

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg dolutegravir (som natrium), 600 mg abakavir (som sulfat) och 300 mg lamivudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Lila, bikonvexa, filmdragerade, ovala tabletter, cirka 22 x 11 mm, präglade med ”572 Tri” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Triumeq är avsett för behandling av humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna och ungdomar över 12 år som väger mer än 40 kg (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Innan behandling med abakavir innehållande läkemedel påbörjas, ska screening för HLA-B*5701-allelen utföras för samtliga hiv-infekterade patienter, oavsett etniskt ursprung (se avsnitt 4.4). Abakavir ska inte användas till patienter som man vet bär på HLA-B*5701-allelen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Vuxna och ungdomar (som väger minst 40 kg)

Rekommenderad dos av Triumeq till vuxna och ungdomar är en tablett en gång dagligen.

Triumeq ska inte ges till vuxna eller ungdomar som väger under 40 kg eftersom det är en tablett med fast dos som inte kan minskas.

Triumeq är en tablett med fast dos och ska inte förskrivas till patienter som behöver dosjustering. Det finns separata preparat med dolutegravir, abakavir och lamivudin i den händelse att utsättning eller dosjustering av någon av de aktiva substanserna är indicerad. I dessa fall ska läkaren tillgå produktinformationen för de enskilda läkemedlen.

Glömda doser

Om patienten glömmer att ta en dos Triumeq, ska Triumeq tas så snart som möjligt, om det inte är dags för nästa dos inom 4 timmar. Om nästa dos ska tas inom 4 timmar ska patienten inte ta den missade dosen utan fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Äldre

Det finns begränsad mängd data om användning av dolutegravir, abakavir och lamivudin hos patienter från 65 års ålder. Det finns inga belägg för att äldre patienter behöver en annan dos än yngre vuxna patienter (se avsnitt 5.2). Särskild försiktighet tillråds i denna åldersgrupp på grund av åldersrelaterade förändringar som nedsatt njurfunktion och förändringar av hematologiska parametrar.

Nedsatt njurfunktion

Triumeq rekommenderas inte för användning till patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Abakavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Kliniska data saknas för patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning, därför rekommenderas inte användning av abakavir såvida inte detta bedömts som nödvändigt. Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5-6) krävs noggrann uppföljning, inklusive övervakning av plasmakoncentrationen av abakavir om möjligt (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Triumeq för barn under 12 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Peroral användning

Triumeq kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot dolutegravir, abakavir eller lamivudin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Se avsnitt 4.4 och 4.8.

Samtidig administrering av dofetilid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överföring av hiv

Effektiv virussuppression med antiretroviral behandling har visat sig betydligt minska risken för sexuellt överförd smitta, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8)

Både abakavir och dolutegravir är förenade med en risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8) med vissa gemensamma särdrag, som feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på engagemang av flera organ. Kliniskt går det inte att fastställa huruvida en överkänslighetsreaktion med Triumeq beror på abakavir eller dolutegravir. Överkänslighetsreaktioner

har observerats oftare med abakavir, och några har varit livshotande, i sällsynta fall dödliga, när de inte har behandlats på rätt sätt. Risken i samband med överkänslighetsreaktioner mot abakavir är större för patienter med positivt test för HLA-B*5701-allelen, men även ett fåtal patienter utan denna allel har utvecklat sådan överkänslighetsreaktion.

Därför ska nedanstående alltid följas:

- HLA-B * 5701-status måste alltid dokumenteras innan behandling påbörjas.
- Triumeq får aldrig sättas in på patienter med en positiv HLA-B * 5701-status, och inte heller till patienter med negativ HLA-B * 5701-status, vilka haft en misstänkt abakavir-överkänslighetsreaktion på tidigare abakavir-innehållande behandling.
- Vid misstanke om en överkänslighetsreaktion, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, **måste därför Triumeq sättas ut omedelbart**. Dröjsmål med att avbryta behandlingen med Triumeq efter att överkänslighet har påvisats kan leda till en livshotande reaktion. Klinisk status ska kontrolleras, däribland leveraminotransferaser och bilirubin.
- Om behandlingen med Triumeq avslutas på grund av misstänkt överkänslighetsreaktion så får **Triumeq eller andra läkemedel som innehåller abakavir eller dolutegravir aldrig sättas in på nytt**.
- Om behandling med abakavir-innehållande produkter åter sätts in efter en misstänkt överkänslighetsreaktion med abakavir återkommer symtomen snabbt, oftast inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.
- För att undvika en återexponering för abakavir och dolutegravir, ska patienter som haft en överkänslighetsreaktion uppmanas att återlämna resterande Triumeq tabletter till apoteket.

Klinisk beskrivning av överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos < 1 % av patienterna behandlade med dolutegravir i kliniska studier och karakteriserades av hudutslag, konstitutionella symtom och ibland organdysfunktion, däribland allvarliga leverreaktioner.

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har karakteriserats väl under kliniska studier och efter marknadsintroduktion. Symtom uppträdde vanligen inom de första sex veckorna (mediantid till debut: 11 dagar) från behandlingsstart med abakavir, **men dessa reaktioner kan förekomma när som helst under behandling**.

Nästan alla överkänslighetsreaktioner mot abakavir inkluderar feber och/eller hudutslag som en del av syndromet. Andra tecken och symtom som har observerats som en del av överkänslighetsreaktioner mot abakavir beskrivs ingående i avsnitt 4.8 (*Beskrivning av ett urval biverkningar*), däribland respiratoriska och gastrointestinala symtom, som **kan leda till att en överkänslighetsreaktion feldiagnostiseras som en andningssjukdom (lunginflammation, bronkit, faryngit) eller gastroenterit**. Symtomen på överkänslighetsreaktionen förvärras vid fortsatt behandling och kan bli livshotande. Dessa symtom försvinner vanligen efter att abakavir har satts ut.

I sällsynta fall har patienter som avbrutit behandling med abakavir av andra anledningar än symtom på överkänslighetsreaktioner också upplevt livshotande reaktioner inom timmar efter att abakavir-behandling åter satts in (se avsnitt 4.8 *Beskrivning av ett urval biverkningar*). Omstart av abakavir hos dessa patienter måste göras i en miljö där sjukvårdsresurser finns snabbt tillgängliga.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Leversjukdom

Säkerhet och effekt för Triumeq har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leversjukdomar. Triumeq rekommenderas inte till patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsbehandling och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Vid tecken på försämring av leversjukdomen hos sådana patienter måste uppehåll eller utsättning av behandlingen övervägas.

Patienter med kronisk hepatit B eller C

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt dödliga leverbiverkningar. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Triumeq innehåller lamivudin, som är aktivt mot hepatit B. Abakavir och dolutegravir saknar sådan aktivitet. Monoterapi med lamivudin anses generellt inte som en adekvat behandling mot hepatit B, eftersom risken för utveckling av hepatit B-resistens är hög. Om Triumeq används till patienter med samtidig hepatit B-infektion, krävs därför vanligen ytterligare ett antiviralt medel. Behandlingsriktlinjer ska beaktas.

Om Triumeq sätts ut hos patienter med samtidig hepatit B-infektion, rekommenderas regelbunden kontroll av både leverfunktionsvärden och markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan leda till en akut försämring av hepatit.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med allvarlig immunbrist när behandling med antiretroviral kombinationsterapi (CART) sätts in, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Sådana reaktioner har vanligen observerats under de första veckorna/månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad PCP). Alla inflammationssymtom ska utredas och behandling sättas in vid behov. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock varierar den rapporterade tiden till debut och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Förhöjda levervärden som överensstämmer med immunreaktiveringssyndrom observerades hos vissa patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion när dolutegravirbehandlingen sattes in. Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion (se ”Patienter med kronisk hepatit B eller C” ovan i detta avsnitt och se även avsnitt 4.8).

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar med sen debut har rapporterats som sällsynta (ökad muskelspänning, konvulsioner, onormalt beteende). Huruvida de neurologiska rubbningarna är övergående eller kvarstående är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som exponeras *in utero* för nukleosid- och nukleotidanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral behandling till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Hjärtinfarkt

Observationsstudier har visat på en koppling mellan hjärtinfarkt och användning av abakavir. Dessa studier utfördes främst på patienter som behandlats med antiretrovirala medel. Data från kliniska studier visade ett begränsat antal fall av hjärtinfarkt och kunde inte utesluta en liten ökad risk. Tillgängliga data från observationskohorter och från randomiserade studier har varit delvis motstridiga och kan varken bekräfta eller utesluta ett orsakssamband mellan abakavirbehandling och risken för hjärtinfarkt. Det finns idag ingen fastställd biologisk mekanism som skulle kunna förklara en potentiell riskökning. Vid förskrivning av Triumeq ska åtgärder vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi).

Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (vilket inkluderar kortikosteroidanvändning, bisfosfonater, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression, högre BMI) har fall av osteonekros rapporterats, i synnerhet hos patienter med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienterna ska rekommenderas att söka vård om de får ledvärk eller ledsmärtor, stela leder eller svårigheter att röra sig.

Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att Triumeq och annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer av hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av dessa hiv-associerade sjukdomar.

Läkemedelsresistens

Eftersom den rekommenderade dosen dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen för patienter med resistens mot integrashämmare, rekommenderas inte Triumeq för patienter med resistens för integrashämmare.

Läkemedelsinteraktioner

Eftersom den rekommenderade dosen dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av etravirin (utan boostade proteashämmare), efavirenz, nevirapin, rifampicin,

triplanavir/ritonavir, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört, rekommenderas inte Triumeq för patienter som tar något av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5).

Triumeq ska inte administreras samtidigt med antacida som innehåller flervärda katjoner. Triumeq bör ges 2 timmar före eller 6 timmar efter sådana preparat (se avsnitt 4.5).

Triumeq bör ges 2 timmar före eller 6 timmar efter intag av kalcium- eller järntillskott (se avsnitt 4.5).

Dolutegravir ökade koncentrationen av metformin. Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll (se avsnitt 4.5). Metformin elimineras renalt och det är därför viktigt att kontrollera njurfunktionen vid samtidig administrering av dolutegravir. Denna kombination kan öka risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (stadium 3a kreatininclearance [CrCl] 45-59 ml/min) och ett försiktigt förhållningssätt rekommenderas. Sänkning av metformindosen bör allvarligt övervägas.

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Triumeq ska inte tas tillsammans med några andra läkemedel som innehåller dolutegravir, abakavir, lamivudin eller emtricitabin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Triumeq innehåller dolutegravir, abakavir och lamivudin, och alla interaktioner som har identifierats för dessa enskilda substanser är därför relevanta för Triumeq. Inga kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas mellan dolutegravir, abakavir och lamivudin.

Effekt av andra substanser på dolutegravirs, abakavirs och lamivudins farmakokinetik

Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT)1A1. Dolutegravir är även ett substrat för UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av Triumeq och andra läkemedel som hämmar UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 och/eller P-gp kan därför öka plasmakoncentrationen av dolutegravir. Läkemedel som inducerar dessa enzymer eller transportörer kan sänka plasmakoncentrationen av dolutegravir och minska den terapeutiska effekten av dolutegravir (se tabell 1).

Absorptionen av dolutegravir minskas av vissa antacida (se tabell 1).

Abakavir metaboliseras av UGT (UGT2B7) och alkoholdehydrogenas. Samtidig administrering av inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin och fenytoin) eller hämmare (t.ex. valproinsyra) av UGT-enzymen eller med substanser som elimineras via alkoholdehydrogenas kan påverka exponeringen av abakavir.

Lamivudin elimineras renalt. Aktiv renal utsöndring av lamivudin i urinen medieras via den organiska katjontransportören (OCT) 2 och multidrug and toxin extrusion transportörer (MATE1 och MATE2-K). Trimetoprim (hämmare av dessa transportörer) har visat sig öka plasmakoncentrationen av lamivudin. Ökningen var dock inte kliniskt signifikant (se tabell 1). Dolutegravir är en OCT2- och MATE1-hämmare. Baserat på en korsstudieanalys var dock lamivudinkoncentrationerna ungefär desamma med respektive utan samtidig administrering av dolutegravir, vilket tyder på att dolutegravir inte har någon effekt på exponeringen av lamivudin *in vivo*. Lamivudin är också substrat för leverns upptagstransportör OCT1. Då hepatisk eliminering spelar en mindre roll vid clearance av lamivudin, är läkemedelsinteraktion på grund av hämning av OCT1 sannolikt inte kliniskt signifikant.

Trots att abakavir och lamivudin är substrat av BCRP och P-gp *in vitro*, givet den höga absoluta biotillgängligheten av abakavir och lamivudin, (se avsnitt 5.2), leder hämmning av dessa effluxtransportörer sannolikt inte till kliniskt relevant påverkan på abakavir- eller lamivudinkoncentrationer.

Effekt av dolutegravir, abakavir och lamivudin på andra läkemedels farmakokinetik

In vivo hade dolutegravir inte ha någon effekt på midazolam, ett testsubstrat för CYP3A4. Baserat på *in vivo* och/eller *in vitro* data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för några viktigare enzymer eller transportproteiner, såsom CYP3A4, CYP2C9 och P-gp (för mer information se avsnitt 5.2).

In vitro hämmade dolutegravir de renala transportörerna OCT2 och MATE-1. *In vivo* observerades en sänkning av kreatininclearance (utsöndringsfraktionen är beroende av OCT2- och MATE-1-transport) med 10-14 % hos patienter. *In vivo* kan dolutegravir öka plasmakoncentrationen av läkemedel vars utsöndring är beroende av OCT2 eller MATE-1 (t.ex. dofetilid och metformin) (se tabell 1 och avsnitt 4.3).

In vitro hämmade dolutegravir de renala organiska anjonsupptagstransportörerna (OAT) 1 och OAT3. Baserat på avsaknaden av effekt på farmakokinetiken för OAT-substratet tenofovir *in vivo* är hämning av OAT1 *in vivo* osannolik. Hämning av OAT3 har inte studerats *in vivo*. Dolutegravir kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel vars utsöndring är beroende av OAT3.

Abacavir hämmar MATE1 *in vitro*, kliniska konsekvenser är inte kända.

Lamivudin hämmar OCT1 och OCT2 *in vitro*, kliniska konsekvenser är inte kända.

Fastställda och teoretiska interaktioner med vissa antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel redovisas i tabell 1.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan dolutegravir, abakavir, lamivudin och samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 1 (ökningar visas med "↑", minskningar med "↓", ingen förändring med "↔", ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan som "AUC" och maximal observerad koncentration som "C_{max}"). Tabellen ska inte betraktas som heltäckande men är representativ för de studerade läkemedelsklasserna.

Tabell 1: Läkemedelsinteraktioner

| Läkemedel indelade efter terapiområde | Interaktion, förändring av geometriskt medelvärde (%) | Rekommendationer beträffande samtidig administrering |
|---|--|--|
| Antiretrovirala läkemedel | | |
| <i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i> | | |
| Etravirin utan boostade proteashämmare/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % | Etravirin utan boostade proteashämmare minskade plasmakoncentrationen av dolutegravir. Eftersom den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen för patienter som tar etravirin utan boostade proteashämmare, rekommenderas inte |

| | | |
|--|--|---|
| | Etravirin ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A4) | Triumeq för patienter som tar etravirin om inte atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir administreras samtidigt (se längre ner i tabellen). |
| Lopinavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔ | Ingen dosjustering krävs. |
| Darunavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔ | Ingen dosjustering krävs. |
| Efavirenz/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historiska kontroller) (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A) | Eftersom dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av efavirenz, rekommenderas inte samtidig administrering av efavirenz och Triumeq (se avsnitt 4.4). |
| Nevirapin/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, en minskning av exponeringen liknande den som observeras med efavirenz förväntas på grund av induktion) | Samtidig administrering av nevirapin kan minska plasmakoncentrationen av dolutegravir på grund av enzyminduktion och har inte studerats. Effekten av nevirapin på dolutegravirexponeringen är sannolikt liknande eller mindre än den av efavirenz. Eftersom dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av nevirapin, rekommenderas inte samtidig administrering av nevirapin och Triumeq. |
| Rilpivirin | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔ | Ingen dosjustering krävs. |

| <i>Nukleosida omvänt transkriptashämmare (NRTI)</i> | | |
|---|---|---|
| Tenofovir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔ | Ingen dosjustering krävs när Triumeq kombineras med nukleosida omvänt transkriptashämmare. |
| Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin. | Interaktionen har inte studerats. | Triumeq rekommenderas inte för användning i kombination med emtricitabininnehållande läkemedel eftersom både lamivudin (i Triumeq) och emtricitabin är cytidinanaloger (dvs risk för intracellulära interaktioner, (se avsnitt 4.4)). |
| <i>Proteashämmare</i> | | |
| Atazanavir/Dolutegravir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historiska kontroller) (hämning av enzymerna UGT1A1 och CYP3A4) | Ingen dosjustering krävs. |
| Atazanavir+ritonavir/ Dolutegravir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ | Ingen dosjustering krävs. |
| Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A) | Eftersom rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av tipranavir/ritonavir, rekommenderas inte samtidig administrering av tipranavir/ritonavir och Triumeq. |
| Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A) | Fosamprenavir/ritonavir sänker dolutegravirkoncentrationen, men baserat på begränsad mängd data, resulterade inte i minskad effekt i fas III-studier. Ingen dosjustering krävs. |
| Nelfinavir/Dolutegravir | Dolutegravir ↔ (Har inte studerats) | Ingen dosjustering krävs. |

| | | |
|--------------------------------------|--|---|
| Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↔ ↓ 6 % | Ingen dosjustering krävs. |
| Lopinavir+ritonavir/Abakavir | Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abakavir AUC ↓ 32% | |
| Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % | Ingen dosjustering krävs. |
| | Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A) | |
| Andra antivirala medel | | |
| Telaprevir | Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _τ ↑ 37 % Telaprevir ↔ (historiska kontroller) (hämmning av CYP3A- enzym) | Ingen dosjustering krävs. |
| Boceprevir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % Boceprevir ↔ (historiska kontroller) | Ingen dosjustering krävs. |
| Daclatasvir/Dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔ | Daclatasvir förändrade inte plasmakoncentrationen av dolutegravir i kliniskt relevant omfattning. Dolutegravir förändrade inte plasmakoncentrationen av daclatasvir. Ingen dosjustering krävs. |

| Läkemedel mot infektioner | | |
|---|--|--|
| Trimetoprim/Sulfametoxazol (co-trimoxazol)/Abakavir | Interaktionen har inte studerats. | Dosjustering av Triumeq krävs inte om inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). |
| Trimetoprim/Sulfametoxazol (co-trimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/300 mg engångsdos) | Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (hämning av organisk katjontransportör) | |
| Medel mot mykobakterier | | |
| Rifampicin/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A) | Eftersom dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin, rekommenderas inte samtidig administrering av rifampicin och Triumeq. |
| Rifabutin | Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A) | Ingen dosjustering krävs. |
| Antikonvulsiva | | |
| Karbamazepin/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 % | Eftersom den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av karbamazepin, rekommenderas inte DTG/ABC/3TC FDC för patienter som tar karbamazepin. |
| Fenobarbital/Dolutegravir Fenytoin/Dolutegravir Oxkarbazepin/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas) | Eftersom den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av dessa metabola inducerare, rekommenderas inte DTG/ABC/3TC FDC för patienter som tar dessa metabola inducerare. |
| Antihistaminer (histamin-H2-receptorantagonister) | | |
| Ranitidin | Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik. | Ingen dosjustering krävs. |

| | | |
|--|---|--|
| Cimetidin | Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik. | Ingen dosjustering krävs. |
| Cytotoxiska medel | | |
| Kladribin/Lamivudin | Interaktionen har inte studerats. <i>In vitro</i> hämmar lamivudin den intracellulära fosforyleringen av kladribin, vilket leder till en möjlig risk för minskad effekt av kladribin vid kombination i kliniska sammanhang. Vissa kliniska fynd stöder också en möjlig interaktion mellan lamivudin och kladribin. | Samtidig användning av Triumeq och kladribin rekommenderas ej (se avsnitt 4.4). |
| Opioider | | |
| Metadon/Abakavir (40 till 90 mg en gång dagligen i 14 dagar/600 mg engångsdos, sedan 600 mg två gånger dagligen i 14 dagar) | Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35 % Metadon: CL/F ↑22 % | Dosjustering av metadon behövs sannolikt inte hos majoriteten av patienter, ibland kan omtitrering av metadon krävas. |
| Retinoider | | |
| Retinoida substanser (t.ex. isotretinoin) | Interaktionen har inte studerats. Möjlig interaktion med tanke på gemensam eliminationsväg via alkoholdehydrogenas (abakavirkomponenten). | Data är otillräckliga för rekommendationer beträffande dosjustering. |
| Diverse | | |
| <i>Alkohol</i> | | |
| Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudin Etanol/Abakavir (0,7 g/kg engångsdos/600 mg engångsdos) | Interaktionen har inte studerats (hämmning av alkoholdehydrogenas). Abakavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔ | Ingen dosjustering krävs. |
| <i>Sorbitol</i> | | |
| Sorbitollösning(3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin | Enstaka dos lamivudin oral lösning 300 mg lamivudin: | Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Triumeq och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer |

| | | |
|--|---|--|
| | AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55% | eller monosackaridalkoholer (tex xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas. |
| <i>Antiarytmika</i> | | |
| Dofetilid/Dolutegravir | Dofetilid ↑ (Har inte studerats, potentiell ökning via hämning av OCT2-transportör). | Samtidig administrering av Triumeq och dofetilid är kontraindicerad på grund av risken för livshotande toxicitet orsakad av höga dofetilidkoncentrationer (se avsnitt 4.3). |
| <i>Antacida och kosttillskott</i> | | |
| Magnesium-/aluminiuminnehållande antacida/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplex som binder till flervärda joner) | Magnesium-/aluminiuminnehållande antacida ska tas väl åtskilt i tid från administrering av Triumeq (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före) |
| Kalciumtillskott/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplex som binder till flervärda joner) | Kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer ska tas väl åtskilt i tid från administrering av Triumeq (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före) |
| Järntillskott/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplex som binder till flervärda joner) | |
| Multivitaminer/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % | |
| <i>Kortikosteroider</i> | | |
| Prednison | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 % | Ingen dosjustering krävs. |
| <i>Antidiabetika</i> | | |
| Metformin/Dolutegravir | Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg 1 ggr/dag: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Vid samtidig administrering av | Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosjustering av metformin övervägas vid samtidig administrering av dolutegravir med tanke på den ökade risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion på grund av ökad |

| | | |
|---|--|--|
| | dolutegravir 50 mg 2 ggr/dag: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 % . | koncentration av metformin (avsnitt 4.4). |
| <i>Örtpreparat</i> | | |
| Johannesört/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas) | Eftersom den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av johannesört, rekommenderas inte DTG/ABC/3TC FDC. |
| <i>Orala preventivmedel</i> | | |
| Etinylestradiol (EE) och norgestromin (NGMN)/Dolutegravir | Effekt av dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Effekt av dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % | Dolutegravir hade ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) eller progesteron. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs när dessa administreras samtidigt som Triumeq. |

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel bör djurdata liksom klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor beaktas vid beslut om att använda antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor, och som en följd därav minska risken för vertikal överföring av hiv till det nyfödda barnet.

Det finns inga data om användning av Triumeq vid graviditet.

Det finns begränsad mängd data från användning av dolutegravir på gravida kvinnor. Effekten av dolutegravir på graviditet är okänd. En måttlig mängd data från gravida kvinnor som tagit de enskilda aktiva substanserna abakavir och lamvudin i kombination tyder inte på missbildande toxicitet (över 400 utfall från exponering under första trimestern). När det gäller lamivudin indikerar en stor mängd data (över 3 000 utfall under första trimestern) inte på någon missbildande toxicitet. En måttlig mängd data (över 600 utfall under första trimestern) visar inte på någon missbildande toxicitet för abakavir.

I djurstudier av reproduktionstoxicitet passerade dolutegravir placenta. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Abakavir och lamivudin kan hämma cellulär DNA-replikation och abakavir har visats vara karcinogent i djurmodeller (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Triumeq ska användas under graviditet endast då den förväntade nyttan överväger den eventuella risken för fostret.

För patienter med samtidig hepatit B-infektion som behandlas med lamivudinnehållande läkemedel som Triumeq och som därefter blir gravida, ska risken för recidiv av hepatit vid utsättning av lamivudin övervägas.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födelsen (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om dolutegravir utsöndras i bröstmjölkl. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att dolutegravir utsöndras i mjölk. Hos lakterande råttor som fick en peroral singeldos om 50 mg/kg i 10 dagar postpartum kunde dolutegravir detekteras i mjölken i koncentrationer som vanligen var högre än i blod.

Abakavir och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Abakavir utsöndras också i modersmjölk hos människa.

Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (< 4% av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Säkerhetsdata saknas för administrering av abakavir och lamivudin till barn under 3 månader.

Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av dolutegravir, abakavir eller lamivudin på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier visar inga effekter av dolutegravir, abakavir eller lamivudin på fertiliteten hos varken hanar eller honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att yrsel har rapporterats vid behandling med dolutegravir. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Triumeq ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska säkerhetsdata för Triumeq är begränsade. De vanligaste rapporterade biverkningar som ansågs möjligen eller troligen relaterade till dolutegravir och abakavir/lamivudin [poolade data från 679 antiretroviralnaiva studiedeltagare som fick denna kombination i de kliniska fas IIb- till IIIb-studierna, se avsnitt 5.1] var illamående (12 %), insomni (7 %), yrsel (6 %) och huvudvärk (6 %).

Många av biverkningarna listade i tabellen nedan är vanliga (illamående, kräkningar, diarré, feber, letargi, hudutslag) hos patienter med överkänslighet mot abakavir. Patienter med dessa symtom bör därför utvärderas noga för förekomst av sådan överkänslighet (se avsnitt 4.4). I mycket sällsynta fall har erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys rapporterats där överkänslighet mot abakavir inte kunnat uteslutas. I sådana fall ska läkemedel som innehåller abakavir sättas ut permanent.

Den allvarligaste biverkning med möjligt samband med behandlingen med dolutegravir och abakavir/lamivudin, som setts hos enstaka patienter, var en överkänslighetsreaktion med hudutslag och allvarlig leverpåverkan (se avsnitt 4.4 och under Beskrivning av ett urval biverkningar i detta avsnitt).

Tabell över biverkningar

De biverkningar som har ansetts åtminstone möjligen relaterade till behandling med de aktiva substanserna i Triumeq i kliniska studier och under användning efter marknadsintroduktion listas i tabell 2 per kroppssystem, organ och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

De biverkningar som observerades för kombinationen dolutegravir + abakavir/lamivudin i en analys av poolade data från kliniska fas IIb- till fas IIIb-studier stämde generellt överens med biverkningsprofilerna för de enskilda substanserna dolutegravir, abakavir och lamivudin.

Det fanns ingen skillnad mellan kombinationen och de enskilda substanserna vad avser svårighetsgrad för någon observerad biverkning.

Tabell 2: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med kombinationen dolutegravir + abakavir/lamivudin i en analys av poolade data från kliniska studier i fas IIb till fas IIIb eller under användning efter marknadsintroduktion och biverkningar vid behandling med dolutegravir, abakavir och lamivudin i kliniska studier och under användning efter marknadsintroduktion, vid användning med andra antiretrovirala medel.

| Frekvens | Biverkning |
|----------------------------------|--|
| <i>Blodet och lymfsystemet:</i> | |
| Mindre vanliga: | neutropeni ¹ , anemi ¹ , trombocytopeni ¹ |
| Mycket sällsynta: | ren erytrocytaplasi ¹ |
| <i>Immunsystemet:</i> | |
| Vanliga: | överkänslighet (se avsnitt 4.4) |
| Mindre vanliga: | immunreaktiveringssyndrom (se avsnitt 4.4) |
| <i>Metabolism och nutrition:</i> | |
| Vanliga: | anorexi ¹ |
| Mindre vanliga: | hypertriglyceridemi, hyperglykemi |
| Mycket sällsynta: | laktacidosis ¹ |
| <i>Psykiska störningar:</i> | |
| Mycket vanliga: | insomni |

| | |
|---|---|
| Vanliga: | onormala drömmar, depression, oro ¹ , mardrömmar, sömnstörningar |
| Mindre vanliga: | självordstankar eller självmordsförsök (framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen) |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> | |
| Mycket vanliga: | huvudvärk |
| Vanliga: | yrsel, dåsighet, letargi ¹ |
| Mycket sällsynta: | perifer neuropati ¹ , parestesi ¹ |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i> | |
| Vanliga: | hosta ¹ , symtom från näsan ¹ |
| <i>Magtarmkanalen:</i> | |
| Mycket vanliga: | illamående, diarré |
| Vanliga: | kräkningar, väderspänningar, buksmärta, övre buksmärta, utspänd buk, obehag i buken, gastroesofageal reflux, dyspepsi |
| Sällsynta: | pankreatit ¹ |
| <i>Lever och gallvägar:</i> | |
| Mindre vanliga: | hepatit |
| Sällsynta: | akut leversvikt ¹ |
| <i>Hud och subkutan vävnad:</i> | |
| Vanliga: | hudutslag, klåda, alopeci ¹ |
| Mycket sällsynta: | erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsons syndrom ¹ , toxisk epidermal nekrolys ¹ |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i> | |
| Vanliga: | artralgi ¹ , muskelrubbningar ¹ (inklusive myalgi ¹) |
| Sällsynta: | rabdomyolys ¹ |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i> | |
| Mycket vanliga: | trötthet |
| Vanliga: | asteni, feber ¹ , allmän sjukdomskänsla ¹ |
| <i>Undersökningar:</i> | |
| Vanliga: | förhöjt kreatinfosfokinas (CK), förhöjt ALAT/ASAT |
| Sällsynta: | förhöjt amylas ¹ |
| ¹ Denna biverkning identifierades inte i de kliniska fas III-studierna för varken Triumeq (dolutegravir + abakavir/lamivudin) eller dolutegravir, utan i kliniska studier eller under användning av dolutegravir, abakavir eller lamivudin tillsammans med andra antiretrovirala medel efter marknadsintroduktion. | |

Beskrivning av ett urval biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

Både abakavir och dolutegravir är associerade med en risk för överkänslighetsreaktioner som observerades oftare med abakavir. Överkänslighetsreaktioner som observerats för var och en av dessa läkemedel (som beskrivs nedan) har många gemensamma drag, såsom feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på engagemang av flera organ. Tid till debut var typiskt 10-14 dagar för både abakavir- och dolutegravirassocierade reaktioner även om reaktioner mot abakavir kan förekomma när som helst under behandling. Om en överkänslighetsreaktion inte kan uteslutas på kliniska grunder måste behandling med Triumeq avbrytas utan dröjsmål, och behandling med Triumeq eller andra läkemedel som innehåller abakavir eller dolutegravir får aldrig sättas in på nytt. Se avsnitt 4.4 för ytterligare information om patientvård i händelse av en misstänkt överkänslighetsreaktion mot Triumeq.

Överkänslighet mot dolutegravir

Symtom har varit hudutslag, konstitutionella symtom och ibland, organdysfunktion, däribland allvarliga leverreaktioner.

Överkänslighet mot abakavir

Tecken och symtom på denna överkänslighetsreaktion listas nedan. Dessa har identifierats antingen i kliniska studier eller under biverkningsövervakning efter marknadsintroduktion. De som rapporterades hos minst 10 % av patienterna med en överkänslighetsreaktion anges med fetstil.

Nästan alla patienter som utvecklar överkänslighetsreaktioner har feber och/eller hudutslag (vanligen makulopapulösa eller urtikariella) som en del i syndromet, men reaktioner utan hudutslag eller feber har också förekommit. Andra nyckelsymtom är gastrointestinala, respiratoriska och konstitutionella symtom, som letargi och allmän sjukdomskänsla.

| | |
|----------------------------------|---|
| <i>Hud</i> | Hudutslag (vanligen makulopapulösa eller urtikariella) |
| <i>Magtarmkanalen</i> | Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta , sårbildning i munnen |
| <i>Luftvägarna</i> | Andnöd, hosta , halsont, respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna, andningssvikt |
| <i>Diverse</i> | Feber, letargi, allmän sjukdomskänsla , ödem, lymfadenopati, hypotoni, konjunktivit, anafylaxi |
| <i>Neurologiska/psykiatriska</i> | Huvudvärk , parestesi |
| <i>Hematologiska</i> | Lymfopeni |
| <i>Lever/bukspottkörtel</i> | Förhöjda leverfunktionsvärden , hepatit, leversvikt |
| <i>Muskuloskeletal</i> | Myalgi , i sällsynta fall myolys, artralgi, förhöjt kreatinfosfokinas |
| <i>Urologi</i> | Förhöjt kreatinin, njursvikt |

Symtom relaterade till denna överkänslighetsreaktion förvärras vid fortsatt behandling och kan bli livshotande och har i sällsynta fall haft dödlig utgång.

Omstart av behandling med abakavir efter en överkänslighetsreaktion mot abakavir leder till att symtomen återkommer inom några timmar. Vid återkomst av överkänslighetsreaktionen är symtomen

vanligen allvarligare än vid första förekomsten och kan inkludera livshotande hypotoni och död. Liknande reaktioner har i sällsynta fall även förekommit efter omstart av abakavir hos patienter som endast hade haft ett nyckelsymtom på överkänslighet (se ovan) när abakavir sattes ut, och har i mycket sällsynta fall även setts hos patienter som har återupptagit behandling utan att tidigare ha haft några symtom på en överkänslighetsreaktion (dvs. patienter som tidigare betraktades som abakavirtoleranta).

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, särskilt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hiv-infekterade patienter med svår immunbrist när CART-behandlingen sätts in kan utveckla en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats. Dock är tiden till debut varierande och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

Förändrade laboratorievärden

Förhöjning av serumkreatinin inträffade under den första behandlingsveckan med dolutegravir och förblev stabil i 96 veckor. I studien SINGLE observerades en genomsnittlig förändring från baslinjen på 12,6 µmol/l efter 96 veckors behandling. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta eftersom de inte speglar någon förändring av glomerulär filtrationshastighet.

Asymtomatiska förhöjningar av kreatinfosfokinas (CK), främst i samband med ansträngning, har också rapporterats vid behandling med dolutegravir.

Samtidig infektion med hepatit B eller C

I fas III-studier av dolutegravir kunde patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion delta under förutsättning att levervärdena vid baslinjen inte var högre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Generellt sett var säkerhetsprofilen för patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion jämförbar med den som sågs hos patienter utan samtidig hepatit B- eller C-infektion, men frekvensen onormala ASAT- eller ALAT-värden var högre i undergruppen med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion i alla behandlingsgrupperna.

Pediatrik population

Det finns inga data från kliniska studier om effekterna av Triumeq i den pediatrika populationen. Enskilda innehållsämnen har undersökts på ungdomar (12-17 år).

Baserat på begränsade tillgängliga data för dolutegravir använt i kombination med andra antiretrovirala medel för att behandla ungdomar (12-17 år) fanns det inga ytterligare typer av biverkningar utöver dem som observerats i den vuxna populationen.

De enskilda preparaten med abakavir och lamivudin har undersökts separat, och som bakgrundsbehandling med dubbla nukleosider, i kombination med antiretroviral behandling för att behandla ART-naiva och ART-erfarna hiv-infekterade pediatrika patienter (tillgängliga data om

användning av abakavir och lamivudin hos spädbarn yngre än tre månader är begränsade). Inga ytterligare typer av biverkningar har observerats utöver dem som beskrivits i den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga specifika symtom eller tecken har identifierats efter akut överdosering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin, bortsett från dem som listats som biverkningar.

Fortsatt behandling ska ges enligt kliniska indikationer eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, där sådan finns. Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av Triumeq. Vid en överdosering ska patienten ges understödande behandling och lämplig övervakning sättas in efter behov. Eftersom lamivudin är dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialys användas i behandlingen av överdosering, även om detta inte har studerats. Det är inte känt om abakavir kan avlägsnas med peritonealdialys eller hemodialys. Eftersom dolutegravir är högradigt bundet till plasmaproteiner kan det sannolikt inte elimineras i någon större utsträckning med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR13

Verkningsmekanism

Dolutegravir hämmar hiv-integras genom att binda till integrasets aktiva site och blockera överföringen av DNA-strängen vid integreringen av retroviralt DNA, ett avgörande steg i hiv-virusets replikationscykel.

Abakavir och lamivudin är potenta selektiva hämmare av hiv-1 och hiv-2. Både abakavir och lamivudin metaboliseras sekventiellt av intracellulära kinaser till respektive 5'-trifosfater (TP) som är de aktiva delarna med förlängd intracellulär halveringstid, vilket stöder dosering en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Lamivudin-TP (en analog till cytidin) och carbovir-TP (den aktiva trifosfatformen av abakavir, en guanosin analog) är substrat för och kompetitiva hämmare av hiv omvänt transkriptas. Den huvudsakliga antivirala aktiviteten sker dock genom att monofosfatformen inkorporeras i den virala DNA-kedjan, vilket resulterar i ett kedjeavbrott. Trifosfaterna av abakavir och lamivudin visar signifikant lägre affinitet till värdcellens DNA-polymeraser.

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet in vitro

Dolutegravir, abakavir och lamivudin har visats hämma replikation av laboriestammar och kliniska isolat av hiv i ett antal celltyper, däribland transformerade T-cellsinjer, monocyt-/makrofageriverade linjer och primära odlingar av aktiverade mononukleära celler från perifert blod (PBMC) och monocytter/makrofager. Den läkemedelskoncentration som krävs för att påverka

virusreplikation med 50 % (IC₅₀ – halva maximala hämmande koncentrationen) varierade beroende på virus och typ av värdcell.

IC₅₀ för dolutegravir hos olika laboriestedammar var 0,5 nM vid användning av PBMC och vid användning av MT-4-celler varierade värdet mellan 0,7 och 2 nM. Liknande IC₅₀-värden sågs för kliniska isolat utan större skillnader mellan subtyperna: i en panel med 24 hiv-1-isolat av subtyp A, B, C, D, E, F och G och grupp O med IC₅₀ på i genomsnitt 0,2 nM (intervall 0,02–2,14). IC₅₀ för 3 hiv-2-isolat var i genomsnitt 0,18 nM (intervall 0,09–0,61).

Genomsnittligt IC₅₀ för abakavir hos laboriestedammar av hiv-1III B och hiv-1HXB2 varierade mellan 1,4 och 5,8 µM. Median- eller genomsnittsvärdet för IC₅₀ för lamivudin hos laboriestedammar av hiv-1 varierade mellan 0,007 och 2,3 µM. Genomsnittligt IC₅₀ hos laboriestedammar av hiv-2 (LAV2 och EHO) varierade mellan 1,57 och 7,5 µM för abakavir och mellan 0,16 och 0,51 µM för lamivudin.

IC₅₀-värden för abakavir hos hiv-1 grupp M-subtyper (A-G) varierade mellan 0,002 och 1,179 µM, hos grupp O mellan 0,022 och 1,21 µM, och hos hiv-2-isolat mellan 0,024 och 0,49 µM. För lamivudin varierade IC₅₀-värdena hos subtyper av hiv-1 (A-G) mellan 0,001 och 0,170 µM, hos grupp O mellan 0,030 och 0,160 µM, och hos hiv-2-isolat mellan 0,002 och 0,120 µM i mononukleära celler från perifert blod.

Hiv-1-isolat (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; och subtyp C eller CRF_AC, n=13) från 37 obehandlade patienter i Afrika och Asien var känsliga för abakavir (< 2,5-faldiga IC₅₀-förändringar), och lamivudin (< 3,0-faldiga IC₅₀-förändringar), med undantag av två CRF02_AG-isolat med 2,9- respektive 3,4-faldiga förändringar för abakavir. Grupp O-isolat från antiviralt naiva patienter som testades för lamivudinaktivitet var mycket känsliga.

Kombinationen av abakavir och lamivudin har i cellodling visat antiviral aktivitet mot icke-subtyp B-isolat och hiv-2-isolat med likvärdig antiviral aktivitet som för subtyp B-isolat.

Antiviral aktivitet vid kombination med andra antivirala medel

Ingen antagonistisk effekt *in vitro* sågs vid användning av dolutegravir och andra antiretrovirala medel (testade: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir och raltegravir). Ribavarin hade inte heller någon uppenbar effekt på dolutegravirs aktivitet.

Ingen antagonism mot abakavirs antivirala effekt i cellodling observerades vid kombination med de nukleosida omvänt transkriptas-hämmarna (NRTI) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalcitabin eller zidovudin, den icke-nukleosida omvänt transkriptashämmaren (NNRTI) nevirapin eller proteashämmaren (PI) amprenavir.

Ingen antagonistisk effekt *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin, nevirapin, zalcitabin och zidovudin).

Effekt av humant serum

I 100 % humant serum var den genomsnittliga förändringen för dolutegravirs aktivitet 75-faldig, vilket resulterade i ett proteinjusterat IC₉₀ på 0,064 µg/ml. *In vitro*-studier av plasmaproteinbindning indikerar att abakavir endast binds i låg till måttlig grad (~49 %) till humana plasmaproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Lamivudin uppvisar linjär farmakokinetik över det terapeutiska dosintervallet och låg plasmaproteinbindning (under 36 %).

Resistens

Resistens in vitro: (dolutegravir)

Seriepassage används för att studera resistensutveckling *in vitro*. Vid användning av

laboratoriestammen HIVIII under 112 dagars passage uppkom selekterade mutationer långsamt, med substitutioner på position S153Y och F. Dessa mutationer selekterades inte hos patienter som behandlades med dolutegravir i de kliniska studierna. Vid användning av stam NL432 selekterades mutation E92Q (3-faldig förändring) och G193E (3-faldig förändring). Dessa mutationer har selekterats hos patienter med befintlig resistens mot raltegravir och som sedan behandlades med dolutegravir (anges som sekundära mutationer för dolutegravir).

I andra selekteringsexperiment med kliniska isolat av subtyp B sågs mutation R263K i alla de fem isolaten (efter 20 veckor och framåt). I isolat av subtyp C (n=2) och A/G (n=2) selekterades integrassubstitutionen R263K i ett isolat och G118R i två isolat. R263K rapporterades hos två patienter med subtyp B och subtyp C i det kliniska programmet för ART-erfarna, INI-naiva studiedeltagare, men inga effekter sågs på känsligheten för dolutegravir *in vitro*. G118R minskar känsligheten för dolutegravir hos lägesspecifika mutanter (10-faldig förändring), men kunde inte detekteras hos patienter som fick dolutegravir i fas III-programmet.

De primära mutationerna för raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) påverkar inte känsligheten *in vitro* för dolutegravir som enstaka mutationer. När mutationer angivna som sekundära integrashämmarassocierade mutationer (för raltegravir/elvitegravir) läggs till primära mutationer (utom för Q148) i experiment med lägesspecifika mutanter, ligger känsligheten för dolutegravir kvar på eller nära nivån för vildtyp. När det gäller virus med Q148-mutationen ökar förändringen av känsligheten för dolutegravir i takt med ökande antal sekundära mutationer. Effekten av de Q148-baserade mutationerna (H/R/K) kunde också verifieras i passageexperiment *in vitro* med lägesspecifika mutanter. Vid seriepassage med stam NL432-baserade lägesspecifika mutanter vid N155H eller E92Q, sågs ingen ytterligare resistensselektion (oförändrad, cirka 1-faldig förändring). Om passagen däremot startades med mutanter med mutationen Q148H (1-faldig förändring), ackumulerades olika raltegravirassocierade sekundära mutationer med efterföljande ökning till >10-faldig förändring.

Kliniskt relevant fenotypiskt cut-off-värde (förändring kontra vildtypvirus) har inte fastställts. Genotypisk resistens var en bättre prediktor för utfallet.

Sjuhundra fem raltegravirresistenta isolat från patienter som tidigare behandlats med raltegravir analyserades avseende känslighet för dolutegravir. Dolutegravir har en < 10-faldig förändring mot 94 % av de 705 kliniska isolaten.

Resistens in vivo: (dolutegravir)

Hos tidigare obehandlade patienter som fick dolutegravir + 2 NRTI i fas IIb och fas III sågs ingen resistensutveckling mot integrasklassen eller mot NRTI-klassen (n=876, uppföljning efter 48–96 veckor).

Hos patienter med tidigare behandlingssvikt, men som var behandlingsnaiva för integraser (SAILING-studien), sågs integrashämmarsubstitutioner hos 4 av 354 patienter (uppföljning vid 48 veckor) som behandlades med dolutegravir, givet i kombination med en av prövaren vald bakgrundsregim (BR). Av dessa fyra hade två studiedeltagare en unik R263K-integrassubstitution, med en maximal 1,93-faldig förändring, en studiedeltagare hade en polymorf V151V/I-integrassubstitution, med en maximal 0,92-faldig förändring, och en studiedeltagare hade redan befintliga integrasmutationer och antas ha exponerats för integras eller smittats med integrasresistent virus genom överföring. R263K-mutationen selekterades även *in vitro* (se ovan).

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

Abakavirresistenta isolat av hiv-1 har selekterats *in vitro* och *in vivo* och är associerade med specifika genotypiska förändringar i regionen som kodar för omvänt transkriptas (RT) (kodonerna M184V, K65R, L74V och Y115F). Under abakavirselektering *in vitro* uppträdde M184V-mutationen först och resulterade i en cirka 2-faldig ökning av IC50, under det kliniska cut-off-värdet för abakavir på 4,5-

faldig förändring. Fortsatt tillförsel i ökande läkemedelskoncentrationer resulterade i selektering för de dubbla RT-mutanterna 65R/184V och 74V/184V eller trippel-RT-mutanten 74V/115Y/184V. Två mutationer gav en 7- till 8-faldig förändring av känsligheten för abakavir och kombinationer av tre mutationer krävdes för att åstadkomma en mer än 8-faldig förändring av känsligheten.

Hiv-1-resistens mot lamivudin inbegriper utvecklingen av en M184I- eller M184V- aminosyraförändring nära den aktiva delen av viralt RT. Denna variant uppkommer både *in vitro* och hos hiv-1-infekterade patienter som behandlas med lamivudinnehållande antiretrovirala medel. M184V-mutanterna uppvisar kraftigt minskad känslighet mot lamivudin och minskad viral replikationsförmåga *in vitro*. M184V är associerad med en cirka 2-faldig ökning av abakavirresistens, men ger ingen klinisk resistens mot abakavir.

Isolat resistent mot abakavir kan också uppvisa minskad känslighet för lamivudin. Kombinationen av abakavir/lamivudin har visat minskad känslighet för virus med substitutionerna K65R med eller utan substitutionen M184V/I, och för virus med L74V- plus M184V/I-substitution.

Korsresistens mellan dolutegravir eller abakavir eller lamivudin och antiretrovirala medel från andra klasser, t.ex. PI eller NNRTI, är osannolik.

Effekter på EKG

Inga relevanta effekter sågs på QTc-intervallet vid dolutegravirdoser som var omkring tre gånger högre än den kliniska dosen. Liknande studier har inte utförts med varken abakavir eller lamivudin.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Triumeq hos hiv-infekterade, behandlingsnaiva patienter baseras på analyser av data från ett antal studier. Analyserna omfattade två randomiserade, internationella, dubbelblinda, aktivt kontrollerade studier, SINGLE (ING114467) och SPRING-2 (ING113086), den internationella, öppna, aktivt kontrollerade studien FLAMINGO (ING114915), och den randomiserade, öppna, aktivt kontrollerade multicenter- och non-inferiority-studien ARIA (ING117172).

Studien STRIVING (201147) var en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad multicenter- och non-inferiority-studie med behandlingsbyte på virologiskt suppresserade patienter utan dokumenterad resistens mot någon läkemedelsklass.

I SINGLE behandlades 833 patienter med dolutegravir 50 mg en gång dagligen plus fast dos abakavir-lamivudin (DTG + ABC/3TC) eller fast dos efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Patienternas medianålder vid baslinjen var 35 år, 16 % var kvinnor, 32 % icke-ljushyade, 7 % hade samtidig hepatit C-infektion och 4 % var i CDC-stadium C. Dessa karakteristika var likartade i båda behandlingsgrupperna. Resultat vecka 48 (inklusive resultaten avseende viktiga kovariat vid baslinjen) visas i tabell 3.

Tabell 3: Virologiska resultat av randomiserad behandling i SINGLE vecka 48 (snapshot-algoritm)

| | Vecka 48 | |
|-------------------------|--|--|
| | DTG 50 mg + ABC/3TC en gång dagligen N=414 | EFV/TDF/FTC en gång dagligen N=419 |
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml | 88 % | 81 % |
| Behandlingsdifferens* | 7,4 % (95 % CI: 2,5 %; 12,3 %) | |
| Inget virologiskt svar† | 5 % | 6 % |

| | | |
|--|------------------|------------------|
| Inga virologiska data vid 48-veckorsanalysfönstret | 7 % | 13 % |
| <u>Anledningar</u> | | |
| Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död† | 2 % | 10 % |
| Avbröt studien/studieläkemedlet av andra anledningar§ | 5 % | 3 % |
| Data saknas för analysfönstret men kvar i studien | 0 | <1 % |
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml, avseende kovariater vid baslinjen | | |
| Virusbelastning i plasma vid baslinjen (kopior/ml) | n / N (%) | n / N (%) |
| ≤100 000 | 253 / 280 (90 %) | 238 / 288 (83 %) |
| >100 000 | 111 / 134 (83 %) | 100 / 131 (76 %) |
| CD4+ vid baslinjen (celler/mm³) | | |
| <200 | 45 / 57 (79 %) | 48 / 62 (77 %) |
| 200 till <350 | 143 / 163 (88 %) | 126 / 159 (79 %) |
| ≥350 | 176 / 194 (91 %) | 164 / 198 (83 %) |
| Kön | | |
| Män | 307 / 347 (88 %) | 291 / 356 (82 %) |
| Kvinnor | 57 / 67 (85 %) | 47 / 63 (75 %) |
| Ras | | |
| Ljushyade | 255 / 284 (90 %) | 238 / 285 (84 %) |
| Afroamerikan/afrikanskt påbrå/annat | 109 / 130 (84 %) | 99 / 133 (74 %) |
| Ålder (år) | | |
| <50 | 319 / 361 (88 %) | 302 / 375 (81 %) |
| ≥50 | 45 / 53 (85 %) | 36 / 44 (82 %) |
| <p>* Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen. † Inkluderar studiedeltagare som avbröt före vecka 48 på grund av avsaknad eller förlust av effekt och studiedeltagare som hade ≥50 kopior under 48-veckorsanalysfönstret. ‡ Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av en biverkning eller död vid någon tidpunkt under analysfönstret från dag 1 till vecka 48 om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling under analysfönstret. § Inkluderar skäl som återkallat samtycke, förlorad för uppföljning, avflyttat, protokollavvikelse. Förklaring: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg i form av Kivexa/Epzicom fast doskombination (FDC) EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabin 200 mg i form av Atripla FDC.</p> | | |

I den primära 48-veckorsanalysen var andelen patienter med virologisk suppression i gruppen som fick dolutegravir + ABC/3TC större än i gruppen som fick EFV/TDF/FTC, $p=0,003$, och samma behandlingsskillnad observerades hos studiedeltagarna grupperade per hiv-RNA-nivå (< eller > 100 000 kopior/ml). Mediantiden till virussuppression var kortare med ABC/3TC + DTG (28 mot 84 dagar, $p<0,001$). Den justerade genomsnittliga förändringen av antalet CD4+-T-celler från baslinjen var 267 respektive 208 celler/mm³ ($p<0,001$). Både analysen av tiden till virussuppression och av förändring från baslinjen var specificerade i förväg och justerade för multiplicitet. Vid vecka 96 var svaret 80 % respektive 72 %. Skillnaden i effektmåttet förblev statistiskt signifikant ($p=0,006$). Det statistiskt högre svaret på DTG + ABC/3TC drevs på av en högre frekvens av avbrott

på grund av biverkningar i gruppen som fick EFV/TDF/FTC, oavsett virusbelastningsstrata. Totala behandlingsskillnader vecka 96 gäller såväl för patienter med hög som för patienter med låg virusbelastning vid baslinjen. Vid vecka 144 i den öppna fasen av SINGLE var virologisk suppression bibehållen, DTG + ABC/3TC-armen (71 %) var superior jämfört med EFV/TDF/FTC-armen (63 %) och behandlingsdifferensen var 8,3 % (2,0, 14,6).

I SPRING-2 behandlades 822 patienter med antingen dolutegravir 50 mg en gång dagligen eller raltegravir 400 mg två gånger dagligen (blindat), bägge med fast dos ABC/3TC (omkring 40 %) eller TDF/FTC (omkring 60 %) givet obblindat. Demografi och resultat sammanfattas i tabell 4. Dolutegravir var inte sämre än raltegravir, inklusive inom undergruppen av patienter som fick abakavir/lamivudin som bakgrundsbehandling.

Tabell 4: Demografi och virologiska resultat av randomiserad behandling i SPRING-2 (snapshotalgoritm)

| | DTG 50 mg 1 ggr/dag + 2 NRTI N=411 | RAL 400 mg 2 ggr/dag + 2 NRTI N=411 |
|--|---|--|
| Demografi | | |
| Medianålder (år) | 37 | 35 |
| Kvinnor | 15 % | 14 % |
| Icke-ljushyade | 16 % | 14 % |
| Hepatit B och/eller C | 13 % | 11 % |
| CDC-stadium C | 2 % | 2 % |
| Bakgrundsbehandling med ABC/3TC | 41 % | 40 % |
| Effektresultat vecka 48 | | |
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml | 88 % | 85 % |
| Behandlingsdifferens* | 2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %) | |
| Inget virologiskt svar† | 5 % | 8 % |
| Inga virologiska data från 48-veckorsanalysfönstret | 7 % | 7 % |
| Anledningar | | |
| Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död‡ | 2 % | 1 % |
| Avbröt studien/studieläkemedlet av andra anledningar§ | 5 % | 6 % |
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml för dem med ABC/3TC | 86 % | 87 % |
| Effektresultat vecka 96 | | |
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml | 81 % | 76 % |
| Behandlingsdifferens* | 4,5 % (95 % CI: -1,1 %, 10,0 %) | |
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml för dem med ABC/3TC | 74 % | 76 % |
| *Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen. † Inkluderar studiedeltagare som avbröt före vecka 48 på grund av avsaknad eller förlust av effekt och studiedeltagare som hade ≥ 50 kopior under 48-veckorsanalysfönstret. ‡ Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av en biverkning eller död vid någon tidpunkt under analysfönstret från dag 1 till vecka 48 om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling under analysfönstret. § Inkluderar skäl som protokollavvikelse, förlorad för uppföljning och återkallat samtycke. Förklaring: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir. | | |

I FLAMINGO behandlades 485 patienter med dolutegravir 50 mg en gång dagligen eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg en gång dagligen, bägge med ABC/3TC (omkring 33 %) eller TDF/FTC (omkring 67 %). Alla behandlingar gavs obblindade. Demografi och resultat

sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5: Demografi och virologiska resultat vid vecka 48 av randomiserad behandling i FLAMINGO (snapshotalgoritm)

| | DTG 50 mg 1 gg/dag + 2 NRTI N=242 | DRV+RTV 800 mg + 100 mg 1 gg/dag +2 NRTI N=242 |
|---------------------------------|---|---|
| Demografi | | |
| Medianålder (år) | 34 | 34 |
| Kvinnor | 13 % | 17 % |
| Icke-ljushyade | 28 % | 27 % |
| Hepatit B och/eller C | 11 % | 8 % |
| CDC-stadium C | 4 % | 2 % |
| Bakgrundsbehandling med ABC/3TC | 33 % | 33 % |

| Effektresultat vecka 48 | | |
|--|--------------------------------|----------|
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml | 90 % | 83 % |
| Behandlingsdifferens* | 7,1 % (95 % CI: 0,9 %, 13,2 %) | |
| Inget virologiskt svar† | 6 % | 7 % |
| Inga virologiska data från 48-veckorsanalysfönstret | 4 % | 10 % |
| <u>Anledningar</u> | | |
| Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död‡ | 1 % | 4 % |
| Avbröt studien/studieläkemedlet av andra anledningar§ | 2 % | 5 % |
| Data saknas för analysfönstret men kvar i studien | <1 % | 2 % |
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml för dem på ABC/3TC | 90 % | 85 % |
| Mediantid till virussuppression** | 28 dagar | 85 dagar |
| * Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen, p=0,025. † Inkluderar studiedeltagare som avbröt före vecka 48 på grund av avsaknad eller förlust av effekt och studiedeltagare som hade ≥ 50 kopior under 48-veckorsanalysfönstret. ‡ Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av en biverkning eller död vid någon tidpunkt under analysfönstret från dag 1 till vecka 48 om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling under analysfönstret. § Inkluderar skäl som återkallat samtycke, förlorad för uppföljning, protokollavvikelse. ** p<0,001. Förklaring: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir. | | |

Vid vecka 96 var virologisk suppression i dolutegravir-gruppen (80 %) superior jämfört med DRV/r-gruppen (68 %), (justerad behandlingsdifferens [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7, 20,2]). Svarefrekvensen vid vecka 96 var 82 % för DTG+ABC/3TC och 75 % för DRV/r+ABC/3TC.

I ARIA (ING117172), en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad, multicenter- och non-inferiority-studie med parallella grupper, randomiserades 499 hiv-1-infekterade ART-naiva vuxna kvinnor 1:1 till att få antingen DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg eller atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovirdisproxil/emtricitabin 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), samtliga administrerade en gång om dagen.

Tabell 6: Demografi och virologiska resultat vid vecka 48 av randomiserad behandling i ARIA (snapshotalgoritm)

| | DTG/ABC/3TC FDC N=248 | ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247 |
|--|--------------------------------------|--|
| Demografi | | |
| Medianålder (år) | 37 | 37 |
| Kvinnor | 100 % | 100 % |
| Icke-ljushyade | 54 % | 57 % |
| Hepatit B och/eller C | 6 % | 9 % |
| CDC-stadium C | 4 % | 4 % |
| Effektresultat vecka 48 | | |
| Hiv-1-RNA <50 kopior/ml | 82 % | 71 % |
| Behandlingsskillnad | 10,5 (3,1 % till 17,8 %) [p=0,005]. | |
| Virologisk svikt | 6 % | 14 % |
| Anledningar | | |
| Data i analysfönstret understeg inte tröskelvärde 50 kopior/ml | 2 % | 6 % |
| Avbröt på grund av otillräcklig effekt | 2 % | <1 % |
| Avbröt av annat skäl och låg då inte under tröskelvärdet | 3 % | 7 % |
| Inga virologiska data | 12 % | 15 % |
| Avbröt på grund av biverkning eller död | 4 % | 7 % |
| Avbröt av andra anledningar | 6 % | 6 % |
| Data saknas inom analysfönstret men kvar i studien | 2 % | 2 % |
| AE = biverkning Hiv-1 – humant immunbristvirus typ 1 DTG/ABC/3TC FDC – abakavir/dolutegravir/lamivudin fast dos-kombination ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atazanavir + ritonavir + tenofovir disoproxil/emtricitabin fast dos-kombination | | |

STRIIVING (201147) är en 48-veckors, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad multicenter- och non-inferiority-studie på patienter utan tidigare behandlingssvikt och utan dokumenterad resistens mot någon läkemedelsklass. Virologiskt supprimerade (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) patienter tilldelades slumpmässigt (1:1) fortsatt behandling med sin nuvarande ART-regim (2 NRTI plus antingen en PI, NNRTI eller INI) eller byte till ABC/DTG/3TC FDC en gång dagligen (tidigt byte). Samtidig infektion med hepatit B var ett av de viktigaste exklusionskriterierna.

Majoriteten av patienterna var ljushyade (66 %) eller svarta (28 %) av manligt kön (87 %). De vanligaste smittvägarna var homosexuell- (73 %) eller heterosexuell- (29 %) kontakt. Andelen med positiv HCV-serologi var 7 %. Mediantiden från start av första ART var cirka 4,5 år.

Tabell 7: Resultat av randomiserad behandling i STRIIVING (snapshotalgoritm)

| Studieresultat (plasma-hiv-1-RNA <50 kopior/ml) vecka 24 och vecka 48 – snapshotanalys (ITT-E-population) | | | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|--|--|
| | ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%) | Nuvarande ART N=278 n (%) | Tidigt byte ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%) | Sent byte ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%) |
| Resultattidpunkt | Dag 1 till v. 24 | Dag 1 till v. 24 | Dag 1 till v. 48 | V. 24 till v. 48 |
| Virologisk framgång | 85 % | 88 % | 83 % | 92 % |
| Virologisk svikt | 1 % | 1 % | <1 % | 1 % |
| Anledning | | | | |
| Data inom analysfönstret inte under tröskelvärdet | 1 % | 1 % | <1 % | 1 % |
| Inga virologiska data | 14 % | 10 % | 17 % | 7 % |
| Avbröt på grund av biverkning eller död | 4 % | 0 % | 4 % | 2 % |
| Avbröt av annan anledning | 9 % | 10 % | 12 % | 3 % |
| Data saknas inom analysfönstret men kvar i studien | 1 % | <1 % | 2 % | 2 % |
| ABC/DTG/3TC FDC = abakavir/dolutegravir/lamivudin i fast doskombination; ART = antiretroviral terapi; hiv-1 = humant immunbristvirus typ 1; ITT-E = intent-to-treat exposed; v. = vecka. | | | | |

Virologisk suppression (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) i ABC/DTG/3TC FDC-gruppen (85 %) var statistiskt non-inferior jämfört med grupperna med nuvarande ART (88 %) vecka 24. Den justerade skillnaden i andel och 95 % CI [ABC/DTG/3TC jämfört med nuvarande ART] var 3,4 %; 95 % CI: [-9,1, 2,4]. Efter 24 veckor bytte alla återstående patienter till ABC/DTG/3TC FDC (sent byte). Vecka 48 bibehölls likartade nivåer av virologisk suppression både i den grupp som bytte tidigt och den som bytte sent.

De novo-resistens hos patienter med behandlingssvikt i SINGLE, SPRING-2 och FLAMINGO

De novo-resistens påvisades inte mot integrasklassen eller NRTI-klassen hos någon patient som behandlades med dolutegravir + abakavir/lamivudin i de tre nämnda studierna. För jämförelseläkemedlen påvisades typisk resistens med TDF/FTC/EFV (SINGLE; sex med NNRTI-associerad resistens och en med huvudsaklig NRTI-resistens) och 2 NRTI + raltegravir (SPRING-2, fyra med huvudsaklig NRTI-resistens och en med raltegravirresistens), medan ingen *de novo*-resistens påvisades hos patienter behandlade med 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO).

Pediatrik population

I en öppen 48-veckors-, multicenterstudie i fas I/II (P1093/ING112578) utvärderades de farmakokinetiska parametrarna säkerhet, tolerabilitet och effekt för dolutegravir i kombinationsbehandling hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar.

Vecka 24 hade 16 av 23 (69 %) ungdomar (12 till 17 år) som behandlades med dolutegravir en gång dagligen (35 mg n=4, 50 mg n=19) plus OBR en virusbelastning lägre än 50 kopior/ml.

20 av 23 barn och ungdomar (87 %) hade $>1 \log_{10}$ kopior/ml sänkning från baslinjen av hiv-1-RNA eller <400 kopior/ml av hiv-1-RNA vecka 24. Fyra studiedeltagare hade virologisk svikt varav ingen hade INI-resistens vid tidpunkten för virologisk svikt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Triumeq-tabletten har visats vara bioekvivalent med tabletter med enbart dolutegravir och kombinationstabletter med fast dos av abakavir/lamivudin (ABC/3TC) administrerade separat. Detta visades i en 2-vägsrossover-, bioekvivalensstudie med en engångsdos Triumeq (vid fasta) mot 1 tablett x 50 mg dolutegravir plus 1 tablett x 600 mg abakavir/300 mg lamivudin (vid fasta) hos friska studiedeltagare (n=66). Effekten av en fettrik måltid på Triumeq-tabletten utvärderades i en subgrupp av studiedeltagare i denna studie (n=12). C_{max} och AUC för plasmakoncentrationen av dolutegravir efter administrering av Triumeq med en fettrik måltid var 37 % respektive 48 % högre än efter administrering av Triumeq vid fasta. Detta anses inte kliniskt betydelsefullt (se Absorption). Exponeringen av abakavir respektive lamivudin i plasma efter administrering av Triumeq med en fettrik måltid var mycket lika den som observerades med kombinationstabletter med fast dos av ABC/3TC före måltid. Dessa resultat indikerar att Triumeq kan tas med eller utan föda.

Dolutegravirs, lamivudins och abakavirs farmakokinetiska egenskaper beskrivs nedan.

Absorption

Dolutegravir, abakavir och lamivudin absorberas snabbt efter oral administrering. Absolut biotillgänglighet för dolutegravir har inte fastställts. Absolut biotillgänglighet för abakavir och lamivudin efter peroralt intag hos vuxna är cirka 83 % respektive 80-85 %. Genomsnittlig tid till maximala serumkoncentrationer (t_{max}) är cirka 2 till 3 timmar (efter dosering med tablettformuleringen), 1,5 timmar och 1 timme för dolutegravir, abakavir respektive lamivudin.

Exponeringen för dolutegravir var generellt likartad hos friska och hiv-1-infekterade studiedeltagare. Hos hiv-1-infekterade vuxna studiedeltagare som fick 50 mg dolutegravir en gång dagligen var de farmakokinetiska parametrarna vid steady state (geometriskt medelvärde [%CV]) baserade på populationsfarmakokinetiska analyser: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ och $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Efter en engångsdos på 600 mg abakavir är medelvärdet (CV) för C_{max} 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28 %) och medelvärdet (CV) för AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$ (21 %). Efter upprepad oral administrering av lamivudin 300 mg en gång dagligen under sju dagar är medelvärdet (CV) för C_{max} 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26 %) och medelvärdet (CV) för AUC_{∞} 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$ (21 %) vid steady state.

Efter administrering av Triumeq med en fettrik måltid var C_{max} och AUC för plasmakoncentrationen av dolutegravir 37 % respektive 48 % högre än efter administrering av Triumeq i fasta. För abakavir sjönk C_{max} med 23 % och AUC var oförändrat. Exponeringen av lamivudin var likartad med och utan föda. Dessa resultat visar att Triumeq kan tas med eller utan föda.

Distribution

Skenbar distributionsvolym för dolutegravir (efter oral administrering av suspensionsformuleringen, Vd/F) skattas till 12,5 l. Studier där abakavir och lamivudin gavs intravenöst visade att den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen är 0,8 respektive 1,3 l/kg.

Dolutegravir är höggradigt bundet till humana plasmaproteiner (>99 %) baserat på *in vitro*-data. Dolutegravirs bindning till plasmaproteiner är oberoende av dolutegravirkoncentrationen. Total blodplasmakvot för läkemedelsrelaterad radioaktivitet varierade mellan 0,441 och 0,535, vilket tyder på minimal association mellan radioaktivitet och blodkroppar. Den obundna fraktionen av dolutegravir i plasma ökar vid låga halter serumalbumin (<35 g/l), vilket observerats hos personer med måttligt

nedsatt leverfunktion. Studier av plasmaproteinbindning *in vitro* indikerar att abakavir endast binds i låg till måttlig grad (~49 %) till humana plasmaproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Lamivudin uppvisar linjär farmakokinetik över det terapeutiska dosintervallet och låg plasmaproteinbindning *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abakavir och lamivudin återfinns i cerebrospinalvätska (CSF).

Hos 13 behandlingsnaiva patienter som stod på en stabil regim med dolutegravir plus abakavir/lamivudin, var den genomsnittliga dolutegravirkoncentrationen i CSF 18 ng/ml (vilken kan jämföras med obunden koncentration i plasma, och över IC₅₀). Studier med abakavir visade en AUC-kvot för CFS:plasma på mellan 30 och 44 %. De observerade värdena för maximala koncentrationer är 9 gånger högre än IC₅₀ för abakavir på 0,08 µg/ml eller 0,26 µM när abakavir ges som 600 mg två gånger dagligen. Genomsnittlig kvot för CFS-/serumkoncentrationer av lamivudin 2-4 timmar efter oral administrering var cirka 12 %. Den verkliga omfattningen av lamivudins passage till CNS och sambandet med klinisk effekt är okänd.

Dolutegravir återfinns i könsorganen hos män och kvinnor. AUC i cervikovaginalvätska, cervix- och vaginalvävnad var 6–10 % av motsvarande plasmavärde vid steady state. AUC var 7 % i sperma och 17 % i rektalvävnad av motsvarande plasmavärde vid steady state.

Metabolism

Dolutegravir metaboliseras främst via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent (9,7 % av den totala administrerade dosen i en massbalansstudie på människa). Dolutegravir är den främsta cirkulerande substansen i plasma. Renal eliminering av oförändrad aktiv substans är låg (<1 % av dosen). Av den totala perorala dosen utsöndras 53 % i oförändrad form i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberad aktiv substans eller biliär utsöndring av glukoronidkonjugatet, vilket kan brytas ner till modersubstans i tarmen. Av den totala perorala dosen utsöndras 32 % i urinen, i form av glukoroniden av dolutegravir (18,9 % av den totala dosen), N-dealkyleringsmetaboliten (3,6 % av den totala dosen) samt en metabolit som bildats genom oxidation vid bensylkarbonkomponenten (3,0 % av den totala dosen).

Abakavir metaboliseras främst i levern och cirka 2 % av den administrerade dosen utsöndras via njurarna som oförändrad substans. De primära metaboliseringsvägarna hos människa är via alkoholdehydrogenas och glukuronidering till 5'-karboxylsyra och 5'-glukuronid som utgör cirka 66 % av den administrerade dosen. Dessa metaboliter utsöndras i urinen.

Metabolisering av lamivudin är en mindre viktig elimineringsväg. Lamivudin elimineras främst genom renal utsöndring av oförändrat lamivudin. Sannolikheten för metabola läkemedelsinteraktioner med lamivudin är liten på grund av den låga graden av levermetabolism (5-10 %).

Läkemedelsinteraktioner

In vitro uppvisade dolutegravir ingen direkt, eller svag, hämning (IC₅₀>50 µM) av cytokrom P450-enzymerna (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eller UGT2B7, eller transportörerna P-gp, BCRP, BSEP, organisk anjontransportpolypeptid 1B1(OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) eller MRP4. Dolutegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baserat på dessa data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat för några viktigare enzymer eller transportproteiner (se avsnitt 4.5).

In vitro var dolutegravir inte substrat för humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

In vitro hämmade eller inducerade abakavir inte CYP-enzymerna (såsom CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) och visade ingen eller en svag hämning av OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP och P-gp eller MATE2-K. Abakavir förväntas därför inte påverka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat av dessa enzymer eller transportörer.

Abakavir metaboliserades inte signifikant av CYP-enzymerna. *In vitro* var abakavir inte ett substrat för OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4 varför läkemedel som modulerar dessa transportörer inte förväntas påverka plasmakoncentrationer av abakavir.

In vitro hämmade eller inducerade lamivudin inte CYP-enzymerna (såsom CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) och visade ingen eller en svag hämning av OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eller MATE2-K. Lamivudin förväntas därför inte påverka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat av dessa enzymer eller transportörer.

Lamivudin metaboliserades inte signifikant av CYP-enzymerna.

Eliminering

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ca 14 timmar. Skenbar oral clearance (CL/F) är cirka 1 l/tim hos hiv-infekterade patienter, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Den genomsnittliga halveringstiden för abakavir är cirka 1,5 timmar. Det geometriska medelvärdet för terminal halveringstid för den intracellulära aktiva delen carbovirtrifosfat (TP) vid steady state är 20,6 timmar. Efter upprepade orala doser på 300 mg abakavir två gånger dagligen sker ingen signifikant ackumulering. Abakavir elimineras via levermetabolism med efterföljande utsöndring av metaboliter främst i urinen. I urinen återfinns omkring 83 % av den administrerade abakavirdosen som metaboliter och oförändrat abakavir. Resten av dosen elimineras via feces.

Den observerade halveringstiden för lamivudin är 5 till 7 timmar. För patienter som fick lamivudin 300 mg en gång dagligen var den terminala intracellulära halveringstiden för lamivudin-TP 16 till 19 timmar. Genomsnittlig systemisk clearance av lamivudin är cirka 0,32 l/tim/kg, främst via njurclearance (> 70 %) via det organiska katjontransportsystemet. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att elimineringen av lamivudin påverkas av njurdysfunktion. Dossänkning krävs för patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

I en randomiserad dosfinnande studie uppvisade hiv-1-infekterade personer som behandlades med dolutegravir som monoterapi (ING111521) snabb och dosberoende antiviral aktivitet, med en genomsnittlig minskning av hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ dag 11 för 50 mg-dosen. Antiviralt svar kvarstod i 3 till 4 dagar efter den sista dosen i 50 mg-gruppen.

Intracellulär farmakokinetik

Det geometriska medelvärdet för terminal intracellulär halveringstid för carbovir-TP vid steady state var 20,6 timmar jämfört med det geometriska medelvärdet för halveringstiden i plasma för abakavir på 2,6 timmar. Den terminala intracellulära halveringstiden för lamivudin-TP förlängdes till 16-19 timmar jämfört med halveringstiden för lamivudin i plasma på 5-7 timmar, vilket stöder dosering en gång dagligen av ABC och 3TC.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data har erhållits separat för dolutegravir, abakavir och lamivudin.

Dolutegravir metaboliseras och elimineras främst av levern. En engångsdos på 50 mg av dolutegravir administrerades till 8 studiedeltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och till 8 matchade friska vuxna kontroller. Medan den totala dolutegravirkoncentrationen i plasma var likartad, observerades en 1,5- till 2-faldig ökning av exponeringen av obundet dolutegravir hos studiedeltagare med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontroller. Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av allvarlig leverfunktionsnedsättning på dolutegravirs farmakokinetik har inte studerats.

Abakavir metaboliseras främst av levern. Farmakokinetiken för abakavir har studerats hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5-6) som fått en engångsdos på 600 mg. Resultaten visade att AUC för abakavir ökade i genomsnitt 1,89 [1,32; 2,70] gånger och att halveringstiden i eliminationsfasen ökade 1,58 [1,22; 2,04] gånger. Ingen rekommendation om dossänkning kan lämnas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion på grund av betydande variabilitet i abakavirexponeringen.

Data erhållna hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion visade att farmakokinetiken för lamivudin inte påverkas signifikant av leverdysfunktion.

Baserat på data erhållna för abakavir rekommenderas inte Triumeq för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data har erhållits separat för dolutegravir, abakavir och lamivudin.

Njurclearance av den oförändrade aktiva substansen är en mindre viktig elimineringsväg för dolutegravir. En studie av dolutegravirs farmakokinetik utfördes hos studiedeltagare med allvarligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} <30 ml/min). Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs mellan studiedeltagare med allvarlig njurfunktionsnedsättning (CL_{cr} <30 ml/min) och motsvarande friska studiedeltagare. Dolutegravir har inte studerats hos patienter som står på dialys, dock förväntas inga skillnader i exponering.

Abakavir metaboliseras främst av levern och cirka 2 % utsöndras som oförändrat abakavir i urinen. Farmakokinetiken för abakavir hos patienter med terminal njursvikt är likartad den hos patienter med normal njurfunktion.

Studier med lamivudin visar att plasmakoncentrationen (AUC) är högre hos patienter med njurdysfunktion på grund av minskad clearance.

Baserat på data för lamivudin, rekommenderas inte Triumeq för patienter med kreatin clearance <50 ml/min.

Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys av dolutegravir, där man använde data för hiv-1-infekterade vuxna, visade att åldern inte hade någon kliniskt relevant effekt på dolutegravirexponeringen.

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data om dolutegravir, abakavir och lamivudin hos patienter >65 år.

Pediatrik population

Dolutegravirs farmakokinetik hos 10 antiretrovirerfarna hiv-1-infekterade ungdomar (12 till 17 år) visade att dolutegravir 50 mg en gång dagligen resulterade i en dolutegravirexponering jämförbar med den som observerats hos vuxna som fick dolutegravir 50 mg en gång dagligen.

Begränsade data finns tillgängliga för ungdomar som fått en daglig dos på 600 mg abakavir och 300 mg lamivudin. Farmakokinetiska parametrar är jämförbara med dem som rapporterats för vuxna.

Polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer

Det finns inga belägg för att vanlig polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer skulle förändra farmakokinetiken för dolutegravir i någon kliniskt betydelsefull omfattning. I en metaanalys där man använde farmakogenomiska prover som samlats in i kliniska studier av friska studiedeltagare, fick personer med UGT1A1-genotyper (n=7) som medförde dålig metabolism av dolutegravir 32 % lägre clearance av dolutegravir och 46 % högre AUC än personer med genotyper som förekommer vid normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

Kön

Populationsfarmakokinetiska analyser med användning av poolade farmakokinetiska data från fas IIb- och fas III-studier på vuxna visade ingen kliniskt relevant könsrelaterad effekt på dolutegravirexponeringen. Det finns inga belägg för att en dosjustering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin skulle krävas baserat på könsrelaterade effekter på farmakokinetiska parametrar.

Ras

Populationsfarmakokinetiska analyser med användning av poolade farmakokinetiska data från fas IIb- och fas III-studier på vuxna visade ingen kliniskt relevant rasrelaterad effekt på dolutegravirexponeringen. Dolutegravirs farmakokinetik efter en peroral singeldos till japanska studiedeltagare verkar vara densamma som hos västerländska (USA) studiedeltagare. Det finns inga belägg för att en dosjustering av dolutegravir, abakavir eller lamivudin skulle krävas baserat på rasrelaterade effekter på farmakokinetiska parametrar.

Samtidig infektion med hepatit B eller C

En populationsfarmakokinetisk analys visade att samtidig hepatit C-infektion inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för dolutegravir. Det finns endast begränsade data om studiedeltagare med samtidig hepatit B-infektion (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga tillgängliga data om effekterna av kombinationen dolutegravir, abakavir och lamivudin i djur, med undantag av ett negativt mikrokärntest *in vivo* på råttor som testade effekterna av kombinationen abakavir och lamivudin.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Dolutegravir var inte mutagent eller klastrogent vid *in vitro*-tester med bakterier och odlade däggdjursceller, eller i en mikrokärnanalys på gnagare *in vivo*.

Varken abakavir eller lamivudin var mutagena i bakterietester men hämmade, i likhet med andra nukleosidanaloger, cellulär DNA-replikation i *in vitro* tester på däggdjur såsom muslymfomtest.

Resultaten av ett mikrokärntest *in vivo* på råtta med kombinationen abakavir och lamivudin var negativa.

Lamivudin har inte visat någon genotoxisk aktivitet i studierna *in vivo*. Vid höga testkoncentrationer har abakavir en liten potential att orsaka kromosomskada både *in vitro* och *in vivo*.

Den karcinogena potentialen hos kombinationen dolutegravir, abakavir och lamivudin har inte testats. Dolutegravir var inte karcinogent i långtidsstudier på mus och råtta. I långvariga orala karcinogenicitetsstudier på råtta och mus visade lamivudin ingen karcinogen potential. Karcinogenicitetsstudier med oralt administrerat abakavir på mus och råtta visade en ökning av incidensen av maligna och icke-maligna tumörer. Maligna tumörer förekom i förhudskörteln hos hanar och klitoriskörteln hos honor av båda arter och hos råtta i sköldkörteln hos hanar och i levern, urinblåsan, lymfkörtlar och subkutis hos honor.

Flertalet av dessa tumörer uppträdde vid den högsta abakavirdosen på 330 mg/kg/dag hos mus och 600 mg/kg/dag hos råtta. Undantaget var tumören i förhudskörteln som uppträdde vid dosen 110 mg/kg/dag hos mus. Den systemiska exponeringen vid de högsta dosnivåer då ingen effekt konstaterats hos mus och råtta motsvarade 3 respektive 7 gånger den systemiska exponeringen hos människa under behandling. Medans den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd, tyder dessa data på att den kliniska nyttan väger tyngre än en möjlig karcinogen risk för människa.

Allmäntoxicitet

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser dolutegravir har undersökts i toxicitetsstudier på råtta som fick upprepade perorala doser (i upp till 26 veckor) och apa (i upp till 38 veckor). Dolutegravirs främsta effekt var gastrointestinal intolerans eller irritation hos råtta och apa vid doser som ger systemiska exponeringar ungefär 38 respektive 1,5 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa baserat på AUC. Eftersom gastrointestinal intolerans anses bero på lokal administrering av aktiv substans, är mg/kg eller mg/m² lämpliga mått för säkerhetsmarginalen för denna toxiska reaktion. Gastrointestinal intolerans hos apa inträffade vid 30 gånger motsvarande dos i mg/kg till människa (som väger 50 kg) och 11 gånger motsvarande dos i mg/m² till människa vid en total daglig dos om 50 mg.

Toxikologiska studier visade att abakavir ökade leverns vikt hos råtta och apa. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Det finns inga belägg för att abakavir är levertoxiskt från kliniska studier. Dessutom har autoinduktion av abakavirs metabolism eller induktion av andra läkemedels metabolism i levern inte observerats hos människa.

Lätt myokardiell degenerering i hjärtat hos mus och råtta observerades efter administrering av abakavir i två år. Den systemiska exponeringen var motsvarande 7 till 21 gånger högre än den förväntade exponeringen hos människa. Den kliniska betydelsen av detta fynd har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologi

I reproduktionstoxikologiska studier på djur har dolutegravir, lamivudin och abakavir visats passera placentan.

Oral administrering av dolutegravir till dräktiga råttor i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 17 gav inte upphov till toxicitet hos moderdjuret, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (50 gånger den kliniska exponeringen vid administrering av 50 mg i kombination med abakavir och lamivudin till människa, baserat på AUC).

Oral administrering av dolutegravir till dräktiga kaniner i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 18 gav inte upphov till utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet hos moderdjuret, (0,74 gånger den kliniska exponeringen vid administrering av 50 mg i kombination med abakavir och lamivudin till människa, baserat på AUC). Hos kanin observerades toxicitet hos moderdjuret (lägre födointag, sparsam/ingen feces/urin, minskad viktökning) vid 1 000 mg/kg (0,74 gånger den kliniska exponeringen vid administrering av 50 mg i kombination med abakavir och lamivudin till människa, baserat på AUC).

Lamivudin var inte teratogent i djurstudier, men det fanns indikationer på en ökning av tidig embryodöd hos kanin vid relativt låg systemisk exponering, jämförbar med den som uppnås hos människa. En liknande effekt sågs inte hos råttans vid hög systemisk exponering.

Abakavir hade toxiska effekter på embryonal och fetal utveckling hos råttan, men inte hos kanin. Dessa fynd omfattade minskad kroppsvikt och ödem hos fostren och en ökning av antalet skelettförändringar/missbildningar samt ett ökat antal tidiga intrauterina dödsfall och antalet dödfödda djur. Det går inte att dra några slutsatser beträffande abakavirs teratogena potential baserade på denna embryonal/fetala toxicitet.

Fertilitetsstudier på råttan har visat att dolutegravir, abakavir och lamivudin inte har någon effekt på hanars och honorers fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K29/32

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Opadry II Purple 85F90057

Polyvinylalkohol - partiellt hydrolyserad

Titandioxid

Makrogol

Talk

Svart järnoxid

Röd järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvara burken noggrant tillsluten. Ta inte ut torkmedlet.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnsäker skruvkork av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten. Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter och ett torkmedel.

Flerpack innehåller 90 (3 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter. Varje förpackning med 30 filmdragerade tabletter innehåller ett torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 september 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskhanteringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla förskrivare som förväntas förskriva Triumeq tillhandahåller ett informationspaket för hälso- och sjukvårdspersonal innehållandes

- Produktresumén
- Utbildningsmaterial för hälso- sjukvårdspersonal om ABC HSR

Viktiga grunder är inkluderade i utbildningsmaterialet för att öka förståelsen och medvetenheten om ABC HSR och för att utveckla informationen som redan är inkluderad i den nuvarande godkända EU-SPCn.

1. Diagnostik av överkänslighetsreaktioner mot abakavir

Viktiga symtom förknippade med ABC HSR är feber (~80 %), utslag (~70 %), gastrointestinala besvär (> 50 %) såsom illamående, buksmärta, kräkningar och diarré, allmän sjukdomskänsla, trötthet och huvudvärk (~50 %) och andra symtom (~30 %) såsom andnings-, slemhinne- och muskelskeletala symtom.

Baserat på ovanstående information rekommenderas patienter att omedelbart kontakta läkare för att avgöra om de ska sluta ta abakavir om:

- Hudutslag uppkommit; ELLER
- 1 eller flera symtom har utvecklats från åtminstone 2 av följande grupper
 - Feber
 - Andfåddhet, halsont eller hosta
 - Illamående eller kräkningar eller diarré eller buksmärta
 - Extrem trötthet eller diffus värk eller allmän sjukdomskänsla

2. Farmakogenetisk testning

HLA-B*5701 är den enda identifierade farmakogenetiska markören som konsekvent associeras med klinisk diagnos av en ABC HSR-reaktion. Emellertid behöver vissa patienter, med misstänkt ABC överkänslighetsreaktion, inte ha HLA-B*5701-allelen.

Innan behandling med abakavir påbörjas ska läkaren screena för HLA-B*5701. HLA-B*5701-status måste alltid dokumenteras och förklaras för patienten innan behandlingen påbörjas. Klinisk diagnos för misstänkt överkänslighet mot ABC utgör basen för kliniska beslut. HLA-B*5701-screening av risk för ABC-överkänslighet ska aldrig vara en ersättning för lämplig klinisk vigilans och individuell patienthantering vid ABC. Om ABC-överkänslighet inte kan uteslutas på kliniska grunder ska ABC avslutas permanent och inte återupptas oavsett resultaten från HLA-B*5701-screeningen. Screening rekommenderas också på patienter med okänd HLA-B*5701-status som återinförs på abakavir och som tidigare tolererat abakavir.

3. Omhändertagande av ABC HSR reaktion

Oavsett HLA-B*5701-status måste patienter som diagnosticeras med överkänslighetsreaktioner avbryta abakavirbehandlingen omedelbart. Symtom kan uppkomma närsomhelst under behandling med ABC, men uppkommer vanligtvis under de första 6 veckorna av behandling. Att fördröja avbrytandet av abakavirbehandlingen efter uppkomst av överkänslighet kan resultera i en omedelbar och livshotande reaktion. Efter utsättande av abakavir ska symtomen på reaktionen behandlas enligt lokala riktlinjer. Återinsättning kan resultera i en snabbare och allvarigare reaktion, vilken kan bli dödlig, därför är återinsättning kontraindicerat.

4. Fallstudier av överkänslighet

Utbildningsmaterialet innehåller 3 modellfallstudier som demonstrerar olika kliniska scenarion och hur de hanteras.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL BURK (ENDAST ENKELFÖRPACKNINGAR)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller
50 mg dolutegravir (som natrium)
600 mg abakavir (som sulfat)
300 mg lamivudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta loss bifogat Varningskort, som innehåller viktig säkerhetsinformation.

VARNING

Kontakta OMEDELBART din läkare vid symtom som tyder på en överkänslighetsreaktion.

Tryck här (med Varningskortet fastsatt)

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvara burken noggrant tillsluten. Ta inte ut torkmedlet.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

triumeq

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL BURK (ENDAST FLERPACK – MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller
50 mg dolutegravir (som natrium)
600 mg abakavir (som sulfat)
300 mg lamivudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Flerpack: 90 (3 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

VARNING! Kontakta OMEDELBART din läkare vid symtom som tyder på en
överkänslighetsreaktion.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvara burken noggrant tillsluten. Ta inte ut torkmedlet.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

triumeq

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – DEL I FLERPACK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller:
50 mg dolutegravir (som natrium)
600 mg abakavir (som sulfat)
300 mg lamivudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter. Del i flerpack, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta loss bifogat Varningskort, som innehåller viktig säkerhetsinformation.

VARNING

Kontakta OMEDELBART din läkare vid symtom som tyder på en överkänslighetsreaktion.

Tryck här (med Varningskortet fastsatt)

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvara burken noggrant tillsluten. Ta inte ut torkmedlet.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

triumeq

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURKEN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller
dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir
600 mg abakavir (som sulfat)
300 mg lamivudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvara burken noggrant tillsluten. Ta inte ut torkmedlet.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ViiV Healthcare BV

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

VARNINGSKORT TILL PATIENTER – TRIUMEQ-TABLETTER

SIDA 1

VIKTIGT – VARNINGSKORT TILL PATIENTER
Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin) tabletter
Bär alltid med dig detta kort

Eftersom Triumeq innehåller abakavir kan vissa patienter som tar Triumeq utveckla en överkänslighetsreaktion (allvarlig allergisk reaktion) som **kan vara livshotande** om behandling med Triumeq fortsätter. **KONTAKTA OMEDELBART DIN LÄKARE** för råd om huruvida du ska **sluta ta Triumeq om:**

- 1) **du får hudutslag ELLER**
- 2) **du får ett eller flera symtom från minst TVÅ av följande grupper**
 - feber
 - andfåddhet, halsont eller hosta
 - illamående eller kräkning eller diarré eller buksmärta
 - uttalad trötthet eller värk eller allmän sjukdomskänsla.

Om du har slutat ta Triumeq på grund av denna reaktion **FÅR DU ALDRIG TA** Triumeq eller något läkemedel som innehåller abakavir igen, eftersom du **inom några timmar** kan få ett livshotande blodtrycksfall eller avlida.

(se kortets andra sida)

SIDA 2

Du ska omedelbart kontakta din läkare om du tror att du har fått en överkänslighetsreaktion mot Triumeq. Anteckna uppgifter om din läkare nedan:

Läkarens namn: Tel:.....

Om din läkare inte är anträffbar måste du skyndsamt söka läkare på annat håll (t.ex. akutmottagningen på närmaste sjukhus).

För allmänna frågor om Triumeq, kontakta:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Triumeq är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Triumeq
3. Hur du tar Triumeq
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Triumeq ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Triumeq är och vad det används för

Triumeq är ett läkemedel som innehåller tre aktiva substanser som används för att behandla hiv-infektion: abakavir, lamivudin och dolutegravir. Abakavir och lamivudin tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare (NRTI)* och dolutegravir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *integrashämmare (INI)*.

Triumeq används för att behandla **hiv-infektion (hiv = humant immunbristvirus)** hos vuxna och barn över 12 års ålder som väger minst 40 kg.

Innan läkaren ordinerar Triumeq kommer du att få genomgå tester som visar om du har en viss typ av gen som kallas HLA-B*5701. Bärare av HLA-B*5701-genen ska inte behandlas med Triumeq. Patienter med denna gen löper större risk att utveckla en allvarlig överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion) om de använder Triumeq (se ”Överkänslighetsreaktioner” i avsnitt 4).

Triumeq botar inte hiv-infektionen, men det minskar mängden virus i kroppen och håller den på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

Alla reagerar inte på behandlingen med Triumeq på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera hur effektiv behandlingen är för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Triumeq

Ta inte Triumeq:

- om du är **allergisk** (*överkänslig*) mot dolutegravir, abakavir (eller något annat läkemedel som innehåller abakavir) eller lamivudin, eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Läs all information om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4 noga.

- om du tar ett läkemedel som heter **dofetilid** (används för behandling av hjärtsjukdomar).
→ Om du tror att något av detta gäller dig ska du tala om det för din läkare.

Varningar och försiktighet

VIKTIGT – Överkänslighetsreaktioner

Triumeq innehåller abakavir och dolutegravir. Båda dessa aktiva substanser kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion, som kan vara livshotande hos människor som fortsätter att ta läkemedel som innehåller abakavir.

Du måste läsa all information under ”Överkänslighetsreaktioner” i texttrutan i avsnitt 4 noga.

På förpackningen med Triumeq finns ett **Varningskort** för att uppmärksamma dig och vårdpersonalen om överkänslighet. **Ta loss detta kort och bär det alltid med dig.**

Vissa personer som tar Triumeq eller andra kombinationsbehandlingar mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar än andra. Du behöver känna till dessa extra risker:

- om du har måttlig eller svår leversjukdom
- om du tidigare har haft en **leversjukdom**, inklusive hepatit B eller C (om du har hepatit B-infektion, ska du inte sluta ta Triumeq utan att ha rådfrågat läkare, eftersom hepatiten kan komma tillbaka)
- om du har njurbesvär.
→ **Om något av detta gäller dig ska du tala med din läkare innan du tar Triumeq.** Du kan behöva extra kontroller, däribland blodprover, medan du tar läkemedlet. Se avsnitt 4 för mer information.

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir

Även patienter som inte har genen HLA-B*5701 kan utveckla en **överkänslighetsreaktion** (en allvarlig allergisk reaktion).

→ **Läs all information om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4 i denna bipacksedel noga.**

Risk för hjärtattack

Möjligheten att abakavir ökar risken att drabbas av en hjärtattack kan inte uteslutas.

→ **Tala om för din läkare** om du har hjärtbesvär, om du röker eller har andra sjukdomar som kan öka risken för hjärtsjukdom, som högt blodtryck eller diabetes. Sluta inte att ta Triumeq såvida inte läkaren råder dig till att göra det.

Var uppmärksam på viktiga symtom

En del personer som tar läkemedel mot hiv-infektion utvecklar andra tillstånd, som kan vara allvarliga. Dessa är:

- symtom på infektioner och inflammationer
- ledsmärta, stelhet och skelettbesvär.

Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Triumeq.

→ **Läs informationen under ”Andra möjliga biverkningar av kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

Skydda andra

Hiv-infektion sprids vid sexuell kontakt med någon som är smittad, eller genom överföring via smittat blod (t.ex. om man använder samma injektionsnålar). Du kan fortfarande föra hiv-smitta vidare när du tar det här läkemedlet, även om effektiv antiretroviral behandling minskar risken. Diskutera med din läkare om nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Barn

Detta läkemedel får inte ges till barn under 12 års ålder. Användning av Triumeq till barn under 12 år har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Triumeq

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive växtbaserade läkemedel och andra receptfria läkemedel.

Ta inte Triumeq tillsammans med följande läkemedel:

- dofetilid, som används för att behandla **hjärtsjukdomar**.

En del läkemedel kan påverka hur Triumeq verkar, eller öka risken att få biverkningar. Triumeq kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

Tala om för din läkare om du tar något läkemedel *i följande lista*:

- metformin, för behandling av **diabetes**
- så kallade **antacida** (syranutraliserande), läkemedel mot **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**. **Ta inte antacida** under 6 timmar innan du ska ta Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Triumeq (*se även avsnitt 3*).
- kalciumtillskott, järntillskott och multivitaminer. **Ta inte kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer** inom 6 timmar innan du ska ta Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Triumeq (*se också avsnitt 3*).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, för behandling av **hiv-infektion**
- läkemedel (vanligen vätskor) innehållande sorbitol och andra sockeralkoholer (som xylitol, mannitol, laktitol och maltitol), om de tas regelbundet
- andra läkemedel som innehåller lamivudin för behandling av **hiv-infektion** eller **hepatit B-infektion**
- kladribin, används för behandling av **hårcellsleukemi**
- rifampicin, för behandling av tuberkulos (tbc) och andra **bakterieinfektioner**
- trimetoprim/sulfametoxazol, ett antibiotikum för behandling av **bakterieinfektioner**
- fenytoin och fenobarbital, för behandling av **epilepsi**
- oxkarbamazepin och karbamazepin, för behandling av **epilepsi** och **bipolär sjukdom**
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel mot **depression**
- **metadon**, används som **heroinsubstitut**. Abakavir ökar hastigheten med vilken metadon försvinner från kroppen. Om du tar metadon, kommer du att kontrolleras med avseende på utsättningssymtom. Metadondosen kan behöva ändras.

→ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar något av dessa läkemedel. Läkaren kanske bestämmer att dosen måste ändras eller att du behöver gå på fler kontroller.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

→ **Tala med din läkare** om risker och fördelar med att ta Triumeq.

Om du har tagit Triumeq under din graviditet, kan läkaren begära regelbundna blodprover och andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amning

Kvinnor som är hiv-positiva får inte amma eftersom hiv-infektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Triumeq kan också gå över i bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma:

→ **Tala med din läkare omgående.**

Körförmåga och användning av maskiner

Triumeq kan göra dig yr och ha andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

→ **Kör inte fordon och använd inte maskiner** om du inte är säker på att din uppmärksamhet inte påverkats.

3. Hur du tar Triumeq

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- **Den vanliga dosen är en tablett en gång dagligen.**

Svälj tablettens med någon vätska. Triumeq kan tas med eller utan mat.

Användning för barn och ungdomar

Barn och ungdomar mellan 12 och 17 år som väger minst 40 kg kan ta vuxendosen, dvs. en tablett en gång dagligen.

Ta inte antacida inom 6 timmar innan du ska ta Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Triumeq. Andra syraneutraliserande läkemedel såsom ranitidin och omeprazol kan tas samtidigt som Triumeq.

→ Tala med din läkare för att få mer information om syraneutraliserande läkemedel tillsammans med Triumeq.

Ta inte kalcium- eller järntillskott inom 6 timmar innan du ska ta Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Triumeq.

→ Tala med din läkare för att få mer råd om hur du tar kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer tillsammans med Triumeq.

Om du har tagit för stor mängd av Triumeq

Om du tar för många Triumeq-tabletter ska du **kontakta läkare eller apotekspersonal för att få råd**. Visa dem om möjligt Triumeq-förpackningen.

Om du har glömt att ta Triumeq

Om du har glömt en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det är dags för nästa dos inom 4 timmar ska du dock hoppa över den dos du missat och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan med din behandling som tidigare.

→ **Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd dos.

Om du har slutat att ta Triumeq

Om du har slutat att ta Triumeq av något skäl – särskilt om orsaken är att du tror att du har en biverkning eller på grund av att du har en annan sjukdom:

Tala med din läkare innan du börjar ta läkemedlet igen. Läkaren kommer att undersöka om dina symtom berodde på en överkänslighetsreaktion. Om läkaren tror att det finns ett samband

mellan dina symtom och en överkänslighetsreaktion, **kommer du att bli tillsagd att aldrig mer ta Triumeq eller något annat läkemedel som innehåller abakavir eller dolutegravir.** Det är viktigt att du följer detta råd.

Om din läkare råder dig att börja ta Triumeq igen, kan du bli tillsagd att ta de första doserna på en plats där du har omedelbar tillgång till medicinsk vård om det skulle behövas.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

När du behandlas för hiv kan det vara svårt att avgöra om ett symtom är en biverkning av Triumeq eller andra läkemedel som du tar, eller om det beror på själva hiv-infektionen. **Därför är det mycket viktigt att du talar med din läkare om din hälsa skulle förändras på något sätt.**

Även patienter som inte har genen HLA-B*5701 kan utveckla **en överkänslighetsreaktion** (en allvarlig allergisk reaktion) som beskrivs i den här bipacksedeln under rubriken "Överkänslighetsreaktioner". **Det är mycket viktigt att du läser och förstår informationen om denna allvarliga reaktion.**

Utöver de biverkningar som nämns nedan för Triumeq, kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.

Det är viktigt att du läser informationen i detta avsnitt under "Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv".

Överkänslighetsreaktioner

Triumeq innehåller abakavir och dolutegravir. Båda dessa aktiva substanser kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion.

Sådana överkänslighetsreaktioner är vanligare bland människor som tar läkemedel som innehåller abakavir.

Vem får dessa reaktioner?

Alla som tar Triumeq kan utveckla en överkänslighetsreaktion, som kan bli livshotande om de fortsätter att ta Triumeq.

Du löper större risk att utveckla denna reaktion om du har en gen som kallas HLA-B*5701 (men du kan få en reaktion även om du inte har denna gen). Du bör ha testats för denna gen innan du ordinerades Triumeq. Om du vet att du har denna gen, ska du berätta det för läkaren.

Omkring 3 till 4 av 100 patienter som behandlades med abakavir i en klinisk studie och som inte hade genen HLA-B*5701 utvecklade en överkänslighetsreaktion.

Vilka är symtomen?

De vanligaste symtomen är:

feber (hög kroppstemperatur) och **hudutslag**.

Andra vanliga symtom är:

illamående, kräkningar, diarré, buk-(mag-)smärtor, uttalad trötthet.

Andra symtom är:

smärta i leder eller muskler, svullen hals, andfåddhet, halsont, hosta, tillfällig huvudvärk, inflammation i ögat (konjunktivit), sår i munnen, lågt blodtryck, stickningar och domningar i händer och fötter.

När kommer dessa reaktioner?

Överkänslighetsreaktioner kan komma när som helst under behandling med Triumeq, men är troligare under de första 6 behandlingsveckorna.

Kontakta omedelbart din läkare:

- 1 om du får hudutslag ELLER**
- 2 om du får symtom från minst 2 av följande grupper:**
 - feber
 - andfåddhet, halsont eller hosta
 - illamående eller kräkningar, diarré eller buksmärta
 - uttalad trötthet eller värk och smärta eller allmän sjukdomskänsla.

Din läkare råda dig att sluta ta Triumeq.

Om du har slutat att ta Triumeq

Om du har slutat att ta Triumeq på grund av en överkänslighetsreaktion, **får du ALDRIG MER ta Triumeq, eller något annat läkemedel som innehåller abakavir**. Om du gör det kan du inom några timmar få ett farligt lågt blodtryck, vilket kan leda till döden. Du ska inte heller någonsin ta något läkemedel som innehåller dolutegravir.

Om du har slutat att ta Triumeq av något skäl – särskilt om orsaken är att du tror att du har en biverkning eller på grund av annan sjukdom:

Tala med din läkare innan du börjar ta läkemedlet igen. Läkaren kommer att undersöka om dina symtom berodde på en överkänslighetsreaktion. Om läkaren tror att det finns ett samband, **kommer du att bli tillsagd att aldrig mer ta Triumeq eller något annat läkemedel som innehåller abakavir**. Du kan också bli tillsagd att aldrig mer ta något annat läkemedel som innehåller dolutegravir. Det är viktigt att du följer detta råd.

Ibland har överkänslighetsreaktioner utvecklats hos personer som börjat om med ett abakavirinnehållande läkemedel, men som endast hade ett av symtomen på Varningskortet innan de slutade att ta det.

I mycket sällsynta fall har patienter som tidigare tagit läkemedel innehållandes abakavir och som inte haft några symtom på överkänslighet utvecklat en överkänslighetsreaktion när de börjar ta dessa läkemedel igen.

Om din läkare råder dig att börja ta Triumeq igen, kan du bli tillsagd att ta de första doserna på en plats där du har omedelbar tillgång till medicinsk vård om det skulle behövas.

Om du är överkänslig mot Triumeq, ska du lämna tillbaka alla Triumeq-tabletter som du har kvar så att de omhändertas på ett säkert sätt. Rådfråga läkare eller apotekspersonal.

På förpackningen med Triumeq finns ett **Varningskort** för att uppmärksamma dig och vårdpersonalen om överkänslighet. **Ta loss detta kort och bär det alltid med dig.**

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 personer**:

- huvudvärk
- diarré
- illamående
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- brist på ork (*kraftlöshet*).

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 personer**:

- överkänslighetsreaktion (se ”Överkänslighetsreaktioner” tidigare i detta avsnitt)
- aptitlöshet
- hudutslag
- klåda (*pruritus*)
- kräkningar
- magsmärta
- magbesvär
- matsmältningsbesvär
- väderspänning (*flatulens*)
- yrsel
- onormala drömmar
- mardrömmar
- depression (känsla av djup nedstämdhet och värdelöshet)
- oro
- trötthet
- feber (*hög kroppstemperatur*)
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- håravfall
- smärta och obehag i muskler
- ledsmärta
- svaghetskänsla
- allmän sjukdomskänsla.

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjda leverenzymvärden.

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer**:

- inflammation i levern (*hepatit*)
- självmordstankar och självmordsbeteende (framförallt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem).

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- minskat antal celler som deltar i blodets koagulation (*trombocytopeni*)
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*) eller litet antal vita blodkroppar (*neutropeni*)
- ökad halt av socker (glukos) i blodet
- ökad halt av triglycerider (typ av fett) i blodet.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos upp till **1 av 1 000 personer**:

- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
leversvikt (tecken på detta kan vara att hud och ögonvitor gulnar, eller ovanligt mörk urin).

Sällsynta biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjd halt av ett enzym som kallas *amylas*.

Mycket sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos upp till **1 av 10 000 personer**:

- domningar och stickningar i huden
- svaghetskänsla i armar och ben
- hudutslag, som kan bilda blåsor och se ut som små måltavlor (mörk fläck i mitten av ett ljusare område omgivet av en mörk ring) (*erythema multiforme*)
- ett utbrett hudutslag med blåsor och fjällande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*) och en allvarligare form som orsakar hudfjällning på mer än 30 % av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolys*)
- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)

Mycket sällsynta biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- oförmåga hos benmärgen att bilda nya röda blodkroppar (*ren erytrocytopeni*).

Om du får biverkningar

→ **Tala med din läkare.** Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv

Kombinationsbehandling som Triumeq kan göra att andra tillstånd utvecklas under hiv-behandlingen.

Symtom på infektioner och inflammationer

Personer med avancerad hiv-infektion (aids) har ett svagt immunsystem och risken är större att de får allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). Sådana infektioner kan ha varit ”tysta” och inte upptäckts av det svaga immunsystemet före behandlingen börjat. När behandlingen startat blir immunsystemet starkare och kan bekämpa infektionerna, vilket kan orsaka infektions- eller inflammationssymtom. Symtomen inkluderar vanligtvis **feber** samt något av följande:

- huvudvärk
- magknip
- andningssvårigheter.

I sällsynta fall, då immunsystemet blir starkare, kan det också angripa frisk kroppsvävnad (*autoimmuna sjukdomar*). Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du börjat ta läkemedel mot din hiv-infektion. Symtomen kan omfatta:

- hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag) eller darrningar
- hyperaktivitet (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser)
- svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen.

Om du får symtom på en infektion och inflammation eller om du märker några av symtomen som nämns ovan:

→ **Tala omedelbart om det för din läkare.** Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

Ledsmärta, stelhet och skelettbesvär

Vissa personer som tar kombinationsbehandling mot hiv drabbas av ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Osteonekros innebär att delar av skelettvävnaden dör eftersom blodförsörjningen till skelettet minskar. Risken att drabbas av detta ökar om:

- kombinationsbehandlingen har pågått länge
- antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider tas samtidigt
- man dricker alkohol
- immunsystemet är mycket svagt
- man är överviktig.

Tecken på osteonekros är:

- stelhet i lederna
- värk och smärta (särskilt i höfter, knän eller skuldror)
- svårigheter att röra sig.

Om du får något av dessa symtom:

→ **Tala om det för din läkare.**

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Triumeq ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”Utg.dat” resp. ”EXP”.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvara burken noggrant tillsluten. Ta inte ut torkmedlet.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är dolutegravir, abakavir och lamivudin. Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir, 600 mg abakavir (som sulfat) och 300 mg lamivudin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa, povidon, K29/32, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat. Opadry II Purple 85F90057 innehåller

polyvinylalkohol – partiellt hydrolyserat, titandioxid, makrogol/PEG, talk, svart järnoxid och röd järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Triumeq filmdragerade tabletter är lila, bikonvexa, ovala och präglade med ”572 Tri” på ena sidan. De filmdragerade tabletterna finns i burkar med 30 tabletter.

Burken innehåller ett torkmedel för att minska fukt. När burken har öppnats ska torkmedlet lämnas kvar i burken, ta inte ut det.

Det finns också flerpäck med 90 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 30 filmdragerade tabletter). Eventuellt finns inte alla förpackningsstorlekar i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

ELLER

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.