

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tablett, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lilla, bikonvekse, filmdrasjerte, ovale tablett, ca. 22 x 11 mm, preget med "572 Tri" på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Triumeq er indisert til behandling av voksne og ungdom over 12 år, som veier minst 40 kg, som er infisert med humant immunsviktvirus (hiv) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før oppstart av behandling med abakavir-holdige legemidler, bør screening for bærere av HLA-B*5701-allelet foretas på enhver hiv-smittet pasient, uavhengig av etnisk opphav (se pkt. 4.4). Abakavir bør ikke brukes hos pasienter som er kjente bærere av HLA-B*5701-allelet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør forskrives av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Voksne og ungdom (som veier minst 40 kg)

Anbefalt dose Triumeq til voksne og ungdommer er 1 tablett daglig.

Siden tablett har fast dosesammensetning, skal Triumeq ikke gis til voksne eller ungdommer som veier under 40 kg, siden dosereduksjon ikke kan foretas.

Triumeq er en tablett med fast dosesammensetning, og skal ikke forekrives til pasienter som behøver dosejustering. Separate legemidler av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er tilgjengelig i tilfeller hvor seponering eller dosejustering av ett av virkestoffene er indisert. I disse tilfellene bør legen henvise til individuell produktinformasjon for disse legemidlene.

Glemte doser

Hvis pasienten glemmer en dose med Triumeq, bør pasienten ta den så raskt som mulig, med mindre den neste dosen skal tas innen 4 timer. Hvis neste dose skal tas innen 4 timer, bør pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette i henhold til den vanlige doseringsplanen.

Eldre

Det er begrensede data tilgjengelig for bruk av dolutegravir, abakavir og lamivudin hos pasienter som er 65 år og eldre. Det er ingenting som tilsier at eldre pasienter behøver en annen dose enn yngre voksne pasienter (se pkt. 5.2). Spesiell forsiktighet tilrådes i denne aldersgruppen på grunn av aldersrelaterte endringer, som nedsatt nyrefunksjon og endring i hematologiske parametre.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke anbefalt å bruke Triumeq hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren. Ingen kliniske data er tilgjengelig for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, derfor er bruk av Triumeq ikke anbefalt med mindre det vurderes som nødvendig. Hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6) er tett oppfølging påkrevd, inkludert overvåking av plasmanivået av abakavir om mulig (se pkt 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Triumeq hos barn yngre enn 12 år, er foreløpig ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Triumeq kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overføring av hiv

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av hiv-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Overfølsomhetsreaksjoner (se også pkt. 4.8)

Både abakavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8) med visse fellestrekk, som feber og/eller utslett med andre symptomer som indikerer involvering av flere organer. Klinisk er det ikke mulig å fastslå hvorvidt en overfølsomhetsreaksjon overfor Triumeq er forårsaket av abakavir eller dolutegravir. Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hyppigere ved bruk av abakavir, hvor av noen har vært livstruende og i sjeldne tilfeller fatale, når de ikke har blitt hensiktsmessig behandlet. Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er signifikant høyere hos pasienter som tester positivt for HLA-B*5701-allelet, men også pasienter som ikke bærer dette allelet, har utviklet denne overfølsomhetsreaksjonen.

Derfor skal følgende alltid overholdes:

- HLA-B*5701 status skal alltid avklares før behandlingen starter.
- Triumeq behandling skal aldri startes hos pasienter med en positiv HLA-B*5701 status, eller hos pasienter med en negativ HLA-B*5701 status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon under behandling med abakavir eller et tidligere behandlingsregime som inneholdt abakavir.
- Dersom det mistenkes at pasienten har en overfølsomhetsreaksjon, **må Triumeq seponeres umiddelbart**, selv ved fravær av HLA-B*5701-allelet. Forsinket avbrudd i behandling med Triumeq etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende reaksjon. Klinisk status, deriblant leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåkes.
- Etter at behandlingen med Triumeq er seponert på grunn av mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, **må behandling med Triumeq eller andre legemidler som inneholder abakavir eller dolutegravir aldri gjenopptas.**
- Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, kan gjenopptagelse av behandling med legemidler som inneholder abakavir, medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død.
- For å unngå at pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon, starter igjen med abakavir og dolutegravir, bør de bes om å kaste sine resterende Triumeq tabletter.

Klinisk beskrivelse av overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med dolutegravir i kliniske studier, og var karakterisert ved utslett, konstitusjonelle funn og noen ganger nedsatt organfunksjon, deriblant alvorlige leverreaksjoner.

Overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir er godt karakterisert i kliniske studier og oppfølging etter markedsføring. Symptomene oppstod vanligvis i løpet av de første seks ukene (median tid til de oppstod var 11 dager) etter påbegynt behandling med abakavir, **selv om disse reaksjonene kan oppstå når som helst under behandlingen.**

Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner på abakavir omfatter feber og/eller utslett som en del av syndromet. Andre tegn og symptomer som er observert som en del av en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, er beskrevet nærmere under pkt. 4.8 (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger), deriblant luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer, som **kan føre til feildiagnostisering av en overfølsomhetsreaksjon som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt.** Symptomene som er relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen, forverres med fortsatt behandling og **kan bli livstruende.** Disse symptomene forsvinner vanligvis etter seponering av abakavir.

Livstruende reaksjoner har oppstått raskt, om enn sjeldent, etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde seponert behandlingen av andre grunner enn symptomer på overfølsomhet (se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). For slike pasienter må gjenopptak av behandling med abakavir utføres et sted medisinsk assistanse er lett tilgjengelig.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Leversykdom

Sikkerhet og effekt av Triumeq er ikke fastslått hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Triumeq anbefales ikke brukt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med preeksisterende nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av abnormal leverfunksjon ved antiretroviral kombinasjonsbehandling, og må overvåkes etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold i eller seponering av behandlingen.

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C

Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsbehandling, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, henvises det også til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Triumeq inneholder lamivudin, som er aktiv mot hepatitt B. Abakavir og dolutegravir mangler slik aktivitet. Behandling med kun lamivudin anses vanligvis ikke som tilstrekkelig behandling av hepatitt B, siden risikoen for utvikling av hepatitt B-resistens er høy. Dersom Triumeq blir brukt hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B, er vanligvis ytterligere antiviral behandling nødvendig. Det henvises til behandlingsretningslinjene.

Dersom Triumeq seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B-virus, anbefales det regelmessig måling av både leverfunksjon og markører for HBV-replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener, som kan medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte referert til som PCP). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Økninger i leververdier forenlig med immunt reaktiveringssyndrom, ble observert hos noen pasienter som var infisert med både hepatitt B og/eller C ved oppstart av dolutegravirbehandlingen. Overvåkning av leververdiene er anbefalt hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C. (Se 'Pasienter med kronisk hepatitt B eller C' tidligere under dette punktet, samt under pkt. 4.8).

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering in utero

Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller post-natalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene bør

vurderes for hvert barn som eksponeres *in utero* for nukleosid- og nukleotidanaloger, som presenteres med alvorlige kliniske funn av ukjent etiologi, særlig nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Myokardinfarkt

Observasjonsstudier har vist en assosiasjon mellom myokardinfarkt og bruk av abakavir. De studerte har hovedsakelig vært pasienter som tidligere er behandlet med antiretrovirale legemidler. Data fra kliniske studier viste et begrenset antall tilfeller av myokardinfarkt og kunne ikke utelukke en liten økning i risiko. Samlet sett viser data fra observasjonelle kohort-studier og randomiserte studier noe inkonsistens og kan verken bekrefte eller avkrefte en årsakssammenheng mellom abakavir-behandling og risiko for myokardinfarkt. Det er per i dag ikke etablert noen biologisk mekanisme som kan forklare en potensiell økning i risiko. Når Triumeq forskrives, bør nødvendige forholdsregler tas for å prøve å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert bruk av kortikosteroider, bisfosfonater, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon, høy kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasientene bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever verk og smerter i ledd, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Opportunistiske infeksjoner

Pasientene bør informeres om at Triumeq eller annen antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infeksjon og at de fremdeles kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. Pasientene bør derfor følges nøye av leger med erfaring i behandling av disse hiv-relaterte sykdommene.

Legemiddelresistens

Siden anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig for pasienter med resistens overfor integrasehemmere, er bruk av Triumeq ikke anbefalt for pasienter med resistens overfor integrasehemmere.

Legemiddelinteraksjoner

Siden anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med etravirin (uten boostret proteasehemmere), efavirenz, nevirapin, rifampicin og tipranavir/ritonavir, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og Johannesurt (prikkerikum), er bruk av Triumeq ikke anbefalt for pasienter som bruker disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Triumeq bør ikke administreres samtidig med antacida som inneholder flerverdige kationer. Det anbefales å administrere Triumeq 2 timer før eller 6 timer etter disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Det anbefales at Triumeq administreres 2 timer før eller 6 timer etter inntak av tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øker metforminkonsentrasjonen. En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll (se pkt. 4.5). Metformin utskilles renalt og det er derfor viktig med oppfølging av nyrefunksjonen ved samtidig behandling med dolutegravir. Det er mulig at denne kombinasjonen kan øke risikoen for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (stage 3a kreatinin-clearance [CrCl] 45 – 59 ml/min) og forsiktighet anbefales. Reduksjon av metformin dosen bør i høy grad vurderes.

Kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Triumeq bør ikke tas samtidig med andre legemidler som inneholder dolutegravir, abakavir, lamivudin eller emtricitabin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Triumeq inneholder dolutegravir, abakavir og lamivudin, og alle interaksjoner som er identifisert for disse midlene, er derfor relevante for Triumeq. Det er ikke forventet noen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mellom dolutegravir, abakavir og lamivudin.

Effekten av andre legemidlene på farmakokinetikken til dolutegravir, abakavir og lamivudin

Dolutegravir metaboliseres hovedsakelig via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) og brystkreft-resistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av Triumeq og andre legemidler som hemmer UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 og/eller P-gp, kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Legemidler som inducerer disse enzymene eller transportproteinene, kan redusere plasmakonsentrasjonen av dolutegravir og redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir (se Tabell 1).

Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse syrehemmende legemidler (antacida) (se Tabell 1).

Abakavir blir metabolisert av UGT(UGT2B7) og alkoholdehydrogenase. Samtidig administrering av inducere (f.eks. rifampicin, karbamazepin og fenytoin) eller hemmere (f.eks. valproinsyre) av UGT-enzymene eller forbindelser som elimineres via alkohol-dehydrogenase, kan endre eksponeringen for abakavir.

Lamivudin elimineres via nyrene. Aktiv renal utskillelse av lamivudin via urinen blir mediert av den organiske kationtransportøren (OCT) 2 og multidrug og toksin ekstrusjons transportører (MATE1 og MATE2-K). Trimetoprim (en hemmer av disse legemiddeltransportørene) har vist å øke lamivudin plasmakonsentrasjoner, derimot var den resulterende økningen ikke klinisk signifikant (se Tabell 1). Dolutegravir er en OCT2- og MATE1-hemmer. Basert på en kryss- studie-analyse er imidlertid lamivudin-konsentrasjonen den samme med eller uten samtidig administrering av dolutegravir, og dette indikerer at dolutegravir ikke har noen effekt på eksponeringen for lamivudin *in vivo*. Lamivudin er også et substrat for den hepatiske opptaktransportøren OCT1. Siden hepatisk eliminasjon spiller en liten rolle i clearance av lamivudin, er det lite sannsynlig at legemiddelinteraksjoner grunnet hemming av OCT1 har klinisk signifikans.

Selv om abakavir og lamivudin er substrater av BCRP og P-gp *in vitro*, gitt den høye absolutte biotilgjengeligheten av abakavir og lamivudin (se pkt. 5.2) er det lite sannsynlig at hemmere av disse efflukstransportørene resulterer i en klinisk relevant endring av konsentrasjoner av abakavir eller lamivudin.

Effekten av dolutegravir, abakavir og lamivudin på farmakokinetikken til andre legemidler

In vivo hadde dolutegravir ingen innvirkning på midazolam, en CYP3A4-probe. Basert på *in vivo* og/eller *in vitro* data er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for noen sentrale enzymer eller transportproteiner som CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (se pkt. 5.2 for mer informasjon).

In vitro hemmer dolutegravir de renale transportørene OCT2 og MATE1. *In vivo* ble 10-14 % reduksjon i kreatininclearance (utskilt fraksjon er avhengig av OCT2 og MATE1) observert hos pasienter. *In vivo* kan dolutegravir øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles ved hjelp av OCT2 eller MATE1 (f.eks. metformin) (se Tabell 1).

In vitro hemmer dolutegravir de renale opptaktransportørene, organiske aniontransportører (OAT)1 og OAT3. Basert på den manglende effekt på farmakokinetikken til OAT-substratet tenofovir *in vivo*, er *in vivo* hemming av OAT1 usannsynlig. Hemming av OAT3 har ikke blitt undersøkt *in vivo*. Dolutegravir kan

øke plasmakonsentrasjonen av legemidler med OAT3-avhengig utskillelse.

In vitro var abakavir en hemmer av MATE1; de kliniske implikasjonene er ukjent.

In vitro var lamivudin en hemmer av OCT1 og OCT2: de kliniske implikasjonene er ukjent.

Fastslåtte og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i Tabell 1.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom dolutegravir, abakavir, lamivudin og samtidig administrerte legemidler er listet opp i Tabell 1 (økning er vist som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”, areal under plasmakonsentrasjon/tid-kurven som “AUC”, observert maksimalkonsentrasjon som “C_{max}”). Tabellen er ikke uttømmende og skal kun betraktes som representativ for de studerte klassene.

Tabell 1: Legemiddelinteraksjoner

Legemidler inndelt i terapeutisk områder	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Antiretrovirale legemidler		
<i>Ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmere</i>		
Etravirin uten boostret proteasehemmer/Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _t ↓ 88 % Etravirin ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Etravirin uten boostret proteasehemmer reduserte plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Siden anbefalt dose dolutegravir er 50 mg to ganger daglig for pasienter som tar etravirin uten boostret proteasehemmer, er Triumeq ikke anbefalt for pasienter som bruker etravirin uten samtidig administrering av atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir (se lengre ned i tabellen).
Lopinavir/ritonavir + etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _t ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Darunavir/ritonavir + etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _t ↓ 36 % Darunavir □ Ritonavir □ Etravirin □	Ingen dosejustering er nødvendig.

Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓57 % C _{max} ↓ 39 % C _∞ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (tidligere kontroller) (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymmer)	Siden dosen av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med efavirenz, er samtidig administrering av efavirenz og Triumeq ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøkt, på grunn	På grunn av enzyminduksjon kan samtidig administrering med nevirapin redusere plasmakonsentrasjonen av

	av induksjon er det forventet en tilsvarende reduksjon i eksponering som observert med efavirenz)	dolutegravir, men dette er ikke undersøkt. Effekten av nevirapin på dolutegravir-eksponeringen er sannsynligvis tilsvarende eller mindre enn for efavirenz. Siden dosen av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med nevirapin, er samtidig administrering av nevirapin og Triumeq ikke anbefalt.
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>Nukleoside reverstranskriptase-hemmere (NRTI)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig når Triumeq blir kombinert med nukleoside reverstranskriptase-hemmere.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin.	Interaksjon ikke undersøkt	Triumeq anbefales ikke brukt i kombinasjon med emtricitabin-holdige legemidler, siden både lamivudin (i Triumeq) og emtricitabin er cytidin-analoger og (dvs. en risiko for intracellulære interaksjoner (se pkt. 4.4))
<i>Proteasehemmere</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir □ (tidligere kontroller) (hemming av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Siden anbefalt dose dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med tipranavir/ritonavir, er samtidig administrering av tipranavir/ritonavir og Triumeq ikke anbefalt.
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC □ 35 %	Fosamprenavir/ritonavir reduserer dolutegravir-konsentrasjonen, men

	C_{max} ↓24 % $C\tau$ ↓49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	basert på begrensede data ga det ikke redusert effekt i fase III-studier. Ingen dosejustering er nødvendig .
Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøkt)	Dosejustering er ikke nødvendig.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Lopinavir+ritonavir/ Abakavir	Abakavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % $C\tau$ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre antivirale legemidler		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C_{max} ↑ 5 % $C\tau$ ↑ 8 % Boceprevir □ (tidligere kontroller)	Dosejustering er ikke nødvendig.
Daklatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % $C\tau$ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir forårsaket ingen klinisk relevant endring i plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Dolutegravir forårsaket ingen endring i plasmakonsentrasjonen av daklatasvir. Ingen dosejustering er nødvendig.

Antiinfektiva		
Trimetoprim/sulfametoksazol (Kotrimoksazol)/Abakavir Trimetoprim/sulfametoksazol (Kotrimoksazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg én gang daglig i 5 dager/300 mg enkeltdose)	Interaksjon ikke undersøkt Lamivudin: AUC ↑43 % C _{max} ↑7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔ (hemming av organisk kationtransportør)	Dosejustering av Triumeq er ikke nødvendig, såfremt ikke pasienten har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).
Antimykobakterielle legemidler		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymene)	Siden dosen av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det blir administrert samtidig med rifampicin, er samtidig administrering av rifampicin og Triumeq ikke anbefalt.
Rifabutin	Dolutegravir □ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymene)	Dosejustering er ikke nødvendig.
Antiepileptika		
Karbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Siden anbefalt dose dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med karbamazepin, anbefales ikke DTG/ABC/3TC FDC for pasienter som bruker karbamazepin.
Fenobarbital/Dolutegravir Fenytoin/Dolutegravir Oxkarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, reduksjon forventet på grunn av induksjon av UGT1A1 og CYP3A-enzymene, en reduksjon i eksponeringen som ligner den sett med karbamazepin, er forventet)	Siden anbefalt dose dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med disse enzyminduktorene, anbefales ikke DTG/ABC/3TC FDC for pasienter som bruker disse enzyminduktorene.
Antihistaminer (histamin H2-reseptorantagonister)		
Ranitidin	Interaksjon ikke undersøkt. Klinisk signifikant interaksjon er usannsynlig.	Dosejustering er ikke nødvendig.

Cimetidin	Interaksjon ikke undersøkt. Klinisk signifikant interaksjon er usannsynlig.	Dosejustering er ikke nødvendig.
Cytotoksika		
Kladribin/Lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>In vitro</i> hemmer lamivudin den intracellulære fosforylering av kladribin, noe som fører til en potensiell risiko for tap av kladribins effekt ved kombinasjon i en klinisk setting. Noen kliniske funn tyder også på en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin	Samtidig bruk av Triumeq og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Opioider		
Metadon/Abakavir (40 til 90 mg én gang daglig i 14 dager/600 mg enkeltdose, deretter 600 mg to ganger daglig i 14 dager)	Abakavir: AUC ↔ Cmax ↓35 % Metadon: CL/F ↑22 %	Justering av metadondosen er sannsynligvis ikke nødvendig hos de fleste pasienter, men av og til kan ny titrering av metadon være påkrevet.
Retinoider		
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)	Interaksjon ikke undersøkt Mulig interaksjon pga. felles elimineringsmekanisme via alkoholdehydrogenase (abakavir-komponenten).	Utilstrekkelige data til å kunne anbefale dosejustering.
Diverse		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudin Etanol/Abakavir (0,7 g/kg enkeltdose/600 mg enkeltdose)	Interaksjon ikke undersøkt (hemming av alkoholdehydrogenase) Abakavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>Sorbitol</i>		

<p>Sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudin</p>	<p>300 mg enkeltdose av lamivudin mikstur, oppløsning</p> <p>Lamivudin:</p> <p>AUC ↓ 14%; 32%; 36%</p> <p>C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.</p>	<p>Unngå langvarig bruk av Triumeq sammen med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (som for eksempel xylitol, mannitol, laktitol, maltitol) når det er mulig. Vurder hyppigere overvåkning av hiv-1 viral mengde når samtidig langvarig bruk ikke kan unngås.</p>

<i>Antacida og tilskudd</i>		
Magnesium/ aluminium-holdige antacida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	Magnesium/ aluminiumholdige antacida bør tas godt adskilt i tid fra administrering av Triumeq (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).
Kalsiumtilskudd/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	Tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium bør tas godt adskilt i tid fra administrering av Triumeq (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).
Jerntilskudd/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Kompleksbinding til flerverdige ioner)	
Multivitaminer (som inneholder kalsium, jern eller magnesium) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg én gang daglig: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Når gitt samtidig med dolutegravir 50 mg to ganger daglig: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og stopp av samtidig administrering av dolutegravir og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll. Hos pasienter med moderat nedsatt nytefunksjon bør en dosejustering av metformin vurderes når gitt samtidig med dolutegravir, på grunn av økt risiko for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon grunnet økning i metformin konsentrasjonen (pkt. 4.4).
<i>Urtepreparater</i>		
Johannesurt/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøkt, reduksjon forventet på grunn av induksjon av UGT1A1 og CYP3A- enzymer, en reduksjon i eksponeringen som ligner den sett med karbamazepin, er forventet)	Siden anbefalt dose dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med johannesurt, anbefales ikke DTG/ABC/3TC FDC.

<i>Perorale antikonseptiva</i>		
Etinyløstradiol (EØ) og norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Effekt av dolutegravir: EØ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Effekt av dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hadde ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) eller progesteron. Ingen dosejustering av perorale antikonseptiva er nødvendig når de blir administrert samtidig med Triumeq.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal ta en graviditetstest før behandling med Triumeq. Kvinner i fertil alder som tar Triumeq, må bruke effektiv prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Når det vurderes å bruke antiretrovirale midler for behandling av hiv-infeksjon hos gravide kvinner, for derved å redusere risikoen for vertikal overføring av hiv til det nyfødte barnet, bør som en generell regel både data fra dyr og klinisk erfaring med gravide kvinner tas i betraktning.

Foreløpige data fra en overvåkingsstudie indikerer et økt antall tilfeller av neuralrørsdefekter (0,9%) hos mødre som ble eksponert for dolutegravir (et av virkestoffene i Triumeq) ved unnfangelsestidspunkt, sammenlignet med mødre på behandlingsregimer uten dolutegravir (0,1%).

Forekomsten av neuralrørsdefekter i den generelle befolkningen ligger i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levendefødsler (0,05-0,1%). Siden neuralrørsdefekter oppstår i løpet av de 4 første ukene av fosterutviklingen (når neuralrøret lukkes), vil denne potensielle risikoen berøre kvinner som blir eksponert for dolutegravir ved unnfangelsestidspunktet og tidlig i graviditeten. På grunn av den potensielle risikoen for neuralrørsdefekter med dolutegravir, skal ikke Triumeq brukes i første trimester med mindre det ikke finnes noe alternativ.

I mer enn 1000 utfall der gravide i andre og tredje trimester ble eksponert for dolutegravir ble det ikke sett økt risiko for misdannelser eller negativ påvirkning på foster/nyfødt. Mekanismen som gjør at dolutegravir kan påvirke graviditet hos mennesker er imidlertid ukjent, og sikkerheten ved å bruke dolutegravir i andre og tredje trimester kan derfor ikke bekreftes. Triumeq bør bare brukes i andre og tredje trimester når den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

I reproduksjonstoksikologiske studier hos dyr med dolutegravir ble det ikke identifisert noen negativ påvirkning på utvikling, inkludert neuralrørsdefekt (se pkt. 5.3). Det er vist at dolutegravir krysser over placenta hos dyr.

En moderat mengde data på gravide kvinner som brukte de individuelle virkestoffene abakavir og lamivudin i kombinasjon, indikerer ingen misdannende toksisitet (mer enn 400 utfall fra eksponering under første trimester). Når det gjelder lamivudin, indikerer en stor mengde data (mer enn 3000 utfall fra bruk under første trimester) ingen misdannende toksisitet. En moderat mengde data (mer enn 600 utfall fra bruk under første trimester) indikerer ingen misdannende toksisitet av abakavir.

Abakavir og lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon, og abakavir har vist seg å være karsinogent i dyremodeller (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans av disse funnene er ikke kjent. Hvis pasienter som også er infisert med hepatitt B og blir behandlet med et legemiddel som inneholder lamivudin, som Triumeq, blir gravide, skal det tas hensyn til muligheten for tilbakefall av hepatitt ved seponering av lamivudin.

Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* blitt vist å forårsake mitokondriell skade i variabel grad. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn som ble eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om dolutegravir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av dolutegravir i melk. Hos diegivende rotter som fikk en enkelt dose med 50 mg/kg 10 dager etter fødselen, ble det funnet dolutegravir i melken i konsentrasjoner høyere enn i blodet.

Abakavir og dets metabolitter utskilles i melken til diegivende rotter. Abakavir utskilles også i morsmelk hos mennesker.

Basert på mer enn 200 mor/barn par behandlet for hiv, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for hiv svært lave (< 4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder.

For å unngå overføring av hiv, anbefales det at hiv-infiserte kvinner ikke under noen omstendigheter ammer sine barn.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av dolutegravir, abakavir eller lamivudin på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen effekter av dolutegravir, abakavir eller lamivudin på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Pasienter bør informeres om at svimmelhet er rapportert under behandling med dolutegravir. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Triumeq bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene som anses som sannsynligvis eller muligens relatert til dolutegravir og abakavir/lamivudin var kvalme (12 %), insomni (7 %), svimmelhet (6 %) og hodepine (6 %).

Mange av bivirkningene som er oppgitt i tabellen nedenfor, er vanlige (kvalme, oppkast, diaré, feber, letargi, utslett) hos pasienter med abakavir-overfølsomhet. Pasienter med noen av disse symptomene bør derfor undersøkes nøye med tanke på slik overfølsomhet (se pkt. 4.4). Svært sjeldne tilfeller av erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert når abakavir-overfølsomhet ikke kunne utelukkes. I slike tilfeller bør legemidler som inneholder abakavir, seponeres permanent.

Den alvorligste reaksjonen som muligens er relatert til behandling med dolutegravir og abakavir/lamivudin, sett hos enkelte pasienter, var en overfølsomhetsreaksjon som omfattet utslett og alvorlige levereffekter (se pkt. 4.4 og Beskrivelse av utvalgte bivirkninger i under dette punktet).

Bivirkningstabell

Bivirkninger fra kliniske studier og etter markedsføringsom i det minste er ansett som sannsynlig relatert til behandling med komponentene i Triumeq, er oppgitt i Tabell 2 etter organsystem, organklasse og absolutt frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Oppsummering i tabellformat av bivirkninger forbundet med kombinasjonen dolutegravir + abakavir/lamivudin i en analyse av samlede data fra kliniske studier:(fase IIb til fase IIIb) eller etter markedsføring; og bivirkninger ved behandling med dolutegravir, abakavir og lamivudin i kliniske studier og etter markedsføring, brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige:	Nøytropeni ¹ , anemi ¹ , trombocytopeni ¹
Svært sjeldne:	erytroaplasi (PRCA) ¹
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	
Vanlige	overfølsomhet (se pkt. 4.4)
Mindre vanlige:	immunt reaktiveringssyndrom (se pkt. 4.4)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige:	anoreksi ¹
Mindre vanlige:	hypertriglyseridemi, hyperglykemi
Svært sjeldne:	Laktacidose ¹
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Svært vanlige:	insomni
Vanlige:	unormale drømmer, depresjon, angst ¹ , mareritt, selvmordstanker
Mindre vanlige	selvmordstanker eller selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen)
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hodepine
Vanlige:	svimmelhet, somnolens, letargi ¹
Svært sjeldne:	perifer nevropati ¹ , parestesi ¹
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	
Vanlige:	hoste ¹ , nesesyntomer ¹
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	kvalme, diaré
Vanlige:	oppkast, flatulens, abdominal smerte, smerte i øvre abdomen, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, gastroøsofageal refluks-sykdom, dyspepsi
Sjeldne:	pankreatitt ¹
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Mindre vanlige:	hepatitt
Sjeldne	akutt leversvikt ¹
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige:	utslett, pruritt, alopesi ¹
Svært sjeldne:	erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsons syndrom ¹ , toksisk epidermal nekrolyse ¹

<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	artralgi ¹ , muskelsykdommer ¹ (inkludert myalgi ¹)
Sjeldne:	rabdomyolyse ¹
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	utmattelse
Vanlige:	asteni, feber ¹ , utilpasshet ¹
<i>Undersøkelser:</i>	
Vanlige:	CPK-økning, ALAT/ASAT-økning
Sjeldne:	amylaseøkning ¹
¹ Denne bivirkningen ble identifisert fra klinisk studier eller erfaring etter markedsføring når dolutegravir, abakavir eller lamivudin ble brukt samtidig med andre antiretrovirale legemidler eller etter markedsføring med Triumeq.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner

Både abakavir og dolutegravir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner, som ble observert hyppigere for abakavir. Overfølsomhetsreaksjoner som er observert for hvert av disse legemidlene (beskrevet nedenfor), har noen fellestrekk, som feber og/eller utslett og andre symptomer som tyder på involvering av flere organer. Tiden til innsettende reaksjon var vanligvis 10-14 dager for både abakavir- og dolutegravir-relaterte reaksjoner, men reaksjoner på abakavir kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Behandling med Triumeq må seponeres umiddelbart dersom en overfølsomhetsreaksjon ikke kan utelukkes på klinisk grunnlag, og behandling med Triumeq eller andre abakavir- eller dolutegravir-holdige legemidler må aldri gjenopptas. Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon om pasientbehandling ved mistenkt overfølsomhetsreaksjon på Triumeq.

Overfølsomhet for dolutegravir

Symptomer inkluderer utslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organ dysfunksjon, inkludert alvorlige leverreaksjoner.

Overfølsomhet for abakavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhetsreaksjonen er oppgitt nedenfor. Disse symptomene er identifisert enten i kliniske studier eller under overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert hos minst 10 % av pasientene som hadde en overfølsomhetsreaksjon, er i fet tekst.

Nesten alle pasienter som utvikler overfølsomhetsreaksjoner vil få feber og/eller utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende utslett) som del av syndromet. Reaksjonene har imidlertid forekommet uten utslett eller feber. Andre nøkkelsymptomer omfatter gastrointestinale symptomer, luftveissymptomer eller konstitusjonelle symptomer som letargi og utilpasshet.

Hud **Utslett** (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende)

Gastrointestinalkanalen **Kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte, munnsår**

<i>Luftveiene</i>	Dyspné, hoste , sår hals, adult respiratory distress syndrome (ARDS), respirasjonssvikt
<i>Diverse</i>	Feber, letargi, utilpasshet , ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse
<i>Nevrologisk/Psykiatrisk</i>	Hodepine , parestesi
<i>Hematologisk</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bukspyttkjertel</i>	Økte leverfunksjonsverdier , hepatitt, leversvikt
<i>Skjelettmuskulatur</i>	Myalgi , i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase
<i>Urologi</i>	Forhøyet kreatinin, nyresvikt

Symptomer relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende, i sjeldne tilfeller har den vært fatal.

Gjenopptatt behandling med abakavir etter en overfølsomhetsreaksjon på abakavir, fører til at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefall av denne overfølsomhetsreaksjonen er vanligvis alvorligere enn ved første opptreden og kan innebære livstruende hypotensjon og død. Tilsvarende reaksjoner har også i sjeldne tilfeller oppstått etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde bare ett av nøkkelsymptomene på overfølsomhet (se ovenfor) før abakavir ble seponert, og er i svært sjeldne tilfeller også sett hos pasienter som har gjenopptatt behandling uten foregående symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (dvs. pasienter som tidligere har vært ansett som abakavirtolerante).

Metabolske parametre

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, spesielt hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert, men det rapporterte tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Endrede laboratorieresultater

Forhøyet serumkreatinin forekom i løpet av den første behandlingsuken med dolutegravir og forble stabil i 96 uker. I SINGLE- studien ble det observert en gjennomsnittlig endring fra baseline på 12,6 μ mol/l etter 96 ukers behandling. Disse endringene er ikke ansett som klinisk relevante siden de ikke reflekterer en endring av glomerulær filtrasjonsrate.

Asymptomatisk økning av kreatinfosfokinase (CPK) er rapportert i forbindelse med dolutegravir-behandling, hovedsakelig i forbindelse med trening.

Samtidig infeksjon med hepatitt B eller C

I fase III-studier av dolutegravir ble pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C inkludert, forutsatt at leverfunksjonsverdier ved baseline ikke overskred 5 ganger øvre normalverdi (ULN). Totalt sett var sikkerhetsprofilen hos pasienter som samtidig var infisert med hepatitt B og/eller C, tilsvarende som hos pasienter uten samtidig infeksjon med hepatitt B eller C, men for alle behandlingsgrupper var avvikene i ASAT og ALAT større i undergruppene med hepatitt B og/eller C.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen kliniske studie-data på effektene av Triumeq i den pediatrike populasjonen. Individuelle komponenter er undersøkt hos ungdom (12 til 17 år).

På bakgrunn av de begrensede tilgjengelige data for kun dolutegravir brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler for å behandle ungdom (12 til 17 år), var det ingen andre typer bivirkninger enn det som er observert i voksenpopulasjonen.

Preparater med kun abakavir eller lamivudin er undersøkt separat, og som en kombinert dobbel nukleosid grunnbehandling, i antiretroviral kombinasjonsbehandling for å behandle ART-naive og ART-erfarne hiv-infiserte pediatrike pasienter (tilgjengelige data på bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn tre måneder, er begrenset). Ingen andre typer bivirkninger er observert enn de som er karakteristisk for voksenpopulasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke symptomer eller tegn er identifisert etter akutt overdose av dolutegravir, abakavir eller lamivudin, bortsett fra de som er oppgitt som bivirkninger.

Ytterligere behandling bør være som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen. Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av Triumeq. Dersom overdosering forekommer, bør pasienten få støttebehandling og om nødvendig overvåkes på hensiktsmessig måte. Siden lamivudin er dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialyse benyttes ved behandling av overdose, men dette er ikke undersøkt. Det er ikke kjent hvorvidt abakavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse. Siden dolutegravir har høy grad av binding til plasmaproteiner, er det usannsynlig at det kan fjernes i vesentlig grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler for systemisk bruk, antivirale midler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR13

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA) integrasjon som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen.

Abakavir og lamivudin er potente selektive hemmere av hiv-1 og hiv-2. Både abakavir og lamivudin metaboliseres sekvensielt av intracellulære kinaser til de respektive 5'-trifosfatene (TP) som er de aktive enhetene som har lengre intracellulær halveringstid, hvilket muliggjør administrering én gang daglig (se pkt. 5.2). Lamivudin-TP (en analog av cytidin) og karbovir-TP (den aktive trifosfatformen av abakavir, en analog av guanosin) er substrater for og kompetitive hemmere av hiv-reverstranskriptase (RT). Den viktigste antivirale aktiviteten skjer imidlertid via inkorporering av monofosfatformen i den virale DNA-kjeden, noe som resulterer i kjedeterminering. Trifosfatene av abakavir og lamivudin viser signifikant lavere affinitet for vertscellens DNA-polymeraser.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet in vitro

Det er vist at dolutegravir, abakavir og lamivudin inhiberer replikasjon av laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv i en rekke celletyper, inkludert transformerte T-cellelinjer, linjer fra monocytter/makrofager og primærkulturer av aktiverte perifere blodlymfocytter (PBLer) og monocytter/makrofager. Den konsentrasjon av virkestoff som er nødvendig for å påvirke virusreplikasjon med 50 % (IC_{50} - 50 % av inhibitorisk konsentrasjon) varierte i henhold til virus og type vertscelle.

IC_{50} for dolutegravir mot forskjellige laboratoriestammer ved bruk av PBMC, var 0,5 nM, og ved bruk av MT-4-celler var det i området 0,7-2 nM. Tilsvarende IC_{50} -verdier ble observert for kliniske isolater uten noen stor forskjell mellom subtyper. For et utvalg av 24 hiv-1-isolater av klasse A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var gjennomsnittlig IC_{50} -verdi 0,2 nM (variasjonsbredde: 0,02-2,14). Gjennomsnittlig IC_{50} for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (variasjonsbredde: 0,09-0,61).

Gjennomsnittlig IC_{50} for abakavir mot laboratoriestammer av hiv-1IIIB og hiv-1HXB2 var i området 1,4 til 5,8 μ M. Median eller gjennomsnittlig IC_{50} -verdi for lamivudin mot laboratoriestammer av hiv-1 var i området 0,007 til 2,3 μ M. Gjennomsnittlig IC_{50} mot laboratoriestammer av hiv-2 (LAV2 og EHO) var i området 1,57 til 7,5 μ M for abakavir og fra 0,16 til 0,51 μ M for lamivudin.

IC_{50} -verdiene for abakavir mot hiv-1 Gruppe M-subtyper (A-G) var i området 0,002 til 1,179 μ M, mot Gruppe O fra 0,022 til 1,21 μ M, og mot hiv-2-isolater fra 0,024 til 0,49 μ M. For lamivudin var IC_{50} -verdien mot hiv-1-subtyper (A-G) i området fra 0,001 til 0,170 μ M, mot Gruppe O fra 0,030 til 0,160 μ M og mot hiv-2-isolater fra 0,002 til 0,120 μ M i perifere mononukleære blodceller..

Hiv-1-isolater (CRF01_AE, n=12, CRF02_AG, n=12, og subtype C eller CRF_AC, n=13) fra 37 ubehandlede pasienter i Afrika og Asia var følsomme for abakavir (IC_{50} FC < 2,5), og lamivudin (IC_{50} FC < 3,0) unntatt for to CRF02_AG-isolater med FC på 2,9 og 3,4 for abakavir. Gruppe O-isolater fra antiretroviral-naive pasienter testet for lamivudin-aktivitet, var svært følsomme.

Kombinasjon av abakavir og lamivudin har demonstrert antiviral aktivitet i cellekulturer mot non-subtype B-isolater og hiv-2-isolater med ekvivalent antiretroviral aktivitet som for subtype B-isolater..

Antiviral virkning i kombinasjon med andre antivirale legemidler

Ingen antagonistiske effekter *in vitro* ble sett med dolutegravir og andre antiretrovirale legemidler (testede midler: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc, adefovir og raltegravir). Dessuten hadde ribavirin tilsynelatende ingen effekt på dolutegravirs aktivitet.

Den antivirale aktiviteten til abakavir i cellekulturer ble ikke antagonisert når det ble kombinert med de nukleoside reverstranskriptase-hemmerne (NRTI) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalcitabin eller zidovudin, den ikke-nukleoside reverstranskriptase-hemmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehemmeren (PI) amprenavir.

Ingen antagonistisk effekt *in vitro* ble sett med lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede midler: abakavir, didanosin, nevirapin, zalcitabin og zidovudin).

Effekt på humant serum

I 100 % humant serum, var den gjennomsnittlige proteinfoldendringen 75-ganger høyere, hvilket fører til en proteinjustert IC₉₀ på 0,064 µg/ml. Studier av plasmaproteinbinding *in vitro* indikerer at abakavir bindes bare i lav til moderat grad (~49 %) til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Lamivudin har lineær farmakokinetikk over det terapeutiske doseområdet og har lav grad av plasmaproteinbinding (under 36 %).

Resistens

Resistens in vitro: (dolutegravir)

Seriepassasje ble brukt for å undersøke utviklingen av resistens *in vitro*. Ved bruk av laboratoriestammen hivIII gjennom en passasje på 112 dager, oppsto de selekterte mutasjonene sakte, med substitusjoner i posisjonene S153Y og F. Disse mutasjonene ble ikke selektert hos pasienter som ble behandlet med dolutegravir i de kliniske studiene. Ved bruk av NL432-stammen ble mutasjonene E92Q (FC 3) og G193E (også FC 3) selektert. Disse mutasjonene har blitt selektert hos pasienter som allerede hadde resistens mot raltegravir og som så ble behandlet med dolutegravir (listet som sekundære mutasjoner for dolutegravir).

I videre seleksjonsforsøk ved bruk av kliniske isolater av subtype B, ble mutasjonen R263K sett i alle 5 isolatene (etter 20 uker og senere). For isolater av subtype C (n=2) og A/G (n=2) ble integrasesubstitusjon R263K selektert i det ene isolatet og G118R i to isolater. R263K ble rapportert hos to ART-erfarne menINI-naive enkeltpasienter med subtype B og C i det kliniske programmet, men uten effekter på følsomhet for dolutegravir *in vitro*. G118R senker følsomheten for dolutegravir i seterrettede mutanter (FC 10), men ble ikke funnet hos pasienter som fikk dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutasjoner for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke *in vitro*-følsomheten for dolutegravir som enkeltmutasjoner. Når mutasjoner listet som sekundære integrasehemmer-assosierte mutasjoner (for raltegravir/elvitegravir) blir lagt til disse primære mutasjonene i forsøk med seterrettede mutanter, er dolutegravir-følsomheten fremdeles nesten som for villtype, unntatt ved Q148-mutasjon. For Q148-muterte virus ble økende FC for dolutegravir sett ettersom antall sekundære mutasjoner økte. Effekten av Q148-mutasjonene (H/R/K) var også i samsvar med passasjeeksperimenter med seterrettede mutanter *in vitro*. I en seriepassasje med NL432-stammen, startet med seterrettede mutanter inneholdende N155H eller E92Q, ble det ikke sett noen videre seleksjon for resistens (FC uforandret rundt 1). Ved start med mutanter inneholdende mutasjonen Q148H (FC 1), ble det derimot sett en rekke raltegravir-relaterte sekundære mutasjoner fulgt av en økning i FC til verdier >10.

En klinisk relevant fenotypisk grenseverdi (FC kontra villtype-virus) har ikke blitt fastlagt. Genotypisk resistens var en bedre prediktor for utfallet.

Sju hundre og fem raltegravir-resistente isolater fra raltegravir-behandlede pasienter ble analysert for følsomhet for dolutegravir. Dolutegravir har en <10 FC mot 94 % av de 705 kliniske isolatene.

Resistens in vivo: (dolutegravir)

Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + 2 NRTIer i fase IIb og fase III, ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen eller mot NRTI-klassen (n=876, oppfølging på 48-96 uker).

Hos pasienter med tidligere behandlingssvikt, men som var naive for integraseklassen (SAILING-studien), ble det observert integrasehemmer-substitusjon hos 4/354 pasienter (oppfølging 48 uker) behandlet med dolutegravir, som ble gitt i kombinasjon med et bakgrunnsregime (BR) valgt av utprøver. Av disse fire hadde 2 personer en unik R263K-integrasesubstitusjon, med maksimum FC på 1,93, én person hadde en polymorf V151V/I-integrasesubstitusjon med maksimum FC på 0,92, og én person hadde allerede eksisterende integrasemutasjoner og er antatt å være behandlet med integrasehemmer tidligere eller infisert med integraseresistent virus ved virusmitte. R263K-mutasjonen ble også selektert *in vitro* (se ovenfor).

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

Abakavir-resistente isolater av hiv-1 har blitt selektert *in vitro* og *in vivo* og er assosiert med spesifikke genotypiske endringer i RT-kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V og Y115F). Under *in vitro* abakavir-seleksjon oppstod M184V-mutasjon først og resulterte i ca. 2-ganger høyere IC₅₀, under abakavirs kliniske "cut-off" på 4,5 FC. Kontinuerlig passasje i økende konsentrasjoner av legemiddel resulterte i seleksjon av doble RT-mutanter 65R/184V og 74V/184V eller trippel RT- mutant 74V/115Y/184V. To mutasjoner ga 7-8-ganger endring i følsomhet for abakavir, og kombinasjoner av tre mutasjoner var nødvendige for å gi mer enn 8-ganger endring i følsomhet.

Hiv-1-resistens overfor lamivudin involverer utviklingen av en M184I eller M184V aminosyreendring nær det aktive området av den virale RT. Denne varianten oppstår både *in vitro* og hos hiv-1-infiserte pasienter som er behandlet med lamivudin-holdige antiretrovirale legemidler. M184V-mutanter har svært redusert følsomhet for lamivudin og nedsatt viral replikasjonskapasitet *in vitro*. M184V er forbundet med ca. 2-ganger høyere abakavir-resistens, men gir ikke klinisk resistens mot abakavir.

Isolater som er resistente mot abakavir, kan også ha redusert følsomhet for lamivudin. Kombinasjon av abakavir/lamivudin har vist redusert følsomhet hos virus med substitusjonene K65R med eller uten M184V/I-substitusjon, og hos virus med L74V- pluss M184V/I-substitusjon.

Kryssresistens mellom dolutegravir eller abakavir eller lamivudin og antiretrovirale legemidler fra andre klasser, f.eks. PI eller NNRTI, er usannsynlig.

Effekter på elektrokardiogram

Ingen relevante effekter ble sett på QTc-intervallet ved doser av dolutegravir som var ca. 3-ganger høyere enn klinisk dose. Tilsvarende studier er ikke utført med verken abakavir eller lamivudin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Triumeq hos hiv-infiserte, behandlingsnaive personer er basert på analyser av data fra flere studier. Analysene inkluderer to randomiserte, internasjonale, dobbelt-blinde studier med aktiv kontroll SINGLE (ING114467) og SPRING-2 (ING113086), den internasjonale, åpne studien med aktiv kontroll FLAMINGO (ING114915), og den randomiserte, åpne studien med aktiv kontroll, som er en multisenterstudie med non-inferiority, ARIA (ING117172).

STRIIVING studien (201147), var en randomisert, åpen, aktiv kontroll, multisenter, non-inferiority bytte-studie hos virologisk suppresserte pasienter uten dokumentert historikk av resistens mot noen klasse.

I SINGLE ble 833 pasienter behandlet med én dose dolutegravir 50 mg én gang daglig pluss en fastdosekombinasjon med abakavir-lamivudin (DTG + ABC/3TC) eller en fastdosekombinasjon med efavirenz-tenofovir-emitricitabin (EFV/TDF/FTC). Ved baseline var median pasientalder 35 år, 16 % var kvinner, 32 % ikke-hvite, 7 % hadde samtidig infeksjon med hepatitt C og 4 % var CDC-klasse C, og disse karakteristikene var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene. Resultat ved uke 48 (inkludert resultater for viktige kovariater ved baseline) er vist i tabell 3.

Tabell 3: Virologisk utfall av randomisert behandling i SINGLE ved Uke 48 (Snapshot-algoritme)

	48 uker	
	DTG 50 mg + ABC/3TC én gang daglig N=414	EFV/TDF/FTC én gang daglig N=419
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	88 %	81 %
Behandlingsforskjell*	7,4 % (95 % KI: 2,5 %, 12,3 %)	
Ikke virologisk respons†	5 %	6 %
Ingen virologiske data ved Uke 48-vinduet	7 %	13 %
Årsaker		
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	2 %	10 %
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel av andre årsaker§	5 %	3 %
Mangler data i vinduet, men deltok i studien	0	<1 %
hiv-1-RNA <50 kopier/ml etter baseline kovariater		
Virusmengde i plasma ved baseline (kopier/ml)	n / N (%)	n / N (%)
□ 100 000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
>100 000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
Baseline CD4+ (celler/mm³)		
<200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 til <350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
□ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Kjønn		
Menn	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Kvinner	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Rase		
Hvit Afrikansk-amerikansk/Afrikansk herkomst/Annet	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Alder (år)		
<50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
□ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)
<p>* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer. † Omfatter personer som trakk seg før Uke 48 pga. manglende effekt og personer som hadde □ 50 kopier i Uke 48-vinduet. ‡ Omfatter personer som avbrøt på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra Dag 1 t.o.m. Uke 48 dersom dette resulterte i ingen virologiske data på behandling i løpet av analysevinduet. § Omfatter årsaker som trukket samtykke, ikke møtt til oppfølging, endret bosted, protokoll-avvik. Merknader: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg i form av Kivexa/Epzicom fast dosekombinasjon (FDK) EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabin 200 mg i form av Atripla FDK</p>		

I den primære 48-ukers-analysen, var andelen pasienter med virologisk suppresjon i gruppen på dolutegravir + ABC/3TC, høyere enn i EFV/TDF/FTC-gruppen, $p=0,003$, og samme behandlingsforskjell ble observert hos personer uavhengig av hiv RNA-nivå ved baseline ($<$ eller $>$ 100 000 kopier/ml). Median tid til viral suppresjon var kortere med ABC/3TC + DTG (28 mot 84 dager, $p<0,0001$). Justert gjennomsnittlig endring i antall CD4+ T-celler fra baseline var henholdsvis 267 celler mot 208 celler/mm³ ($p<0,001$). Både analyser for tid til viral suppresjon og endring fra baseline var forhåndsspesifisert og justert for multiplisitet. Ved Uke 96 var responsen henholdsvis 80 % mot 72 %. Forskjellen i endepunkt forble statistisk signifikant ($p=0,006$). Den statistisk høyere responsen på DTG+ABC/3TC skyldes at flere trakk seg på grunn av bivirkninger i EFV/TDF/FTC-gruppen, uavhengig av virusmengdestartifiseringen. Total behandlingsforskjell ved Uke 96 gjelder pasienter med høy og lav virusmengde ved baseline. Ved uke 144 i den åpne delen av SINGLE var virologisk suppresjon opprettholdt, DTG + ABC/3TC-armen (71 %) var bedre (superior) enn EFV/TDF/FTC-armen (63 %), behandlingsforskjell var 8,3 % (2,0, 14,6).

I SPRING-2 ble 822 voksne behandlet med enten dolutegravir 50 mg én gang daglig eller raltegravir 400 mg to ganger daglig (blindet), begge ble gitt sammen med fastdosekombinasjon ABC/3TC (ca. 40 %) eller TDF/FTC (ca. 60 %). Demografi data ved baseline og resultater er vist i Tabell 4. Dolutegravir var ikke bedre enn raltegravir, inkludert i delgruppen med pasienter med abakavir/lamivudin bakgrunnbehandlingsregime. Tabell 4: Demografi og virologiske utfall av randomisert behandling i SPRING-2 (snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg én gang daglig + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg to ganger daglig + 2 NRTI N=411
Demografi		
Median alder (år)	37	35
Kvinner	15 %	14 %
Ikke-hvite	16 %	14 %
Hepatitt B og/eller C	13 %	11 %
CDC-klasse C	2 %	2 %
Grunnbehandling med ABC/3TC	14 %	40 %
Effektresultater uke 48		
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	88 %	85 %
Behandlingsforskjell*	2,5 % (95 % KI: -2,2 %, 7,1 %)	
Ikke virologisk respons†	5 %	8 %
Ingen virologiske data ved Uke 48-vinduet	7 %	7 %
Årsaker		
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	2 %	1 %
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel av andre årsaker§	5 %	6 %
hiv-1-RNA <50 kopier/ml for de på ABC/3TC	86 %	87 %
Effektresultater Uke 96		
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	81 %	76 %
Behandlingsforskjell*	4,5 % (95 % KI: -1,1 %, 10,0 %)	
hiv-1-RNA <50 kopier/ml for de på ABC/3TC	74 %	76 %
* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer.		
† Inkluderer personer som trakk seg før Uke 48 pga. manglende effekt, samt personer som hadde ≤ 50 kopier i Uke 48-vinduet.		
‡ Inkluderer personer som ble tatt ut på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra Dag 1 t.o.m. Uke 48 analysevindu dersom dette resulterte i manglende virologiske data på behandling under analysevinduet.		
§ Omfatter årsaker som protokoll-avvik, ikke møtt til oppfølging og trukket samtykke.		
Merknader: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

I FLAMINGO ble 485 pasienter behandlet med dolutegravir 50 mg en gang daglig eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg en gang daglig, begge administrert sammen med enten ABC/3TC (ca. 33 %) eller TDF/FTC (ca. 67 %). All behandling var åpen. De viktigste demografi dataene og resultatene er vist i Tabell 5.

Tabell 5: Demografi og virologisk utfall ved uke 48 av randomisert behandling i FLAMINGO (snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg én gang daglig + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg én gang daglig +2 NRTI N=242
Demografi		
Median alder (år)	34	34
Kvinner	13 %	17 %
Ikke-hvite	28 %	27 %
Hepatitt B og/eller C	11 %	8 %
CDC-klasse C	4 %	2 %
Grunnbehandling med ABC/3TC	33 %	33 %
Effektresultater uke 48		
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	90 %	83 %
Behandlingsforskjell*	7,1 % (95 % KI: 0,9 %, 13,2 %)	
Ikke virologisk respons†	6 %	7 %
Ingen virologiske data ved Uke 48-vinduet	4 %	10 %
<u>Årsaker</u>		
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel på grunn av bivirkning eller død‡	1 %	4 %
Tatt ut av studien/seponert studielegemiddel av andre årsaker§	2 %	5 %
Mangler data under vinduet, men deltok i studien	<1 %	2 %
hiv-1-RNA <50 kopier/ml for de på ABC/3TC	90 %	85 %
Median tid til virussuppresjon	28 dager	85 dager
* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer, p=0,025.		
† Inkluderer personer som trakk seg før Uke 48 pga. manglende effekt, samt personer som hadde \square 50 kopier i Uke 48-vinduet.		
‡ Inkluderer personer som ble tatt ut på grunn av bivirkning eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra Dag 1 t.o.m. Uke 48 analysevinduet dersom dette resulterte i manglende virologiske data på behandling under analysevinduet.		
§ Omfatter årsaker som trukket samtykke, ikke møtt til oppfølging, protokoll-avvik.		
** p<0,001.		
Merknader: DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

Ved uke 96, var virologisk suppresjon i dolutegravirgruppen (80 %) bedre enn i DRV/r-gruppen (68 %), (justert behandlingsforskjell [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % KI: [4,7, 20,2]). Responsraten ved 96 uker var 82 % for DTG+ABC/3TC og 75 % for DRV/r+ABC/3TC.

I ARIA (ING117172), som er en randomisert, åpen, aktiv kontroll, multisenter, parallel gruppe, non-inferiority studie, ble 499 hiv-1 infiserte ART naïve voksne kvinner randomisert 1:1, til å få enten; DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg; eller atazanavir 300 mg pluss ritonavir 100 mg pluss tenofovir disproxil /emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), alle ble gitt en gang daglig.

Tabell 6: Virologiske resultater og demografi ved uke 48 ved randomisert behandling av ARIA (snapshot algoritme)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demografi		
Median alder (år)	37	37
Kvinner	100 %	100 %
Ikke-hvite	54 %	57 %
Hepatitt B og/eller C	6 %	9 %
CDC klasse C	4 %	4%
Uke 48 effekt resultater		
hiv-1 RNA <50 kopier/ml	82 %	71 %
Behandlings- forskjell	10,5 (3,1 % to 17,8 %) [p=0,005].	
Virologisk svikt	6 %	14 %
<u>Årsak</u>		
Data i vindu ikke under 50 c/ml terskel	2 %	6 %
Seponert pga ikke effekt	2 %	<1 %
Seponert av andre årsaker når de ikke var under terskelen	3 %	7 %
Ingen virologiske data	12 %	15 %
Seponert pga bivirkninger eller død	4 %	7 %
Seponert av andre årsaker	6 %	6 %
Manglende data under vinduet, men deltok i studien	2 %	2 %
hiv-1 – humant immunsviktvirus type 1 DTG/ABC/3TC FDC – abakavir/dolutegravir/lamivudin i fast - dosekombinasjon ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanavir pluss ritonavir pluss tenofovir disproxil/emtricitabine i fast- dose kombinasjon		

STRIIVING (201147) er en 48-ukers, randomisert, åpen, aktiv kontrollert, multisenter non-inferiority studie med pasienter uten tidligere behandlingssvikt, og uten noen dokumentert resistens mot noen klasse. Virologisk suppresserte (hiv-1 RNA <50 c/ml) pasienter ble tilfeldig fordelt (1:1) til enten å fortsette sin daværende behandling med ART (2 NRTIs pluss enten en PI, NNRTI, eller INI), eller bytte til ABC/DTG/3TC FDC en gang daglig (tidlig bytte). Samtidig infeksjon med hepatitt B var en av de viktigste eksklusjonskriteriene. Pasientene var hovedsakelig hvite (66 %) eller fargede (28 %), menn (87 %). Viktigste hoved- smittekilde var homoseksuell (73 %) eller heteroseksuell (29 %) kontakt. Andelen med positiv HCV serologi var 7 %. Median tid fra første start av ART var ca. 4,5 år.

Tabell 7: Resultat av randomisert behandling i STRIIVING (snapshot algoritme)

Resultat (plasma hiv-1 RNA <50 c/ml ved uke 24 og uke 48 – Snapshot Analyse (ITT-E populasjon))				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Nåværende ART N=278 n (%)	Tidlig bytte ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Sent bytte ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Effekt tidspunkt	Dag 1 til U 24	Dag 1 til U 24	Dag 1 til U48	U24 til U48
Virologisk suksess	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologisk svikt	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Årsaker</u>				
Data i vindu ikke under terskelen	1 %	1 %	<1 %	1 %
Ingen virologiske data	14 %	10 %	17 %	7 %
Seponert pga bivirkninger eller død	4 %	0 %	4 %	2 %
Seponert av andre årsaker	9 %	10 %	12 %	3 %
Manglende data under vinduet, men deltok i studien	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abakavir/dolutegravir/lamivudine fast-dose kombinasjon; ART = antiretroviral terapi; hiv-1 = humant immunsviktvirus type 1; ITT-E = intent-to-treat				

Virologisk suppresjon (hiv-1 RNA <50 kopier/ml) i ABC/DTG/3TC FDC gruppen (85 %) var statistisk non-inferior til den nåværende ART gruppen (88%) ved uke 24. Den justerte differensen i proporsjon og 95 % CI [ABC/DTG/3TC vs nåværende ART] var 3.4%; 95% CI: [-9,1, 2,4]. Etter 24 uker var alle de gjenværende pasientene byttet til ABC/DTG/3TC FDC (sent bytte). Tilsvarende nivå av virologisk suppresjon ble opprettholdt i både tidlig og sent byttegruppene ved 48 uker.

De novo resistens hos pasienter med behandlingssvikt i SINGLE, SPRING-2 og FLAMINGO

De novo resistens mot integrase-klassen eller NRTI-klassen ble ikke påvist hos noen av pasientene som ble behandlet med dolutegravir + abakavir/lamivudin i de tre nevnte studiene.

For komparatorene ble typisk resistens påvist ved bruk av TDF/FTC/EFV (SINGLE; seks med NNRTI-relatert resistens og én med alvorlig NRTI-resistens) og ved bruk av 2 NRTier + raltegravir (SPRING-2; fire med alvorlig NRTI-resistens og én med raltegravir-resistens), mens ingen *de novo* resistens ble påvist hos pasienter behandlet med 2 NRTier + DRV/RTV (FLAMINGO).

Pediatrisk populasjon

I en 48-ukers, åpen multisenterstudie (fase I/II) (P1093/ING112578) ble de farmakokinetiske parameterne, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av dolutegravir evaluert i kombinasjonsbehandling av hiv-1-infiserte spedbarn, barn og ungdommer.

Ved uke 24 oppnådde 16 av 23 (69 %) ungdommer (12 til 17 år) behandlet med dolutegravir én gang daglig (35 mg n=4, 50 mg n=19) pluss OBR, en virusmengde på <50 kopier/ml.

Tjue av 23 barn og ungdommer (87 %) hadde en reduksjon fra baseline i hiv-1-RNA på $> 1_{\log_{10}}$ kopier/ml, eller hiv-1-RNA < 400 kopier/ml ved uke 24. Fire personer hadde virologisk svikt, men ingen av dem hadde INI-resistens på tidspunktet ved virologisk svikt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er vist at Triumeq-tabletten er bioekvivalent med separat administrasjon av tabletten med kun dolutegravir sammen med tabletten med fast dosekombinasjon abakavir/lamivudin (ABC/3TC FDC). Dette ble vist i en toveis crossover-studie av bioekvivalens med enkelt-doser av Triumeq (fastende)

mot 1 tablett med 50 mg dolutegravir, pluss 1 tablett med 600 mg abakavir/300 mg lamivudin (fastende) hos friske personer (n=66). Effekten av Triumeq tablett tatt sammen med et fettrikt måltid ble undersøkt i en undergruppe av personer i denne studien (n=12). Plasma C_{max} og AUC av dolutegravir etter administrering av Triumeq med et fettrikt måltid var henholdsvis 37 % og 48 % høyere enn etter administrering av Triumeq i fastende tilstand. Dette anses ikke som klinisk signifikant (se Absorpsjon). Effekten av mat på plasmaeksponeringen for abakavir og lamivudin etter administrering av Triumeq med et fettrikt måltid var svært lik de effekter som tidligere er observert med ABC/3TC FDK sammen med mat. Disse resultatene indikerer at Triumeq kan tas med eller uten mat.

De farmakokinetiske egenskapene til dolutegravir, lamivudin og abakavir er beskrevet nedenfor.

Absorpsjon

Dolutegravir, abakavir og lamivudin blir absorbert raskt etter oral administrering. Den absolutte biotilgjengeligheten til dolutegravir er ikke fastslått. Den absolutte biotilgjengeligheten til peroral abakavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis ca. 83 % og 80-85 %. Gjennomsnittlig tid til maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) er ca. 2 til 3 timer (etter administrert tablettformulering), 1,5 timer og 1,0 time for henholdsvis dolutegravir, abakavir og lamivudin.

Eksponeeringen for dolutegravir var vanligvis omtrent den samme hos friske personer og hiv-1-infiserte personer. Hos hiv-1-infiserte voksne personer som fikk dolutegravir 50 mg én gang daglig, var farmakokinetiske parametre ved steady-state (geometrisk gjennomsnitt [% CV]) basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser; $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g.t/ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g/ml}$ og $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g/ml}$. Etter en enkeltdose abakavir på 600 mg er gjennomsnittlig (CV) C_{max} 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{0-24} 11,95 $\mu\text{g.t/ml}$ (21 %). Etter gjentatt peroral administrering av lamivudin 300 mg én gang daglig i sju dager, er gjennomsnittlig (CV) steady-state C_{max} 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{24} er 8,87 $\mu\text{g.t/ml}$ (21 %).

Plasma C_{max} og AUC for dolutegravir etter administrering av Triumeq med et fettrikt måltid var henholdsvis 37 % og 48 % høyere enn etter administrering av Triumeq i fastende tilstand. For abakavir var det en endring i C_{max} på 23 % mens AUC var uendret. Eksponeeringen for lamivudin var omtrent den samme med og uten mat. Disse resultatene indikerer at Triumeq kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for dolutegravir (etter oral administrering av en suspensjonsformulering, V_d/F) er estimert til å være 12,5 liter. Studier av intravenøst administrert abakavir og lamivudin viste at gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum er henholdsvis 0,8 og 1,3 l/kg.

På bakgrunn av *in vitro*-data er dolutegravir sterkt bundet (>99 %) til humane plasmaproteiner. Bindingen av dolutegravir til plasmaproteiner er uavhengig av dolutegravir-konsentrasjonen. Forholdet mellom den samlede konsentrasjonen av legemiddelrelatert radioaktivitet i fullblod og plasma lå i gjennomsnitt fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal binding av radioaktivitet til blodcellekomponenter. Den frie fraksjonen av dolutegravir i plasma øker ved lavt nivå av serumalbumin (<35 g/l), som ses hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon. Studier av plasmaproteinbinding *in vitro* indikerer at abakavir bindes bare i lav til moderat grad (~49 %) til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Lamivudin har lineær farmakokinetikk over det terapeutiske doseområdet og har begrenset plasmaproteinbinding *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abakavir og lamivudin finnes i cerebrospinalvæske (CSF).

Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir pluss abakavir/lamivudin, var gjennomsnittlig dolutegravir-konsentrasjon i CSF 18 ng/ml (sammenlignbar med fri fraksjon i plasma, og over IC_{50}). Studier med abakavir viser et forhold mellom AUC for CSF og plasma på 30 til 44 %.

De observerte verdier for maksimalkonsentrasjon er 9-ganger høyere enn IC₅₀ for abakavir på 0,08 µg/ml, eller 0,26 µM når abakavir blir gitt i en dose på 600 mg to ganger daglig. Gjennomsnittlig forhold for lamivudin-konsentrasjonen i CSF og serum 2-4 timer etter peroral administrering, var omtrent 12 %. Den reelle grad av lamivudins distribusjon til CNS og den eventuelle betydning for klinisk effekt er ikke kjent.

Dolutegravir forekommer i kvinners og menns genitalkanal. AUC for cervikovaginal væske, cervikalt vev og vaginalt vev var 6-10 % av tilsvarende verdier for plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 % og i rektalt vev 17 % av tilsvarende verdier for plasma ved steady state.

Biotransformasjon

Dolutegravir metaboliseres primært via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent (9,7 % av den totale dosen som ble administrert i en human massebalansestudie). Dolutegravir er den dominerende sirkulerende komponenten i plasma, og renal utskillelse av uomdannet aktiv substans er lav (< 1 % av dosen). Femtite prosent av total oral dose utskilles uforandret i fæces. Det er ukjent om alt eller deler av dette er uabsorbert virkestoff eller galleutskillelse av det glukuroniderte konjugatet, som kan nedbrytes ytterligere og danne modersubstansen i tarmlumen. Trettito prosent av den totale orale dosen utskilles i urinen, enten som glukuronid av dolutegravir (18,9 % av total dose), N-dealkylert metabolitt (3,6 % av total dose) og en metabolitt dannet ved oksidasjon av benzyrisk karbon (3,0 % av total dose).

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren, og ca. 2 % av administrert dose utskilles via nyrene, som uendret forbindelse. De viktigste metabolismeveiene hos menneske er via alkoholdehydrogenase og ved glukuronidering, med dannelse av 5'-karboksylsyre og 5'-glukuronidet, som utgjør ca. 66 % av administrert dose. Disse metabolittene utskilles i urinen.

Metabolisme er en mindre viktig eliminasjonsvei for lamivudin. Lamivudin utskilles hovedsakelig i uforandret form via nyrene. Sannsynligheten for metaboliske interaksjoner med lamivudin er liten på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5–10 %).

Legemiddelinteraksjoner

In vitro viste dolutegravir ingen direkte eller svak hemming (IC₅₀>50 mikroM) av cytokrom P₄₅₀-enzymene (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eller UGT2B7, eller transportørene Pgp, BCRP, BSEP, organisk aniontransportørpolypeptid 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) eller MRP4. *In vitro* induserte dolutegravir ikke CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Basert på disse dataene er det ikke forventet at dolutegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for sentrale enzymer eller transportører (se pkt. 4.5).

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

In vitro hemmet eller induserte ikke abakavir CYP-enzymene (som CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og viste ingen eller svak hemming av OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP og P-gp eller MATE2-K. Abakavir er derfor ikke forventet å påvirke plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportørene.

Abakavir ble ikke signifikant metabolisert av CYP-enzymene. *In vitro* var abakavir ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4, og derfor er det ikke forventet at legemidler som modulerer disse transportørene påvirker plasmakonsentrasjoner av abakavir.

In vitro hemmet eller induserte ikke lamivudin CYP-enzymene (som CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og viste ingen eller svak hemming av OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eller MATE2-K. Lamivudin er derfor ikke forventet å påvirke plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportørene.

Lamivudin ble ikke signifikant metabolisert av CYP-enzymet.

Eliminasjon

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den tilsynelatende orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/time hos hiv-infiserte pasienter basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Gjennomsnittlig halveringstid for abakavir er ca. 1,5 timer. Geometrisk gjennomsnitt av terminal halveringstid for den intracellulære aktive forbindelsen karbovirtrifosfat (TP) ved steady-state er 20,6 timer. Etter gjentatt oral dosering av abakavir 300 mg to ganger daglig er det ingen signifikant akkumulering av abakavir. Eliminering av abakavir skjer via hepatisk metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter, hovedsakelig i urinen. Metabolittene og uomdannet abakavir i urinen utgjør ca. 83 % av inntatt dose abakavir. Resten elimineres i fæces.

Den observerte elimineringshalveringstid for lamivudin er 5 til 7 timer. For pasienter som får lamivudin 300 mg én gang daglig, er den terminale intracellulære halveringstid for lamivudin-TP 16 til 19 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/kg, hovedsakelig ved renal clearance (> 70 %) via det organiske kationtransportsystemet. Studier av pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminering av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Dosereduksjon er nødvendig for pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en randomisert dosebestemmende studie viste hiv-1-infiserte personer behandlet med kun dolutegravir (ING111521) rask og doseavhengig antiviral aktivitet, med gjennomsnittlig nedgang i hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ på dag 11 for 50 mg-dosen. Den antivirale responsen holdt seg i 3-4 dager etter siste dose i gruppen som fikk 50 mg.

Intracellulær farmakokinetikk

Den geometriske gjennomsnittlige intracellulære halveringstiden for terminalt karbovir-TP ved steady-state var 20,6 timer, mens den geometriske gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for abakavir var 2,6 timer. Den terminale intracellulære halveringstiden til lamivudin-TP ble forlenget til 16-19 timer, sammenlignet med plasmahalveringstiden til lamivudin på 5-7 timer, noe som støtter administrering av ABC og 3TC én gang daglig.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data foreligger for dolutegravir, abakavir og lamivudin administrert hver for seg.

Dolutegravir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i lever. En enkeltdose på 50 mg dolutegravir ble gitt til 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og til 8 friske frivillige kontrollpersoner. Selv om den totale dolutegravir-konsentrasjonen i plasma var omtrent den samme, ble det sett 1,5 til 2-ganger høyere eksponering for ubundet dolutegravir hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon enn hos friske frivillige. Ingen dosejustering er ansett nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til dolutegravir har ikke blitt undersøkt.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever. Farmakokinetikken til abakavir er undersøkt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 5-6) som fikk en enkeltdose på 600 mg. Resultatene viste at AUC for abakavir ble gjennomsnittlig 1,89-ganger høyere [1,32; 2,70], mens elimineringshalveringstiden ble gjennomsnittlig 1,58 ganger høyere [1,22; 2,04]. På grunn av den betydelige variasjonen i eksponeringen for abakavir kan ingen anbefalinger gis for dosereduksjon hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Data som er oppnådd for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, viser at farmakokinetikken til lamivudin ikke blir signifikant påvirket av nedsatt leverfunksjon.

På bakgrunn av data oppnådd for abakavir, anbefales Triumeq ikke brukt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data for foreligger for dolutegravir, lamivudin og abakavir administrert hver for seg.

Renal clearance av uendret virkestoff er en mindre viktig elimineringsvei for dolutegravir. Det er utført en farmakokinetikkstudie med dolutegravir til personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr <30 ml/min). Det ble ikke observert noen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr <30 ml/min) og matchede, friske personer. Dolutegravir er ikke undersøkt hos dialysepasienter, men forskjellig eksponering er ikke forventet.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren, og ca. 2 % av abakavir-dosen utskilles uendret i urinen. Farmakokinetikken til abakavir hos pasienter med terminal nyresykdom er omtrent den samme som hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Studier av lamivudin viser at plasmakonsentrasjonen (AUC) er høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance.

På bakgrunn av dataene for lamivudin er Triumeq ikke anbefalt brukt hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Eldre

En populasjonsanalyse av farmakokinetikken til dolutegravir på bakgrunn av data fra hiv-1-infiserte voksne, viste at det ikke er sett noen klinisk relevant effekt av alder på eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetiske data for dolutegravir, abakavir og lamivudin hos personer > 65 år er begrenset.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til dolutegravir hos 10 hiv-1-infiserte ungdommer (12 til 17 år) som hadde fått antiretroviral behandling, viste at dolutegravir 50 mg én gang daglig resulterte i en eksponering for dolutegravir som var sammenlignbar med det som er observert hos voksne som fikk dolutegravir 50 mg én gang daglig.

Det er begrensede data tilgjengelig for ungdom som får en daglig dose på 600 mg abakavir og 300 mg lamivudin. Farmakokinetiske parametre er sammenlignbare med det som er rapportert hos voksne.

Polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer

Det finnes ingen evidens for at vanlig polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer fører til en endring av farmakokinetikken til dolutegravir som er av klinisk betydning. I en metaanalyse av farmakogenomiske prøver samlet inn i kliniske studier med friske frivillige, hadde personer med UGT1A1 (n=7) genotyper med dårlig dolutegravir-metabolisme 32 % lavere clearance av dolutegravir og 46 % høyere AUC enn personer med genotyper assosiert med normal metabolisme via UGT1A1 (n=41).

Kjønn

En populasjonsanalyse av samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier med voksne viste ingen klinisk relevant effekt av kjønn på eksponeringen for dolutegravir. Det finnes ingen evidens for at dosejustering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er nødvendig på bakgrunn av effekter av kjønn på farmakokinetiske parametre.

Rase

En populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier viste ingen klinisk relevant effekt av rase i forhold til eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken til

dolutegravir etter en enkeltdose administrert oralt til japanske personer synes å tilsvare observerte parametre hos vestlige (amerikanske) personer. Det finnes ingen evidens for at dosejustering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin er nødvendig på bakgrunn av effekter av rase på farmakokinetiske parametre.

Samtidig infeksjon med hepatitt B eller C

En farmakokinetikk populasjonsanalyse indikerte at samtidig infeksjon med hepatitt C-virus ikke har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Det er begrensede data for personer med samtidig infeksjon med hepatitt B (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen tilgjengelige data på effektene av kombinasjonen av dolutegravir, abakavir og lamivudin hos dyr, med unntak av en negativ *in vivo* mikronukleustest på rotter som testet effektene av kombinasjonen abakavir og lamivudin.

Mutagenitet og karsinogenitet

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester med bakterier og dyrkede pattedyrceller, og i en *in vivo* mikronukleustest med gnagere.

Verken abakavir eller lamivudin var mutagent i bakterietester, men i likhet med andre nukleosid-analoger hemmes cellulær DNA-replikasjon i *in vitro* tester på pattedyr, slik som muselymfom-testen. Resultatene fra en *in vivo* mikronukleustest på rotter, med abakavir og lamivudin i kombinasjon, var negative.

Lamivudin har ikke vist gentoksisk potensiale i *in vivo*-studier. Ved høye konsentrasjoner har abakavir et svakt potensiale til å forårsake kromosomskader både *in vitro* og *in vivo*.

Det karsinogene potensialet av kombinasjonen dolutegravir, abakavir og lamivudin har ikke blitt testet. Dolutegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier på mus og rotte. Langtids karsinogenitetsstudier med oralt lamivudin viste ikke karsinogent potensiale. Karsinogenitetsstudier med oralt administrert abakavir hos mus og rotter viste en økning i forekomsten av maligne og ikke- maligne tumorer. Maligne tumorer oppstod i forhudskjertelen hos hanner og klitoriskjertelen hos hunner hos begge arter, og i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter og i leveren, urinblæren, lymfeknuter og underhuden hos hunnrotter.

Majoriteten av disse tumorene oppstod ved den høyeste dosen abakavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Unntaket var tumor i forhudskjertelen som oppstod ved doser på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponeringen ved dosenivå som ikke ga effekt hos mus og rotter, var ekvivalent med 3 og 7 ganger den humane systemiske eksponeringen under behandling. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent, men disse dataene tyder på at en karsinogen risiko for mennesker oppveies av den potensielle kliniske nytten.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser med dolutegravir har blitt undersøkt i en toksisitetsstudie med rotter med gjentatt oral dosering (opptil 26 uker) og hos aper (opptil 38 uker). Den primære effekten av dolutegravir var gastrointestinal intoleranse og irritasjon hos rotter og aper ved doser som, basert på AUC, ga systemisk eksponering på henholdsvis ca. 38 og 1,5 ganger den humane kliniske eksponering ved doser på 50 mg. Fordi gastrointestinal (GI) intoleranse er antatt å være forårsaket av lokal virkning av virkestoffet, er mg/kg eller mg/m² passende metriske mål for å bestemme sikkerheten for denne typen toksisitet. GI intoleranse hos aper forekom ved en dose som var 30 ganger høyere enn tilsvarende mg/kg-dose til mennesker (basert på et menneske som veier 50 kg), og 11 ganger høyere enn tilsvarende mg/m²-dose til mennesker for en total daglig klinisk dose på 50 mg.

I toksikologistudier er det vist at abakavir øker levervekt hos rotter og aper. Den kliniske relevans av disse funnene er ikke kjent. Fra kliniske studier er det ingen evidens for at abakavir er levertoksisk. Hos mennesker er det ikke observert autoinduksjon av metabolismen av abakavir eller induksjon av metabolismen av andre legemidler som metaboliseres i lever.

Det ble observert lett myokard-degenerasjon i hjertet hos mus og rotter etter administrasjon av abakavir i to år. Den systemiske eksponeringen tilsvarte 7 til 21 ganger forventet systemisk eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans av dette funnet er ikke fastslått.

Reproduksjonstoksikologi

I studier av reproduksjonstoksitet hos dyr er det vist at lamivudin og abakavir passerer placentabarrieren.

Oral administrering av dolutegravir til drektige rotter i doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 17 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksitet eller teratogenitet (50 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC).

Oral administrering av dolutegravir til drektige kaniner i doser opptil 1000 mg/kg/dag fra dag 6 til 18 av drektighetsperioden, førte ikke til utviklingstoksitet eller teratogenitet (0,74 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC). Hos kaniner ble det sett toksisk effekt på moryret (nedsatt matinntak, lite/ingen fæces/urin, nedsatt økning i kroppsvekt) ved 1000 mg/kg (0,74 ganger human klinisk eksponering ved doser på 50 mg når det ble administrert i kombinasjon med abakavir og lamivudin, basert på AUC).

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men det var indikasjoner på en økning i tidlig embryonal død hos kaniner ved relativt lave systemiske eksponeringer, som kan sammenliknes med det som ble observert hos mennesker. En liknende effekt ble ikke sett hos rotter, selv ved svært høye systemiske eksponeringer.

Abakavir har vist toksitet på embryo- og fosterutviklingen hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse funnene omfatter redusert fostervekt, føtalt ødem, økt forekomst av skjelettendringer/misdannelser, tidlig uterin død og dødfødsler. På grunn av denne embryoføtale toksisiteten, er det ikke mulig å trekke konklusjoner om abakavirs teratogene potensiale.

En fertilitetsstudie med rotter har vist at dolutegravir, abakavir og lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne Mannitol
(E421) Mikrokrystallinsk
cellulose Povidon K29/32
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat.

Tablettdrasjering
Poly(vinyl)alkohol – delvis hydrolysert
titandioksid
makrogol
talkum
svart jernoksid
rødt jernoksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremidlet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite bokser av HDPE (polyetylen med høy tetthet) med barnesikker kork av polypropylen og en polyetylen-belagt forsegling (induksjonsvarme). Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og en pose tørremiddel.

Flerpakninger som inneholder 90 (3 pakninger på 30) filmdrasjerte tabletter. Hver pakning med 30 filmdrasjerte tabletter inneholder en pose tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. september 2014
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i

EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal påse at alle leger som er forventet å forskrive Triumeq får informasjonspakken til helsepersonell. Pakken inneholder følgende:

- Produkt informasjonen (SmPC)

- ABC HSR opplæringsmaterieil til helsepersonell

Hovedelementer inkludert i opplæringsmateriellet for å øke forståelsen og oppmerksomheten rundt

ABC HSR samt utdypende informasjon i forhold til det som er inkludert i Preparatomtalen (SmPC):

1. Diagnostisering på overfølsomhetsreaksjon av abakavir

Vanlige symptomer assosiert med ABC HSR er feber (~80 %), utslett (~70 %), gastrointestinale symptomer (>50 %) som f.eks. kvalme, abdominale smerter, oppkast og diaré, generell uvelhet, fatigue og hodepine (~50 %) samt andre symptomer (~30 %) som f.eks. respiratoriske, mukøse og muskel-skjelettrelaterte symptomer.

Basert på ovenstående informasjon anbefales pasienter om å kontakte sin lege umiddelbart for å avgjøre om de skal avbryte behandlingen med abakavir hvis:

- tilstedeværelse av hudutslett ELLER
- utvikling av 1 eller flere symptomer fra minst 2 av følgende grupper:
- Feber
- Kortpustethet, sår hals eller hoste
- Kvalme eller oppkast eller diaré eller abdominal smerte
- Ekstrem tretthet eller smerter eller generell uvelhetsfølelse

2. Farmakogenetisk testing

HLA-B*5701 er den eneste, identifiserte farmakogenetiske markøren som konsekvent er assosiert med en klinisk diagnose av en ABC HSR reaksjon. Noen pasienter med en antatt ABC overfølsomhetsreaksjon trenger imidlertid ikke ha HLA-B*5701 allelet.

Før behandling med abakavir initieres, bør legene screene for HLA-B*5701. Status på HLA-B*5701 må alltid dokumenteres og forklares til pasienten før behandlingsstart. En klinisk diagnose av antatt ABC hypersensitivitet skal fortsatt være basis for det kliniske behandlingsgrunnlaget. HLA-B*5701 screening for risikoen for ABC hypersensitivitet bør aldri være en erstatning for hensiktsmessig klinisk overvåking og pasienthåndtering hos individene som får ABC. Hvis ABC hypersensitivitet ikke kan utelukkes basert på klinisk vurdering bør behandling med ABC avbrytes permanent og ikke gjenopptas, uavhengig av resultatene fra HLA-B*5701 screening. Det anbefales også å screene pasienter med ukjent HLA-B*5701 status som tidlegere har tolerert behandling med abakavir, før man gjenopptar behandlingen.

3. Håndtering av ABC HSR reaksjoner

Uavhengig av HLA-B*5701 status, må pasienter som er diagnostisert med en overfølsomhetsreaksjon seponere abakavir umiddelbart. Symptomene kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandling med ABC, men forekommer vanligvis i løpet av de første 6 uker med behandling. Forsinket seponering av abakavir etter utbrudd av overfølsomhetsreaksjon kan resultere i en umiddelbar og livstruende reaksjon. Etter seponering av abakavir, bør symptomene på reaksjonen bli behandlet i henhold til nasjonale retningslinjer. Restart av behandling kan resultere i raskere og mer alvorlig reaksjon som kan være fatal. Restart er derfor kontraindisert.

4. Overfølsomhets case studier

Opplæringsmateriellet inneholder 3 modell case studier for å demonstrere forskjellige kliniske scenarier og håndteringen av disse.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (ENKELT PAKNINGER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder
50 mg dolutegravir (som natrium),
600 mg abakavir (som sulfat),
300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.

ADVARSEL

Ta kontakt med legen din UMIDDELBART dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

Trykk her (med pasientkortet hengende på)

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremidlet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

triumeq

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BARE FLERPAKNINGER – MED ”BLUE BOX”)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder
50 mg dolutegravir (som natrium),
600 mg abakavir (som sulfat),
300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din UMIDDELBART dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremidlet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

triumeq

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOM EMBALLASJE

MELLOMKARTONG (UTEN "BLUE BOX" PAKNINGER – DEL AV FLERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder
50 mg dolutegravir (som natrium),
600 mg abakavir (som sulfat),
300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning som ikke kan selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.
ADVARSEL

Ta kontakt med legen din UMIDDELBART dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

Trykk her [\(med pasientkortet hengende på\)](#)

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremidlet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

triumeq

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder
50 mg dolutegravir (som natrium),
600 mg abakavir (som sulfat),
300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremidlet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

TRIUMEO TABLETTER PASIENTKORT

SIDE 1

VIKTIG - PASIENTKORT
Triumeq (dolutegravir / abakavir / lamivudin) tabletter
Ha alltid dette kortet med deg

Siden Triumeq inneholder abakavir, kan noen pasienter som tar Triumeq utvikle en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon). Denne reaksjonen **kan være livstruende** dersom behandling med Triumeq fortsetter. **KONTAKT LEGEN DIN UMIDDELBART for råd om du bør slutte å ta Triumeq hvis:**

- 1) du får hudutslett ELLER**
- 2) du får ett eller flere symptomer fra minst TO av følgende grupper:**
 - feber
 - kortpustethet, sår hals eller hoste
 - kvalme eller oppkast eller diaré eller magesmerter
 - uttalt tretthet eller smerter eller generell sykdomsfølelse

Hvis du har stoppet med Triumeq på grunn av en slik reaksjon **MÅ DU ALDRI TA** Triumeq, eller andre legemidler som inneholder abakavir igjen, da du **i løpet av timer** kan risikere et livstruende fall i blodtrykk eller død.

(se baksiden av kortet)

SIDE 2

Du bør umiddelbart ta kontakt med legen din dersom du tror du har en overfølsomhetsreaksjon overfor Triumeq. Skriv ned detaljer om legen din nedenfor:

Lege:..... Tlf:.....

Dersom legen din ikke er tilgjengelig må du straks oppsøke annen medisinsk hjelp (for eksempel legevakt, akuttmottak på nærmeste sykehus).

For generell etterspørsel av informasjon om Triumeq, ta kontakt med GlaxoSmithKline AS på tlf.: 22 70 20 00

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter dolutegravir/abakavir/lamivudin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Triumeq er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Triumeq
3. Hvordan du bruker Triumeq
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Triumeq
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Triumeq er og hva det brukes mot

Triumeq er et legemiddel som inneholder tre virkestoff som brukes til behandling av hiv-infeksjon: abakavir, lamivudin og dolutegravir. Abakavir og lamivudin tilhører en gruppe legemidler kalt *nukleosidanalogue reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*. Dolutegravir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler kalt *integrasehemmere (INIs)*.

Triumeq brukes til å behandle **hiv-infeksjon (infeksjon med humant immunsvikt-virus)** hos voksne og barn over 12 år som veier minst 40 kg.

Før du får forskrevet Triumeq vil legen din gjøre en test for å finne ut om du er en bærer av et spesielt gen kalt HLA-B*5701. Triumeq skal ikke brukes av pasienter som vet at de er bærere av HLA-B*5701 genet. Pasienter med dette genet har en høy risiko for å utvikle en alvorlig overfølsomhetsreaksjon (allergi) hvis de bruker Triumeq (se "Overfølsomhetsreaksjoner" i avsnitt 4).

Triumeq kurerer ikke hiv-infeksjonen. Den reduserer antall hiv-virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Det øker også antall CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

Ikke alle pasienter responderer på behandling med Triumeq på samme måte. Legen din vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Triumeq

Bruk ikke Triumeq:

- dersom du er **allergisk (overfølsom)** overfor dolutegravir, abakavir (alle andre legemidler som inneholder abakavir), eller lamivudin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
 - **Les all informasjon om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 nøye.**

- Rådfør deg med legen din dersom dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

VIKTIG – Overfølsomhetsreaksjoner

Triumeq inneholder abakavir og dolutegravir. Begge disse virkestoffene kan forårsake en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en overfølsomhetsreaksjon. Du bør aldri ta abakavir eller produkter som inneholder abakavir hvis du har en overfølsomhetsreaksjon: Det kan bli livstruende.

Les nøye all informasjonen under ”Overfølsomhetsreaksjoner” i avsnitt 4.

I Triumeq pakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Ta kortet ut av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

- Noen personer som tar Triumeq eller annen kombinasjonsbehandling mot hiv-infeksjon har større risiko for å oppleve alvorlige bivirkninger enn andre. Du må være oppmerksom på den ekstra risikoen:
- dersom du har moderat eller alvorlig leversykdom
- hvis du har hatt en **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B infeksjon, ikke stopp å ta Triumeq uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det, siden din hepatitt kan komme tilbake)
- hvis du har nyreproblemer

Hvis noe av dette gjelder deg, snakk med legen din før du bruker Triumeq. Du kan ha behov for ekstra kontroller, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. Se avsnitt 4 for mer informasjon.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir

Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701 genen kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon).

- **Les nøye informasjonen om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Risiko for hjerteinfarkt

Muligheten for at abakavir øker risikoen for et hjerteinfarkt kan ikke utelukkes.

- **Fortell legen din** dersom du har hjerteproblemer, hvis du røyker eller har annen sykdom som kan øke risikoen for hjertesykdom slik som høyt blodtrykk eller diabetes. Ikke stopp å ta Triumeq uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon utvikler andre lidelser, som kan være alvorlige. Disse omfatter:

- symptomer på infeksjoner og betennelse
- leddsmerter, stivhet eller skjelettproblemer

Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på mens du tar Triumeq.

- ➔ **Les informasjonen under ‘Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling av hiv’ i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Beskytt andre personer

hiv-infeksjon smitter via seksuell kontakt med en person som har infeksjonen, eller ved overføring av infisert blod (f.eks. ved deling av injeksjonsnåler). Du kan fremdeles overføre hiv-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling, derfor er det viktig at du tar legemidlet ditt nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå og smitte andre personer.

Barn

Dette legemidlet er ikke til barn under 12 år. Bruk av Triumeq hos barn under 12 år har ikke blitt undersøkt enda.

Andre legemidler og Triumeq

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Triumeq virker, eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger. Triumeq kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

Informér legen din hvis du bruker noen av legemidlene på følgende liste:

- metformin, til å behandle **diabetes**
- legemidler kalt **antacida (syrenøytraliserende)**, til å behandle **fordøyelsesvansker** og **halsbrann**. **Ikke bruk et antacidum** de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Triumeq (*se også avsnitt 3*).
- tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium. **Ikke bruk tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Triumeq** (*se også avsnitt 3*).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, til å behandle **hiv-infeksjon**
- legemidler (vanligvis væsker) som inneholder **sorbitol og andre sukkerholdige alkoholer** (som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), dersom det brukes regelmessig.
- andre legemidler som inneholder lamivudin, til å behandle **hiv-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**
- kladribin, til behandling av **hårceleukemi**
- rifampicin, til å behandle tuberkulose (TB) og andre **bakterielle infeksjoner**
- trimetoprim/sulfametoksazol, et antibiotikum til å behandle **bakterielle infeksjoner**
- fenytoin og fenobarbital, til å behandle **epilepsi**
- okskarbamazepin og karbamazepin, til å behandle **epilepsi** eller **bipolar lidelse**
- **johannesurt** (prykkperikum), et naturlegemiddel til å behandle **depresjon**
- **metadon**, brukt som et **heroinsubstitutt**. Abakavir øker hastigheten på utskillelsen av metadon fra kroppen. Hvis du tar metadon, vil legen din sjekke om du har abstinenssymptomer. Din metadondose kan om nødvendig bli endret.

➔ **Fortell det til lege eller apotek** hvis du bruker noen av disse legemidlene. Legen din kan beslutte at du må justere dosen eller at du trenger ekstra undersøkelser.

Graviditet

Dersom du er gravid, dersom du blir gravid eller dersom du planlegger å bli gravid:

Snakk med legen din om risikoer og fordeler ved å ta Triumeq.

Bruk av Triumeq ved unnfangelse eller i løpet av de 12 første ukene av graviditeten, kan øke risikoen for en type fødselsdefekt kalt nevrالرrørsdefekt, som for eksempel spina bifida (manglende sammenvoksing av ryggsøylen).

Hvis du kan bli gravid mens du får Triumeq, så må du bruke en trygg barriereprevensjon (for eksempel kondom) sammen med andre prevensjonsmetoder, som p-pille eller annen hormonell prevensjon (for eksempel p-stav, p-sprøyte) for å forhindre graviditet.

Hvis du blir gravid eller planlegger å bli gravid, må du fortelle det til legen din umiddelbart. Legen vil gå gjennom behandlingen. Ikke slutt å ta Triumeq uten å snakke med legen din. Det kan skade deg og ditt ufødte barn.

Hvis du har brukt Triumeq under svangerskapet, kan legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske tester for å følge utviklingen av barnet ditt.

Amming

Det er anbefalt at kvinner som er hiv-positive, ikke ammer fordi hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Triumeq kan også skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller planlegger å amme:

➔ **Rådfør deg med legen din umiddelbart.**

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel av Triumeq og du kan få andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner med mindre du er sikker på at årvåkenheten din er upåvirket.

Viktig informasjon om innholdet i Triumeq tabletter

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per doseenheter, dvs. så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Triumeq

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- **Den vanlige dosen er én tablett én gang daglig.** Svelg tablett med væske. Triumeq kan tas med eller uten mat.

Bruk av Triumeq hos barn og ungdom

Barn og ungdom i alderen mellom 12 og 17 år, som veier mer enn 40 kg, kan ta voksen dose som er én tablett en gang daglig.

Ikke ta syrenøytraliserende legemidler de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du tok Triumeq. Andre syre-senkende legemidler, som ranitidin og omeprazol, kan tas samtidig med Triumeq.

- Rådfør deg med legen din angående bruk av syrenøytraliserende legemidler med Triumeq.

Ikke ta tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium de siste 6 timer før du tar Triumeq, eller før det har gått minst 2 timer etter at du tok Triumeq.

- ➔ Rådfør deg med legen din angående bruk av tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium med Triumeq.

Dersom du tar for mye av Triumeq

Dersom du har tatt for mange Triumeq tabletter, **kontakt legen din eller apotek for råd.** Vis dem Triumeq-pakningen hvis mulig.

Dersom du har glemt å ta Triumeq

Dersom du har glemt å ta en dose, må du ta den så fort du husker det. Men hvis du skal ta din neste dose innen 4 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste til vanlig tid. Deretter fortsetter du behandlingen som før.

- **Du må ikke ta en dobbelt dose** som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Triumeq

Hvis du har sluttet å ta Triumeq, særlig hvis du tror du har bivirkninger eller på grunn av annen sykdom:

- ➔ **Snakk med legen din før du begynner behandlingen med Triumeq igjen.** Legen din vil sjekke om dine symptomer var relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Hvis legen din tror de kan være relatert til en overfølsomhetsreaksjon, **vil du få beskjed om å aldri ta Triumeq igjen eller noen andre legemidler som inneholder abakavir eller dolutegravir.** Det er viktig at du følger dette rådet.

Dersom legen din gir deg råd om å begynne og ta Triumeq igjen, vil legen kunne be deg om å ta de første dosene et sted der medisinsk hjelp er raskt tilgjengelig dersom du skulle trenge det.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike

endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ved behandling av hiv-infeksjon kan det være vanskelig å avgjøre om bivirkninger skyldes Triumeq, andre legemidler som brukes samtidig, eller selve hiv-sykdommen. **Av den grunn er det veldig viktig at du informerer legen om alle endringer i helsen din.**

Abakavir kan forårsake en overfølsomhetsoverfølsomhetsreaksjon (en alvorlig allergisk reaksjon), spesielt hos personer som har en spesiell type gen kalt HLA-B*5701. Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701 genet kan utvikle **en overfølsomhetsreaksjon**, beskrevet i dette pakningsvedlegget i avsnittet under overskriften ”Overfølsomhetsreaksjoner”. **Det er viktig at du leser og forstår informasjonen om denne alvorlige reaksjonen.**

I tillegg til bivirkningene listet opp under for Triumeq kan også andre tilstander utvikles i løpet av kombinasjonsbehandling for hiv.

Det er viktig å lese informasjonen i dette avsnittet under overskriften ”Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for hiv”.

Overfølsomhetsreaksjoner

Triumeq inneholder abakavir og dolutegravir. Begge disse virkestoffene kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner kjent som en overfølsomhetsreaksjon.

Disse overfølsomhetsreaksjonene er sett oftere hos pasienter som tar legemidler som inneholder abakavir.

Hvem får disse reaksjonene?

Enhver som tar Triumeq kan utvikle en overfølsomhetsreaksjon overfor Triumeq som kan bli livstruende hvis man fortsetter å ta Triumeq.

Det er mer sannsynlig at du utvikler denne reaksjonen hvis du har genet kalt HLA-B*5701 (men du kan få en reaksjon selv om du ikke har dette genet). Du bør ha blitt testet for dette genet før Triumeq ble forskrevet til deg. Hvis du vet at du har dette genet, informer legen din.

Hva er symptomene?

De mest vanlige symptomene er:

- **feber** (høy temperatur) og **hudutslett**

Andre vanlige symptomer er:

- **kvalme**, oppkast, diaré, magesmerter, uttalt trøtthet

Andre symptomer inkluderer:

- smerter i ledd eller muskler, hevelse i halsen, kortpustethet, sår hals, hoste, sporadisk hodepine, i sjeldne tilfeller øyebetennelse (konjunktivitt), munnsår, lavt blodtrykk, kribling eller nummenhet i hender eller føtter

Når inntreffer disse reaksjonene?

Overfølsomhetsreaksjoner kan begynne når som helst i løpet av behandlingen med Triumeq, men er mer sannsynlig de første 6 ukene av behandlingen.

Kontakt legen din umiddelbart:

- 1. hvis du får hudutslett ELLER**
- 2. hvis du får symptomer fra minst 2 av følgende grupper:**
 - feber
 - kortpustethet, sår hals eller hoste
 - kvalme eller oppkast, diaré eller magesmerter
 - uttalt tretthet eller verking og smerter, eller generell sykdomsfølelse

Din lege kan gi deg råd om å stoppe og ta Triumeq. Hvis du har stoppet å ta Triumeq

Hvis du har stoppet å ta Triumeq pga. en overfølsomhetsreaksjon, **må du ALDRI ta Triumeq IGJEN eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir.** Hvis du gjør det, kan ditt blodtrykk innen timer falle farlig lavt, og kan resultere i død. Du må heller ikke ta legemidler som inneholder dolutegravir igjen.

Hvis du har stoppet å ta Triumeq av en eller annen grunn – spesielt hvis du tror du har fått bivirkninger eller fordi du har en annen sykdom:

Snakk med legen din før du begynner igjen.

Din lege vil sjekke om dine symptomer er relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Hvis legen din tror det, **vil du få beskjed om å aldri ta Triumeq igjen eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir.** Du kan også få beskjed om å heller ikke ta legemidler som inneholder dolutegravir igjen. Det er viktig at du følger dette rådet.

I sjeldne tilfeller har reaksjonene utviklet seg hos personer etter å ha startet opp igjen behandling med abakavir selv om de bare hadde ett symptom på pasientkortet før de stoppet å ta det.

I svært sjeldne tilfeller har pasienter som tidligere har brukt legemidler som inneholder abakavir uten symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, utviklet overfølsomhetsreaksjoner når de starter opp igjen behandling med abakavir.

Hvis din lege gir råd om at du kan begynne å ta Triumeq igjen, kan legen din be deg om å ta de første dosene på et sted hvor du har rask tilgang til medisinsk behandling hvis det skulle bli nødvendig.

Hvis du er overfølsom overfor Triumeq, returnér alle ubrukte Triumeq tabletter for sikker destruksjon. Ta kontakt med lege eller apotek for å få råd.

I Triumeqpakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Ta kortet ut av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **flere enn 1 av 10** personer:

- hodepine
- diaré
- kvalme
- vanskeligheter med å sove (insomni)
- tretthet, mangel på energi

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10** personer:

- overfølsomhetsreaksjon (se "Overfølsomhetsreaksjoner" tidligere i avsnittet)

- appetittløshet
- utslett
- kløe (*pruritus*)
- oppkast
- magesmerter (*abdominal smerter*)
- ubehag i magen
- fordøyelsesvansker
- luft i magen (*flatulens*)
- svimmelhet
- unormale drømmer
- mareritt
- depresjon (følelse av dyp tristhet og ikke å bli verdsatt)
- angst
- tretthet
- døsighet
- feber (*høy temperatur*)
- hoste
- irritert eller rennende nese
- hårtap
- muskelsmerte og ubehag
- leddsmerte
- følelse av svakhet
- generell følelse av ubehag

Vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøver:

- forhøyede nivåer av leverenzymmer

Mindre vanlig bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100** personer:

- betennelse i leveren (*hepatitt*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseproblemer tidligere)

Mindre vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøver:

- redusert antall celler som er involvert i blodkoagulasjonen (*trombocytopeni*)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*)
- økning av sukker (glukose) innhold i blodet
- økning av triglyserider (en type fett) i blodet

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000** personer:

- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- leversvikt (tegn kan inkludere gulfarging av huden og det hvite i øynene eller uvanlig mørk urin).

Sjeldne bivirkninger som kan påvises i blodprøver:

- økning av et enzym kalt *amylase*

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10 000** personer:

- nummenhet, prikkende følelse i huden (stikking)
- følelse av svakhet i armer og bein
- hudutslett som kan danne blemmer og se ut som små skyteskiver (mørke flekker i midten omgitt av et blekere område med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)

- et utstrakt utslett med blemmer og flassende hud, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnson syndrom*) og en mer alvorlig form som fører til hudflassing på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)

Svært sjeldne bivirkninger som kan påvises i blodprøver:

- svikt i benmargen når det gjelder produksjon av nye røde blodceller (*aplasi av røde blodceller*)

Dersom du får bivirkninger

- ➔ **Snakk med legen din.** Dette inkluderer mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulig bivirkninger av kombinasjonsbehandling av hiv

Kombinasjonsbehandling som Triumeq kan forårsake at andre tilstander oppstår under behandlingen av hiv.

Symptomer på infeksjoner og betennelse

Personer med framskreden hiv-infeksjon eller AIDS har svakt immunsystem og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Slike infeksjoner kan ha vært latente ("stille") og ikke blitt oppdaget av det svake immunsystemet før behandlingen startet. Etter at behandlingen starter, blir immunsystemet sterkere og kan angripe infeksjoner, noe som kan forårsake symptomer på infeksjon eller betennelse. Symptomene inkluderer vanligvis **feber**, pluss noen av de følgende:

- hodepine
- mageknip
- pusteproblemer

I sjeldne tilfeller når immunsystemet blir sterkere, kan det også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter at du har startet med legemidlene som behandler hiv-infeksjonen. Symptomer kan være:

- raske eller uregelmessige hjerteslag (hjertebank) eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hender og føtter som beveger seg mot de sentrale deler av kroppen

Hvis du får symptomer på infeksjon og betennelse eller du opplever noen av symptomene nevnt ovenfor:

- ➔ **Ta kontakt med legen din umiddelbart.** Ikke ta andre medisiner mot infeksjonen uten å rådføre deg med legen din først.

Leddsmarter, stivhet og skjelettproblemer

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling mot hiv, utvikler en sykdom kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet fordi man får en redusert blodgjennomstrømning til benet.

Noen personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- dersom de har tatt kombinasjonsbehandling over lengre tid
- dersom de også tar betennelsesdempende legemidler kalt kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom immunsystemet er svært svakt
- dersom de er overvektige

Tegn på osteonekrose omfatter:

- stivhet i leddene
- verking og smerte i leddene (spesielt i hofter, kne eller skulder)
- vanskeligheter med å bevege seg

Hvis du merker noen av disse symptomene:

→ Ta kontakt med legen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Triumeq

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og tablettboksen etter ”EXP”.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremidlet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Triumeq

- Virkestoffene er dolutegravir, abakavir og lamivudin. Hver tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 50 mg dolutegravir, 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose, povidon K29/32, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat, poly(vinyl)alkohol - delvis hydrolysert, titandioksid, makrogol/PEG, talkum og sort og rødt jernoksid.

Hvordan Triumeq ser ut og innholdet i pakningen

Triumeq filmdrasjerte tabletter er lilla, bikonvekse, ovale tabletter merket med “572 Tr1” på én side .

De filmdrasjerte tablettene leveres i bokser med 30 tabletter.

Boksen inneholder et tørremiddel for å redusere fuktighet. Når boksen er åpnet skal tørremidlet ligge i boksen, ikke ta det ut.

Flerpakninger som inneholder 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 30 filmdrasjerte tabletter) er også tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

ELLER

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.