Aqra' din il-kard u zommha miegħek f'kull hin.**

Xi nies li jieħdu Triumeq jew kuri kkombinati għal HIV oħrajn huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji minn oħrajn. Jeħtieġ li tkun konxju ta' riskji addizzjonali:

- jekk għandek mard tal-fwied moderat jew sever
- jekk qatt kellek **mard tal-fwied**, inkluż epatite B jew (jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, tiqafx tuża Triumeq mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, billi l-epatite tiegħek tista' terġa' toħroġ)
- jekk għandek xi problema tal-kliewi
→ **Kellek lit-tabib tiegħek jekk xi punt minn dawn japplika għalik qabel tuża Triumeq.** Jista' jkollok bżonn iktar check-ups, inkluż testijiet tad-demm, waqt li qed tiegħu l-mediċina tiegħek. Ara Sezzjoni 4 għal iktar informazzjoni.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ta' Abacavir

Anki pazjenti li ma għandhomx ġene msejjaħ HLA-B*5701 xorta jistgħu jiżviluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja).

→ **Aqra sew l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Riskju ta' attakk tal-qalb

Il-possibilità li abacavir iżid ir-riskju li jkollok attakk tal-qalb ma tistax tiġi eskluża.

→ **Kellek lit-tabib tiegħek** jekk għandek problemi tal-qalb, jekk tpejjep, jew għandek mard ieħor li jista' jżid ir-riskju ta' mard tal-qalb bħal pressjoni tad-demm għolja, jew dijabete. Tiqafx tiegħu Triumeq sakemm ma jgħidlekx it-tabib biex tagħmel dan.

Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi nies li jieħdu mediċini għal infezzjoni HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħrajn, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni
- ugiġh fil-gogi, ebusija u problemi tal-għadam

Jeħtieġ li tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiegħu Triumeq.

→ **Aqra l-informazzjoni 'Effetti sekondarji possibbli oħrajn ta' terapija ta' kombinazzjoni għal HIV' f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Ipproteġi nies oħra

Infezzjoni tal-HIV tinfirex b'kuntatt sesswali ma persuna oħra li għandha infezzjoni, jew bi trasferiment ta' demm infettat (eżempju, billi taqşam labar tal-injezzjoni). Xorta tista' tghaddi l-HIV meta qed tieħu din il-medicina, għalkemm ir-riskju huwa mnaqqas b'terapija antiretrovirali effettiva, għalhekk huwa importanti li tieħu l-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Idiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tevita li tinfetta persuni oħra.

Tfal

Din il-medicina mhijiex għal tfal taħt it-12-il sena. L-użu ta' Triumeq fi tfal taħt it-12-il sena għadu ma ġiex studjat.

Medicini oħra u Triumeq

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra

Xi medicini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Triumeq, jew iżidu ċ-ċans li jkollok effetti sekondarji. Triumeq jista' jaffettwa wkoll kif jaħdmu xi medicini oħra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi medicina *mil-lista li ġejja*:

- metformin, għall-kura ta' **dijabete**
- medicini msejha **antaċidi**, għall-kura ta' **indigestjoni u hruq ta' stonku**. **Tihux antaċidu** matul is-6 sigħat qabel tieħu Triumeq, jew għal ta' lanqas sagħtejn wara li tkun ħadtu. (*Ara wkoll Sezzjoni 3*).
- supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju. **Tihux supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju** matul is-6 sigħat qabel tieħu Triumeq, jew għal ta' lanqas sagħtejn wara li tkun ħadtu (ara wkoll Sezzjoni 3).
- emtricitabine, etravirine, efavirenz, nevirapine jew tipranavir/ritonavir, għat-trattament ta' **infezzjoni HIV**
- medicini (normalment likwidi) li fihom sorbitol jew alkoħol taz-zokkor ieħor (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittieħdu regolarment
- medicini oħrajn li fihom other lamivudine, użat għat-trattament ta' **infezzjoniji HIV** jew **infezzjoni epatite B**
- cladribine, użat għat-trattament ta' lewkimja ta' ċelloli ċiljati
- rifampicin, użat għat-trattament ta' tuberkolozi (TB) u **infezzjonijiet batterjali** oħrajn
- trimethoprim/sulfamethoxazole, antibijotiku għat-trattament ta' **infezzjonijiet batterjali**
- fenitojin u fenobarbitu, għat-trattament ta' **epilessija**
- okskarbażepin u karbameżibin, għat-trattament ta' **epilessija u disturb bipolari**
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimeđju erbali għat-trattament ta' **dipressjoni**
- **methadone**, użat bħala **sostitut** għall-**eroina**. Abacavir iżid ir-rata ta' kif jitneħħa mill-ġisem il-methadone. Jekk inti qed tieħu methadone, sejjer tiġi ċċekkjat għal xi sintomi ta' irtirar. Id-doża tiegħek ta' methadone jista' jkollha bżonn tinbidel.

→ **Kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek** jekk qed tieħu xi haġa minn dawn. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jirrangalek id-doża jew jissuġġerixxi li għandek bżonn check-ups addizzjonali.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tieħu Triumeq.

It-teħid ta' Triumeq meta toħroġ tqila jew waqt l-ewwel tnax-il ġimgħa tat-tqala, jista' jżid ir-riskju ta' tip ta' difett fit-twelid, imsejjaħ difett fit-tubu newrali, bħal spina bifida (sinsla tad-dahar mhux iffurmata tajjeb).

Jekk tista' toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi Triumeq, jeħtieġ li tuża metodu ta' kontraċettiv barriera affidabbli (pereżempju, kondom) flimkien ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni inkluż orali (pillola) jew kontraċettivi ormonali oħrajn (pereżempju, impjanti, injezzjoni), biex tipprevjeni t-tqala.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek ser jirrieżamina l-kura tiegħek. Twaqqafx Triumeq mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek, peress li dan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf. Jekk ħadt Triumeq waqt it-tqala tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jitlob għal testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħrajn biex jiġi mmonitorjat l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek.

Treddigh

Huwa rakkomandat li nisa li huma pożittivi għal HIV ma jreddghux għaliex l-infezzjoni HIV tista' tiġi mgħoddija lit-tarbija fil-ħalib tas-sider.

Ammont żgħir tal-ingredjenti fi Triumeq jista' jgħaddi wkoll fil-ħalib tas-sider tiegħek.

Jekk qieghda tredda', jew qieghda taħseb biex tredda':

→ **Kellem lit-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Triumeq jista' jisturdik u jkollu effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas allert.

→ **Issuqx jew thaddimx magni** sakemm m'intix ċert/a li s-sens ta' rispons malajr tiegħek ma giex affettwat.

Informazzjoni importanti dwar il-kontenut ta' Triumeq pilloli.

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodju".

3. Kif għandek tiehu Triumeq

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darba kuljum**

Ibla l-pilloli ma' xi likwidu. Triumeq jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

Tfal u adoloxxenti bejn l-etajiet ta' 12 u 17-il sena u li jiżnu ta' lanqas 40kg jistgħu jieħdu d-doża adulta ta' pillola waħda darba kuljum.

Tihux antaċidi fis-6 sigħat qabel tiehu Triumeq, jew għal ta' lanqas sagħtejn wara li tieħdu. Medicini oħra li jbaxxu l-aċidu bħal ranitidine jew omeprazole jistgħu jittieħdu fl-istess ħin ma' Triumeq.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar pariri dwar kif tiehu medicini antaċidi li jnaqqsu l-aċidu ma' Triumeq.

Tihux supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju fis-6 sigħat qabel tiehu Triumeq, jew ta' lanqas sagħtejn wara li tieħdu.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar pariri dwar kif tiehu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju ma' Triumeq.

Jekk tiehu Triumeq aktar milli suppost

Jekk tiehu iktar pilloli ta' Triumeq milli suppost, **ikkuntattja t-tabib jew spizjar tiegħek għal** parir. Jekk hu possibbli, urihom il-pakkett ta' Triumeq.

Jekk tinsa tiehu Triumeq

Jekk tinsa tiehu xi doża, ħudha malli tiftakar. Izda jekk id-doża li jmiss tkun trid tittiehed f'inqas minn 4 sigħat, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu u hu li jmiss fil-ħin tas-soltu. Komplu t-ttrattament bħal qabel.

→ **M'għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Triumeq

Jekk waqft tiehu Triumeq għal xi raġuni — speċjalment minhabba li taħseb li qed ikollok xi effetti sekondarji, jew minhabba li għandek xi marda oħra:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda tiehdu. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja għandekx xi sintomi relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva. Jekk it-tabib jaħseb li setgħu kienu relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, **ser tiġi avżat biex qatt ma terġa' tiehu Triumeq, jew xi medicina oħra li fiha abacavir jew dolutegravir.** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir. Jekk it-tabib tiegħek jagħtik il-parir li tista' terġa' tibda tiehu Triumeq, tista' tintalab biex tiehu l-ewwel doži f'post fejn ikollok aċċess għal kura medika jekk ikollok bżonnha.

4. Effetti sekondarji possibli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment relatat mas-saħħa u mal-istil ta' ħajja mreġġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jagħmillek testijiet għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tkun qed tiġi kkurat/a għal HIV, jista' jkun diffiċli biex tagħraf jekk sintomu huwiex effett sekondarju ta' Triumeq jew ta' xi medicina oħra li qed tiehu, jew effett tal-marda tal-HIV stess.

Għalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tiegħek dwar xi tibdil fis-saħħa tiegħek.

Abacavir jista' jikkawża reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika serja), speċjalment f'persuni li għandhom tip partikolari ta' ġene msejjaħ HLA-B*5701. Anke pazjenti li ma għandhom il-ġene HLA-B*5701 xorta jistgħu jiżviluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva**, deskritta f'dan il-fuljett fil-panil intitolat 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva'. **Huwa importanti li taqra u tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni serja.**

Barra l-effetti sekondarji ta' Triumeq elenkati hawn isfel, kundizzjonijiet oħra jistgħu jiżviluppaw waqt it-terapija kombinata għal HIV.

Huwa importanti li taqra l-informazzjoni taht l-intestatura 'Effetti sekondarji oħra possibli ta' terapija kombinata għal HIV'.

Reazzjonijiet ta' Sensittività Eċċessiva

Triumeq fih abacavir u dolutegravir. Dawn iż-żewġ sustanzi attivi t-tnejn jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva deheru b'mod iktar frekwenti f'nies li jieħdu mediċini li fihom abacavir.

Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

Kull min jieħu Triumeq jista' jiżviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk jibqa' jieħu Triumeq.

Għandek iktar ċans li tiżviluppa din ir-reazzjoni jekk għandek il-ġene imsejjaħ HLA-B*5701 (imma jista' jkollok reazzjoni anka jekk m'għandekx din il-ġene). Jehtieġ li tkun ġejt ittestjat għal dan il-ġene qabel tkun ingħatajt Triumeq. Jekk taf li għandek dan il-ġene, kellem lit-tabib tiegħek.

X'inhuma s-sintomi?

L-iktar sintomi komuni huma:

deni (temperatura għolja) u raxx tal-ġilda.

Sintomi komuni oħrajn huma:

dardir (thossok imqalla), tirremetti, dijarea, uġiġħ addominali (fl-istonku), għeja kbira.

Sintomi oħra jinkludu:

uġiġħ fil-ġogi jew muskoli, nefha fl-għonq, qtuġħ ta' nifs, grizmejn misluhin, sogħla, uġiġħat ta' ras okkażjonali, infjammazzjoni tal-ghajn (konguntivite), ulċeri fil-ħalq, pressjoni tad-demmm baxxa, tmennin jew tmewwit tal-idejn jew saqajn.

Meta jsehhu dawn ir-reazzjonijiet?

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jibdedu fikwalunkwe żmien waqt il-kura bi Triumeq, imma huma iktar probabbli waqt l-ewwel 6 ġimgħat tat-trattament.

Ikkuntattja t-tabib tiegħek mill-ewwel:

- 1 jekk ikollok raxx tal-ġilda, JEW
- 2 ikollok sintomi minn ta' lanqas 2 mill-gruppi li ġejjin:
 - deni
 - qtuġħ ta' nifs, grizmejn misluhin jew sogħla
 - dardir jew remttar, dijarea jew uġiġħ addominali
 - għeja kbira jew uġiġħ, jew ma thossokx sew.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik il-parir li twaqqaf Triumeq.

Jekk waqaft tiehu Triumeq

Jekk waqaft tiehu Triumeq minħabba reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, **m'għandek QATT TERĠA' tiehu Triumeq, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir.** Jekk tagħmel dan, fi żmien ftit

siġhat il pressjoni tad-demm tiegħek tista' tinżel baxxa b'mod perikoluż, li tista' tirriżulta f'mewt. M'għandek ukoll qatt tiegħu mediċini li fihom dolutegravir.

Jekk waqaft tiegħu Triumeq għal xi raġuni — speċjalment minhabba li taħseb li qed ikollok xi effetti sekondarji, jew minhabba li għandek xi mard ieħor:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda tiegħu. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja għandek xi sintomi relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tabib jahseb li setgħu kienu relatati, **ser tiġi avżat biex qatt ma terġa' tiegħu Triumeq, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir.** Tista' wkoll tiġi avżat/a biex qatt ma terġa' tiegħu mediċini oħra li fihom dolutegravir. Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Okkażjonalment, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva żviluppaw f'nies li jerggħu jibdeu jiehdu prodotti li fihom abacavir, iżda li kellhom biss sintomu wiehed fuq il-Kard ta' Twissija qabel waqfu jidduh.

F'kazijiet rari hafna, pazjenti li jkunu hađu mediċini li fihom abacavir fil-passat mingħajr ebda sintomu ta' sensitività eċċessiva żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva meta bdew jiehdu prodotti li fihom abacavir, iżda li ma kellhomx sintomi qabel waqfu jidduh.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik il-parir li tista' terġa' tibda tiegħu Triumeq, tista' tintalab biex tiegħu l-ewwel doži f'post fejn ikollok aċċess għal kura medika jekk ikollok bżonnha.

Jekk għandek sensitività eċċessiva għal Triumeq, irritorna l-pilloli kollha mhux użati ta' Triumeq għal rimi sikur. Staqsi lit-tabib jew spiżjart tiegħek għal parir.

Il-pakkett ta' Triumeq jinkludi **Kard ta' Twissija**, biex tfakkar lilek u lill-istaff mediku dwar ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. **Aqla din il-kard u żommha fuqek dejjem.**

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffetwaw lil **iktar minn 1 minn kull 10 persuni:**

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- thossok imqalla (*dardir*)
- diffikultà ta' rqad (*insomnia*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 10 persuni:**

- reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (*ara 'Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' iktar kmieni f'din is-sezzjoni*)
- telf ta' aptit
- raxx
- ħakk (*prurite*)
- tirremetti
- uġiġħ fl-istonku (*addominali*)
- skumdità fl-istonku (*addominali*)
- indigestjoni
- gass fl-istonku (*flatulenza*)
- sturdament
- ħolm mhux normali
- ħmar il-lejl
- dipressjoni (sentimenti ta' dwejjaq kbar u indenjità)

- ansjetà
- gheja
- thossok bi nghan
- deni (*temperature għolja*)
- sogħla
- imnieher irritat jew iqattar
- telf ta' xagħar
- uġiġħ jew skumdità fil-muskoli
- uġiġħ fil-ġogi
- thossok debboli
- thossok ma tiflaħx

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- livell elevat ta' enzimi tal-fwied

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 100** persuna:

- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- ħsbijiet suwiċidali u imġiba (b' mod partikolari f' pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)

Effetti sekondarji mhux komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- tnaqqis fl-ammont ta' ċelloli involuti fit-tagħqid tad-demmm (*tromboċetopenja*).
- ammont ta' ċelloli tad-demmm ħomor baxx (*anemija*) jew ammont ta' ċelloli tad-demmm bojod baxx (*newtrogenja*)
- żieda fiz-zokkor (glukożju) fid-demmm
- żieda fit-trigliceridi (tip ta' xaħam) fid-demmm

Effetti skeondarji rari

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 1000** perusna:

- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- tkissir tat-tessut tal-muskoli.
- insuffiċjenza tal-fwied (sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ġhajnejn jew awrina skura ħafna).

Effetti sekondarji rari li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- żieda f'enzima msejħa *amilazi*

Effetti sekondarji rari ħafna

Dawn jistgħu jaffetwaw **sa 1 minn kull 10,000** persuna:

- tmewwit, tmemnim (tingiż)
- sensazzjoni ta' dgħjufija fir-riglejn
- raxx tal-ġilda, li jista' jiffirma infafet u jidher qisu miri zgħar (tikek skuri ċentrali imdawrin b'żona iktar ċara, b'ċirku skur madwar it-tarf) (*eritema multiformi*)
- raxx mifruħ b'infafet u ġilda li titqaxxar, partikolarment madwar il-ħalq, imnieher, ġhajnejn u ġenitali (*sindromu Stevens-Johnson*), a forma aktar severa li tikkawża tqaxxir ta' ġilda f' iktar minn 30% tas-superfiċje tal-ġisem (*nekrozi epidermali tossika*)
- aciđozi lattika (acidu lattiku żejjed fid-demmm).

Effetti sekondarji rari ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm:

- falliment tal-mudullun biex jiffirma ċelloli tad-demmm ħomor ġodda (*aplasija taċ-ċelloli ħomor puri*).

Jekk ikollok xi effetti sekondarji

→ **Kellem lit-tabib tieghek.** Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli mhux elenkati f' dan il-fuljett.

Effetti sekondarji oħra possibbli ta' terapija kombinata għal HIV

Terapija kombinata bħal Triumeq tista' tikkawża kundizzjonijiet oħrajn sabiex jiżviluppaw waqt il-kura tal-HIV.

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b' infezzjoni HIV avanzata jew AIDS għandhom sistemi immunitarji dgħajfa, u huwa aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Infezzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu "silenzjużi" u ma jinkixfux minn sistema immunitarja dgħajfa qabel tinbeda l-kura. Wara l-bidu tal-kura, is-sistema immunitarja ssir iktar b'saħħitha, u tista' tattakka l-infezzjonijiet, li jistgħu jikkawżaw sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Sintomi normalment jinkludu deni, flimkien ma' xi wħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà fit-tehid tan-nifs

F'kazijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, tista' tattakka wkoll tessuti tal-ġisem b'saħħtu (*mard awtoimmuni*). Is-sintomi ta' mard awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw hafna xhur wara li tkun bdejt tiegħu medičina biex titratta l-infezzjoni HIV tiegħek. Sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb rapidu jew irregolari) jew roghda
- attività eċċessiva (irrekwitezza u moviment eċċessivi)
- dgħjufija tibda fl-idejn u s-saqajn u timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem

Jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew jekk tinduna b'xi sintomi minn t'hawn fuq:

→ **Kellem lit-tabib tieghek minnufih.** Tihux medičini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi tal-għadam

Xi persuni li jieħdu terapija kombinata għal HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejja *osteonekrozi*. F' din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-għadam imut minnhabba nuqqas ta' forniment ta' demm fil-għadam. Persuni għandhom iktar ċans li jkollhom din il-kundizzjoni:

- jekk ilhom jieħdu terapija kombinata għal tul twil ta' żmien
- jekk qed jieħdu wkoll medičini anti-infjammatorji msejja kortikosteroidi
- jekk jixorbu alkohol
- jekk is-sistemi immunitarji tagħhom huma dgħajfa hafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' osteonekrozi jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- wegġhat u uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, irkoppa jew spalla)
- diffikultà fiċ-ċaqliq.

Jekk tinnota xi haġa minn dawn is-sintomi:

→ **Kellem lit-tabib tieghek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew spiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhumiex elenkati f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament

permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Triumeq

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u l-flixxun.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sew. Tneħħix id-dessikant.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet speċjali ta' temperatura biex tinħażen.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Triumeq

- Is-sustanzi attivi huma dolutegravir, abacavir u lamivudine. Kull pillola fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir, 600 mg abacavir (bħala sulfat) u 300 mg lamivudine.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), microcrystalline cellulose, povidone (K29/32), sodium starch glycolate, magnesium stearate, poly(vinyl) alcohol – parzjalment idrolizzat, titanium dioxide, macrogol/PEG, talc, iron oxide black u iron oxide red).

Kif jidher Triumeq u l-kontenut tal-pakkett

Triumeq pilloli miksijin b'rita huma pilloli vjola, bikonvessi, ovali, imnaqqxa bi "572 Tri" fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksijin b'rita huma pprovduti fi flixxun li fih 30 pillola.

Il-flixxun fih dessikant biex inaqas l-umdità. Ladarba jinfetaħ il-flixxun, żomm id-dessikant fil-flixxun, tneħħihx.

Pakketi multipli li fihom 90 pilloli miksijin b'rita (3 pakketti ta' 30 pilloli miksijin b'rita) huma wkoll disponibbli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, L-Olanda

Manifattur

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

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@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.com

France

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

recepia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.