

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Triumeq on tarkoitettu ihmisen tyypin 1 immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille ja vähintään 25 kg painaville nuorille ja lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg:n painoiset)

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja ei pidä antaa aikuisille, nuorille tai lapsille, jotka painavat alle 25 kg, koska kyseessä on kiinteä yhdistelmätabletti, jolloin annoksen pienentäminen ei ole mahdollista. Vähintään 3 kuukauden ikäisille lapsille, jotka painavat 6 – < 25 kg, käytetään dispergoituvia Triumeq-tabletteja.

Erillisiä dolutegraviiri-, abakaviiri- tai lamivudiinivalmisteita on saatavilla, jos jonkin vaikuttavan aineen käytön keskeyttäminen tai annoksen muuttaminen on aiheellista. Näissä tapauksissa lääkärin pitää tutustua näiden lääkevalmisteiden tuotetietoihin.

Erillistä dolutegraviiriannosta (kalvopäällysteisiä tai dispergoituvia tabletteja) voidaan käyttää, jos annoksen muuttaminen on lääkeaineiden yhteisvaikutusten takia aiheellinen, esim. rifampisiini, karbamatsiini, okskarbatsiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma, etraviriini (ilman

tehostettuja proteaasin estäjiä), efavirentsi, nevirapiini tai tipranaviiri/ritonaviiri (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Dispergoituvat tabletit

Dispergoituvia Triumeq-tabletteja on saatavilla vähintään 3 kuukauden ikäisille potilaille, jotka painavat 6 – < 25 kg. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien sisältämän dolutegraviirin biologinen hyötyosuus ei ole toisiaan vastaava, minkä takia lääkeumotoja ei saa korvata toisillaan suoraan (ks. kohta 5.2).

Unohtunut annos

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Lamivudiinialtistus kuitenkin suurenee merkittävästi potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Triumeq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 kuukauden ikäisten tai alle 6 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapeat terapeuttiset alueet ja jotka ovat orgaanisten kationien kuljettajia (OCT) 2:n substraatteja, mukaan lukien mutta ei rajoittuen fampridiiniin (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini, ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyssreaktiot (ks. myös kohta 4.8)

Sekä abakaviirin että dolutegraviirin käyttöön liittyy yliherkkyyssreaktioiden riski (ks. kohta 4.8). Näillä yliherkkyyssreaktioilla on joitakin yhteisiä piirteitä, kuten kuume ja/tai ihottuma, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Ei ole mahdollista määrittää kliinisesti, johtuuko Triumeq-valmisteeseen liittyvä yliherkkyyssreaktio abakaviirista vai dolutegraviirista. Abakaviirin yhteydessä on todettu enemmän yliherkkyyssreaktioita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti. Abakaviirin aiheuttamien yliherkkyyssreaktioiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviirin aiheuttamia yliherkkyyssreaktioita on raportoitu pienellä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleeliä.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.
- Triumeq-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B*5701-alleeliä ja joilla on ollut epäilty yliherkkyyssreaktio aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana.
- **Triumeq-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701 alleeliä, jos epäillään yliherkkyyssreaktiota. Viivästys Triumeq-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa välittömään ja hengenvaaralliseen reaktioon. Potilaan kliinistä tilaa mukaan lukien maksan aminotransferaasi- ja bilirubiiniarvoja on seurattava.
- Jos Triumeq-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyyssreaktion vuoksi, **hoitoa Triumeq-valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria tai dolutegraviiria ei saa koskaan aloittaa uudelleen.**
- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviirin aiheuttaman yliherkkyyssreaktion jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyssreaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyyssreaktion saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Triumeq-tabletit, jotta vältetään abakaviirin ja dolutegraviirin käytön uudelleenaloittaminen.

Yliherkkyyssreaktioiden kliininen kuvaus

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

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

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

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoidon muusta syystä kuin yliherkkyyssreaktion oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviirihoidon uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

Paino ja metaboliset parametrit

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

Maksasairaus

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

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

Potilaat, joilla on krooninen hepatiitti B tai C

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

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

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

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

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Vaikka abakaviiria koskevien kliinisten tutkimusten ja havainnointitutkimusten tuloksissa on epäjohtonsuuntaisuutta, useat tutkimukset viittaavat suurentuneeseen sydän- ja verisuonitapahtumien (erityisesti sydäninfarktin) riskiin abakaviirihoitoa saaneilla potilailla. Siksi Triumeq-valmistetta potilaalle määrättäessä on ryhdyttävä toimiin kaikkien vaikutettavissa olevien riskitekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

Lisäksi abakaviiria sisältävien hoitojen sijaan on harkittava muita hoitovaihtoehtoja, kun hoidetaan potilaita, joilla sydän- ja verisuonitapahtumien riski on suuri.

Osteonekroosi

Osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (joita ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, bisfosfonaatit, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), mutta osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti pitkälle edenneitä HIV-tautia sairastavilla potilailla ja/tai pitkään jatkuneen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana. Potilaita on kehoitettava

ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunistiset infektiot

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

Potilaat, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta

Jos Triumeq-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min, lamivudiinialtistus (AUC) saattaa olla 1,6–3,3-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla kreatiniinipuhdistuma on ≥ 50 ml/l. Turvallisuuustietoja ei ole saatavilla satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista, joissa Triumeq-valmistetta verrattiin sen yksittäisiin komponentteihin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min ja jotka saivat annossäädelyä lamivudiinia. Alkuperäisissä lamivudiinin myyntiluatutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin yhdessä tsidovudiinin kanssa, suurempaan lamivudiinialtistukseen liittyi enemmän hematologista toksisuutta (neutropenia ja anemia), vaikkakin neutropenia tai anemia johti hoidon lopettamiseen alle 1 prosentilla tutkittavista. Lamivudiinin käytön yhteydessä saattaa esiintyä muitakin haittavaikutuksia, kuten ruoansulatuselimistöön ja maksaan liittyviä häiriöitä.

Jos Triumeq-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on pitkäkestoisesti 30–49 ml/min, häntä on tarkkailtava lamivudiiniin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti hematologisen toksisuuden, varalta. Jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva neutropenia tai anemia, lamivudiinin annosta tulee muuttaa lamivudiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti, mikä ei ole mahdollista Triumeq-valmisteella. Näin ollen Triumeq-valmisteen käyttö on lopetettava ja hoito-ohjelma on rakennettava yksittäisistä komponenteista.

Lääkeaineresistenssi

Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on integraasinestäjäresistenssi. Tämä johtuu siitä, että suositeltu dolutegraviiriannos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille, joilla on integraasinestäjäresistenssi, eikä tietoa ole riittävästi dolutegraviiriannoksen suosittelemiseksi nuorille, lapsille ja imeväisille, joilla on integraasinestäjäresistenssi.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Dolutegraviirin suositusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, mäkikuisman, etraviriinin (ilman tehostettuja (boosted) proteaasin estäjiä), efavirentsin, nevirapiinin, tai tipranaviirin/ritonaviirin, kanssa (ks. kohta 4.5).

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

Jos Triumeq otetaan ruuan yhteydessä, voidaan kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita ottaa samanaikaisesti. Jos Triumeq otetaan tyhjiin vatsaan kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita suositellaan otettavaksi 6 tuntia ennen Triumeqin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

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

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

Triumeq-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun dolutegraviiria, abakaviiria, lamivudiinia tai emtritsitabiinia sisältävän lääkevalmisteen kanssa paitsi, jos dolutegraviiriannoksen muuttaminen on lääkeaineiden yhteisvaikutusten takia aiheellinen (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Triumeq sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus dolutegraviiriin, abakaviiriin ja lamivudiinin farmakokinetiikkaan

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

Tietty mahalaikun happamuutta vähentävät lääkeaineet heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 1).

Abakaviiri metaboloituu UGT (UGT2B7) -entsyymien ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoivien (esim. rifampisiini, karbamatsiini ja fenytoiini) tai estävien (esim. valproiinihappo) lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta.

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

kuljettajaproteiinin eston aiheuttamat yhteisvaikutukset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä.

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

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

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

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

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

In vitro abakaviirin on osoitettu voivan estää sytokromi CYP1A1:n toimintaa ja että sen kyky estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa on rajallinen. Abakaviiri oli MATE1:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

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

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

Yhteisvaikutustaulukko

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

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Antiretroviraaliset lääkkeet		
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_τ ↓ 88 % Etraviriini ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä pienensi dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviirin suositeltu annos potilaille, jotka käyttävät etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä, on 50 mg kahdesti vuorokaudessa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Lopinaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_τ ↑ 28 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Darunaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_τ ↓ 36 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Efavirensi/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_τ ↓ 75 % Efavirensi ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti efavirensin kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin efavirensia annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Nevirapiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu. Induktion vuoksi on odotettavissa vastaava altistuksen pieneminen kuin efavirentsin yhteydessä.)	Samanaikainen anto nevirapiinin kanssa saattaa pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa entsyymi- induktion vuoksi eikä sitä ole tutkittu. Nevirapiinin vaikutus dolutegraviirialtistukseen on todennäköisesti vastaava tai pienempi kuin efavirentsilla. Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti nevirapiinin kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin nevirapiinia annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Tenofoviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _t ↓ 8 % Tenofoviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun Triumeq-valmistetta käytetään yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa.
Emtrisitabiini, didanosiiini, stavudiini, tsidovudiini.	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdistelmänä emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa, koska sekä lamivudiini (jota Triumeq sisältää) ja emtrisitabiini ovat sytidiinianalogeja (eli on olemassa solunsisäisten yhteisvaikutusten riski, (ks. kohta 4.4)).

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>Proteaasin estäjät (PI, Protease Inhibitor)</i>		
Atatsanaviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atatsanaviiri ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Atatsanaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Tipranaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Dolutegraviirin suositusannos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti tipranaviiri/ritonaviiri -yhdistelmän kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin tipranaviiria/ritonaviiria annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Fosamprenaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Fosamprenaviiri/ritonaviiri -yhdistelmä pienentää dolutegraviirin pitoisuuksia, mutta rajoitetun tiedon mukaan yhdistelmä ei vähentänyt dolutegraviirin tehoa vaiheen III tutkimuksissa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / abakaviiri	Abakaviiri AUC ↓ 32 %	

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Darunaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _t ↓ 38 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut viruslääkkeet		
Daklatasviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 45 % Daklatasviiri ↔	Daklatasviiri ei kliinisesti merkittävästi muuttanut dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviiri ei muuttanut daklatasviirin pitoisuutta plasmassa. Annosmuutos ei ole tarpeen.
Infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet		
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / abakaviiri Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / lamivudiini (160 mg / 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vrk ajan / 300 mg:n kerta-annos)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Lamivudiini: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetopriimi: AUC ↔ Sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisten kationien kuljetuksen esto)	Triumeq-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Dolutegraviirin annos on 50 mg kaksi kertaan vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin rifampisiinia annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Rifabutiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Epilepsialääkkeet		
Karbamatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _t ↓ 73 %	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa kun sitä annetaan yhdessä karbamatsepiinin kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin karbamatsepiinia annetaan samanaikaisesti (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Fenobarbitaali/dolutegraviiri Fenytoiini/dolutegraviiri Okskarbatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu; UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa kun sitä annetaan yhdessä metaboliaan vaikuttavien indusoriaineiden kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin sitä annetaan samanaikaisesti metaboliaan vaikuttavien indusoriaineiden kanssa (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).
Antihistamiinit (histamiinin H₂-reseptorin salpaajat)		
Ranitidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Simetidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

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

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>Sorbitoli</i>		
Sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Triumeq-valmisteen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.
<i>Kaliumkanavan salpaajat</i>		
Fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini)/Dolutegraviiri	Fampridiini ↑	Samanaikainen käyttö dolutegraviirin kanssa voi aiheuttaa kouristuskohouksia johtuen OCT2-kuljettajien estosta aiheutuvasta plasman fampridiinipitoisuuden suurenemisesta; samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Fampridiinin samanaikainen käyttö Triumeqin kanssa on vasta-aiheista (kts. kohta 4.3).
<i>Antasidit ja ravintolisät</i>		
Magnesiumia/ alumiinia sisältävät antasidit / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (kompleksimuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit on otettava selvästi eri aikaan kuin Triumeq (vähintään 2 tuntia Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen).
Kalsiumvalmisteet/ dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (kompleksimuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	- Ruuan yhteydessä Triumeq voidaan ottaa samanaikaisesti kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien lisäravinteiden tai monivitamiinivalmisteiden kanssa. - Jos Triumeq otetaan tyhjiin vatsaan kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita suositellaan otettavaksi 6 tuntia ennen Triumeqin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Rautavalmisteet/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (kompleksimuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Dolutegraviirialtistuksessa havaittiin pienenemistä, kun dolutegraviiria

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Monivitamiinivalmisteet (kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät) / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	otettiin samanaikaisesti näiden ravintolisien kanssa paastotilassa. Kun kalsium- tai rautalisät otettiin samanaikaisesti dolutegraviirin kanssa ravituksessa tilassa, altistus muuttui ruuan vaikutuksesta ja oli samankaltainen kuin, jos dolutegraviiria annetaan paastotilassa.
<i>Kortikosteroidit</i>		
Prednisoni	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Metformiini/dolutegraviiri	Metformiini ↑ Dolutegraviiri ↔ Kun samanaikaisesti annetaan dolutegraviiria 50 mg kerran vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Kun annetaan samanaikaisesti dolutegraviiria 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Sokeritasapainon hallinnan säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttamista on harkittava, kun dolutegraviirin samanaikainen anto metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiini annoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutegraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks kohta 4.4).
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu, UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbamatsapiinin kanssa, on odotettavissa.)	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kahdesti vuorokaudessa annettaessa yhdessä mäkikuisman kanssa. Koska Triumeq on kiinteä yhdistelmätabletti, on ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiritabletti otettava noin 12 tuntia Triumeqin ottamisen jälkeen niin kauan, kuin sitä annetaan samanaikaisesti mäkikuisman kanssa (erillinen dolutegraviirivalmiste on saatavilla annoksen muuttamiseen, ks. kohta 4.2).

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>Oraaliset ehkäisyvalmisteet</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja norelgestromiini (NGMN) / dolutegraviiri	Dolutegraviirin vaikutus: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Dolutegraviirin vaikutus: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegraviirilla ei ollut farmakodynaamista vaikutusta luteinisoivaan hormoniin (LH), follikkelia stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Oraalisten ehkäisyvalmisteiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä käytetään samanaikaisesti Triumeq- valmisteen kanssa.
<i>Verenpainelääkkeet</i>		
riosiguaatti/abakaviiri	riosiguaatti ↑ Abakaviiri on CYP1A1- estäjä in vitro. Yhden riosiguaattiannoksen (0,5 mg) samanaikainen annostelu Triumeqia saaville HIV-potilaille johti noin kolminkertaiseen riosiguaatin AUC _(0-∞) - arvoon, kun sitä verrattiin historiallisiin, terveistä tutkittavista saatuihin AUC _(0-∞) -arvoihin.	Riosiguaattiannosta voidaan joutua pienentämään. Katso annostelusuositukset riosiguaatin valmisteyhteenvedosta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Triumeqia voidaan käyttää raskauden aikana mikäli se on kliinisesti tarpeellista.

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että dolutegraviirilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta. Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että abakaviirilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että lamivudiinilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

Tämän kolmoislääkityksen käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja tai ne ovat rajalliset (alle 300 altistunutta potilasta).

Kahdessa laajassa (yli 14 000 raskautta), Botswanassa (Tsepamo-tutkimus) ja Eswatinissa toteutetussa, ihmisen raskauksien lopputuloksia koskevassa seurantatutkimuksessa ja muista lähteistä

saaduissa tiedoissa ei ole todettu hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskin suurenemista dolutegraviirialtistuksen yhteydessä.

Kokopopulaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000 elävänä syntynyttä lasta kohti (0,05–0,1 %).

Tsepamo-tutkimuksesta saadut tiedot eivät osoita merkitsevää eroa hermostoputken kehityshäiriöiden esiintyvyydessä (0,11 %) vastasyntyneillä, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjalkohtana dolutegraviiria (yli 9 400 altistusta) verrattuna vastasyntyneisiin, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjalkohtana retroviruslääkettä, joka ei sisältänyt dolutegraviiria (0,11 %), tai vastasyntyneisiin, joiden äideillä ei ollut HIV-infektiota (0,07 %).

Eswatinissa suoritetun tutkimuksen tiedot osoittavat hermostoputken kehityshäiriöiden esiintyvyyden olevan samankaltainen (0,08 %) vastasyntyneillä, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjalkohtana dolutegraviiria (yli 4 800 altistusta), ja vastasyntyneillä, joiden äideillä ei ollut HIV-infektiota (0,08 %).

Retroviruslääkkeiden raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) analysoidut tiedot yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat dolutegraviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat abakaviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat lamivudiinille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, eivät viittaa merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden riskin suurenemiseen dolutegraviirilla, lamivudiinilla tai abakaviirilla verrattuna taustatasoon tai naisiin, joilla on HIV-infektio. APR -tietoja ei ole tai tiedot ovat riittämättömät (alle 300 altistunutta potilasta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana) dolutegraviirin, lamivudiinin ja abakaviirin yhteiskäytöstä raskaana olevilla naisilla.

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

Dolutegraviiri läpäisee istukan ihmisillä. HIV-infektion saaneilla raskaana olevilla naisilla sikiön napanuoran dolutegraviiripitoisuuden mediaani oli noin 1,3-kertainen verrattuna äidin perifeeriseen plasmapitoisuuteen.

Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin ei ole riittävästi tietoa.

Abakaviirilla tehty eläinkokeet ovat osoittaneet toksisuutta kehittyvälle alkioille ja sikiölle rotilla, mutta ei kaneilla. Lamivudiinilla tehty eläinkokeet osoittivat varhaisten alkiokuolemien lisääntymistä kaneilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3).

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt

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

Imetys

Dolutegraviiri erittyy ihmisillä äidinmaitoon pieninä määrinä (dolutegraviirin äidinmaidon ja äidin plasman suhteen mediaanin on osoitettu olevan 0,033). Dolutegraviirin vaikutuksista imetettävään vauvaan ei ole riittävästi tietoa.

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisillä äidinmaitoon.

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

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyivät dolutegraviiriin ja abakaviiri/lamivudiinin käyttöön, olivat pahoinvointi (12 %), unettomuus (7 %), huimaus (6 %) ja päänsärky (6 %).

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

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

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

Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleinen:	alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) kohoaminen
Melko harvinainen:	hepatiitti
Harvinainen:	akuutti maksan vajaatoiminta ¹ , kohonnut bilirubiini ²
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen:	ihottuma, kutina, alopesia ¹
Hyvin harvinainen:	monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme) ¹ , Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen:	nivelsärky ¹ , lihasvaivat ¹ (mukaanlukien myalgia ¹)
Harvinainen:	rabdomyolyysi ¹
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen:	väsymys
Yleinen:	heikkous, kuume ¹ , yleinen huonovointisuus ¹
<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen:	kreatiinikinaasiarvon (CK) kohoaminen, painonnousu
Harvinainen:	kohonneet amylaasiarvot ¹
¹ Tämä haittavaikutus todettiin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen dolutegraviirilla, abakaviirilla tai lamivudiinilla, kun niitä käytettiin muiden retroviruslääkkeiden kanssa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen Triumeq-valmisteella. ² Yhdessä kohonneiden transaminaasiarvojen kanssa.	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyyssreaktiot

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

Dolutegraviiriyliherkkyys

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

Abakaviiriyliherkkyys

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

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysreaktio, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

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

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

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

Metaboliset parametrit

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

Osteonekroosi

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Muutokset laboratorioarvoissa

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

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

Samanaikainen hepatiitti B tai C

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

Pediatriset potilaat

IMPAACT 2019 -tutkimuksessa 57:llä HIV-1-infektiota sairastavalla lapsella (ikä alle 12 vuotta ja paino vähintään 6 kg), jotka saivat suositusannoksina joko kalvopäällysteisiä tai dispergoituvia Triumeq-tabletteja, ei todettu muita turvallisuusriskejä kuin mitä aikuisilla oli havaittu.

Dolutegraviirista saatujen tietojen perusteella, kun sitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa imeväisten, lasten ja nuorten hoitoon, ei todettu muita turvallisuusriskejä kuin mitä aikuisilla oli havaittu.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava mahdollisia Myrkytystietokeskuksen ohjeita. Triumeq-valmisteen yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoitoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voidaan käyttää yliannostuksen hoidossa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Ei tiedetä, voidaanko abakaviiri poistaa peritoneaali- tai hemodialyysillä. Koska dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho in vitro

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

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

Abakaviirin keskimääräinen IC_{50} HIV-1-IIIB- ja HIV-1-HXB2-laboratoriokantoja vastaan oli välillä 1,4–5,8 μ M. Lamivudiinin IC_{50} -arvojen mediaani tai keskiarvo HIV-1-laboratoriokantoja vastaan

olivat välillä 0,007–2,3 μM . Abakaviirin IC_{50} -arvojen keskiarvo HIV-2- (LAV2- ja EHO-) laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 1,57–7,5 μM ja lamivudiinin välillä 0,16–0,51 μM .

Abakaviirin IC_{50} -arvot HIV-1-ryhmän M alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,002–1,179 μM , ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,022–1,21 μM ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,024–0,49 μM . Lamivudiinin IC_{50} -arvot HIV-1:n alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,001–0,170 μM , ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,030–0,160 μM ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,002–0,120 μM perifeerisissä veren mononuklearisoluissa.

HIV-1-isolaatit (CRF01_AE, $n = 2$; CRF02_AG, $n = 12$; ja alatyyppejä C tai CRF_AC, $n = 13$), jotka oli saatu 37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta aiemmin hoitamattomalta potilaalta, olivat herkkiä abakaviirille (IC_{50} :n kerrannaismuutokset $< 2,5$) ja lamivudiinille (IC_{50} :n kerrannaismuutokset $< 3,0$), lukuun ottamatta kahta CRF02_AG-isolaattia, joille abakaviirin IC_{50} -arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O isolaatit potilailta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiviraalista hoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

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

Antiviraalinen teho yhdistettynä muihin viruslääkkeisiin

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

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

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

Ihmisen seerumin vaikutus

Sataprosenttisessa ihmisen seerumissa dolutegraviirin tehon kerrannaissiirtymä (fold shift) oli keskimäärin 75-kertainen, minkä seurauksena proteiinin suhteen korjattu IC_{90} oli 0,064 mikrog/ml. Plasman proteiineihin sitoutumista selvittävät *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisina pitoisuuksina abakaviiri sitoutuu vain heikosti tai kohtalaisesti (noin 49-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %).

Resistenssi

Resistenssi in vitro: (dolutegraviiri)

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

Myöhemmissä selektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B klinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyypin C (n = 2) ja A/G (n = 2) isolaateissa integraasin substituutio R263K valikoitui yhdessä isolaatissa ja G118R kahdessa isolaatissa. R263K raportoitiin kahdella potilaalla, joilla oli B- ja C-alatyyppi, kliinisessä tutkimusohjelmassa aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneille potilaille, jotka eivät olleet käyttäneet integraasin estäjiä, mutta sillä ei ollut vaikutusta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. G118R heikentää herkkyyttä dolutegraviirille kohdennetuissa mutanteissa (kerrannaismuutos 10), mutta sitä ei havaittu potilailla, jotka saivat dolutegraviiria vaiheen III tutkimusohjelmassa.

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

Kliinisesti käyttökelpoista fenotyyppistä raja-arvoa (kerrannaismuutos villin tyypin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyyppinen resistenssi ennusti hoitotulosta paremmin.

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

Resistenssi in vivo: (dolutegraviiri)

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

Potilailla, joiden aiemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi, mutta jotka eivät olleet saaneet integraasiryhmän lääkkeitä (SAILING-tutkimus), integraasin estäjiin liittyviä substituutioita havaittiin neljällä 354:stä dolutegraviiria saaneesta potilaasta (seuranta-aika 48 viikkoa). Dolutegraviiria annettiin yhdessä tutkijan valitseman perushoito-ohjelman (background regimen, BR) kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella oli ainutlaatuinen integraasiin liittyvä substituutio R263K, jonka aiheuttama suurin kerrannaismuutos oli 1,93, yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substituutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaismuutos oli 0,92, ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aiemmin integraasin estäjiä tai tartuntana integraasille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

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

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

In vitro -abakaviirin aikana M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja se sai aikaan IC₅₀-arvon suurenemisen noin kaksinkertaiseksi, alle abakaviirin kliinisen raja-arvon, jossa kerrannaismuutos on 4,5. Jatketut siirrostukset nousevissa lääkepitoisuuksissa saivat aikaan kaksois-RT-mutanttien 65R/184V ja 74V/184V tai kolmois-RT-mutanttien 74V/115Y/184V valikoitumisen.

Kaksi mutaatiota sai aikaan 7–8-kertaisen muutoksen abakaviiriherkkyydessä. Yli 8-kertaiseen herkkyytymuutokseen tarvittiin kolmen mutaation yhdistelmä.

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I- tai M184V-aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa. Tätä varianttia syntyy sekä *in vitro* että HIV-1-infektoituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa. M184V-mutanteilla on huomattavasti alentunut herkkyys lamivudiinille ja vähentynyt virusreplikaatiokyky *in vitro*. M184V:n yhteydessä on todettu abakaviiriresistenssin suurenemista suunnilleen kaksinkertaiseksi, mutta se ei saa aikaan kliinistä resistenssiä abakaviirille.

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

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

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

	48 viikkoa	
	DTG 50 mg + ABC/3TC kerran vuorokaudessa N = 414	EFV/TDF/FTC kerran vuorokaudessa N = 419
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	88 %	81 %
Hoitojen välinen ero*	7,4 % (95 %:n lv: 2,5 %, 12,3 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	6 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	13 %
Syyt		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	2 %	10 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	5 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	0	< 1 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan		
Plasman virusmäärä lähtötilanteessa (kopiota/ml)	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100 000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
CD4-positiivisia soluja (solua/mm³) lähtötilanteessa		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 – < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
Sukupuoli		
Miehiä	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Naisia	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Etninen tausta		
Valkoihoisia	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikkalainen/afrikkalainen perimä/muu	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Ikä (vuotta)		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)

* Korjattu lähtötilanteen stratifointitekijöiden mukaan.

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

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

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

Huom: ABC/3TC = abakaviiri 600 mg, lamivudiini 300 mg Kivexa/Epzicom-nimisenä yhdistelmätablettina (fixed dose combination, FDC)

EFV/TDF/FTC = efavirentsi 600 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg, emtrisitabiini 200 mg Atripla-nimisenä yhdistelmätablettina.

Primaarisessa 48 viikon analyysissä dolutegraviiria ja ABC/3TC:tä saaneiden potilaiden hoitohaarassa virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli suurempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa, $p = 0,003$ ja sama hoitojen välinen ero havaittiin potilaissa, jotka määriteltiin lähtötilanteen HIV-RNA-tason mukaan ($< \text{tai} > 100\,000$ kopiota/ml). Mediaaniaika virologisen vasteen saavuttamiselle oli lyhyempi ABC/3TC + DTG -yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (28 päivää verrattuna 84 päivään, $p < 0,0001$). CD4-positiivisten T-solujen määrän muutoksen korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden oli 267 solua vs. 208 solua/mm³, vastaavasti ($p < 0,001$). Sekä virussuppression saavuttamiseen kuluva aika että muutos lähtötilanteen analyyseihin nähden olivat ennalta määriteltyjä ja kerrannaisuuden suhteen korjattuja. 96 viikon kohdalla vaste oli 80 % vs. 72 %. Ero päätemuuttujassa pysyi tilastollisesti merkitsevä (p = 0,006). Tilastollisesti korkeampi vaste DTG+ABC/3TC-hoitohaarassa johtui haittavaikutuksista johtuneiden keskeyttämisten suuremmasta määrästä EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa virusmäärästä riippumatta. Hoitojen väliset kokonaiserot viikolla 96 koskivat potilaita lähtötilanteen suuresta tai pienestä virusmäärästä riippumatta. Virologinen vaste säilyi viikon 144 kohdalla SINGLE-tutkimuksen avoimessa vaiheessa, DTG+ABC/3TC-hoitoaara (71 %) oli parempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitoaara (63 %). Hoidollinen ero oli 8,3 % (2,0; 14,6).

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

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

	DTG 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411	RAL 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411
Väestötiedot		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	35
Naisia	15 %	14 %
Muita kuin valkoihoisia	16 %	14 %
Hepatiitti B ja/tai C	13 %	11 %
CDC-luokka C	2 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	41 %	40 %

Viikon 48 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	88 %	85 %
Hoitojen välinen ero*	2,5 % (95 %:n lv: -2,2 %, 7,1 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	8 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	7 %
Syyt		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	2 %	1 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	86 %	87 %
Viikon 96 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	81 %	76 %
Hoitojen välinen ero*	4,5 % (95 %:n lv: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	74 %	76 %
* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan. † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla. ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta. § Sisältää syyt, kuten poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta, seurannasta pois pudonneet ja potilaan vetäytyminen tutkimuksesta. Huom: DTG = dolutegraviiri, RAL = raltegraviiri.		

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

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

	DTG 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 242	DRV + RTV 800 mg + 100 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 242
Väestötiedot		
Mediaani-ikä (vuotta)	34	34
Naisia	13 %	17 %
Muita kuin valkoihoisia	28 %	27 %
Hepatiitti B ja/tai C	11 %	8 %
CDC-luokka C	4 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	33 %	33 %
Viikon 48 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	90 %	83 %
Hoitojen välinen ero*	7,1 % (95 %:n lv: 0,9 %, 13,2 %)	

Virologisen vasteen puuttuminen†	6 %	7 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	4 %	10 %
Syyt		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	1 %	4 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	2 %	5 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC- hoitohaarassa	90 %	85 %
Mediaaniaika virussuppression saavuttamiseen**	28 vuorokautta	85 vuorokautta
* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan, p = 0,025. † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla. ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta. § Sisältää syyt, kuten potilaan vetäytyminen tutkimuksesta, seurannasta pois putoaminen, poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta. ** p < 0,001. Huom: DRV + RTV = darunaviiri + ritonaviiri, DTG = dolutegraviiri.		

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

ARIA-tutkimuksessa (ING117172, satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu, non-inferioriteettiin tähtäävä monikeskustutkimus) 499 HIV-1 tartunnan saanutta antiretrovirushoitonaiivia aikuista naista satunnaistettiin 1:1 hoitona joko DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg kalvopäällysteisinä tabletteina tai atatsanaviiria 300 mg plus ritonaviiria 100 mg plus tenofoviiridisoproksiilia / emtrisitabiinia 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), kaikki annosteltuna kerran vuorokaudessa.

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

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

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

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

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

Tutkimuksen tulokset (Plasman HIV-1 RNA <50 c/mL) viikon 24 ja viikon 48 kohdalla – Snapshot Analyysi (ITT-E Populaatiossa)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Tämänhetkinen ART N=278 n (%)	Varhainen lääkevaihto ABC/DTG/3 TC FDC N=275 n (%)	Myöhäinen lääkevaihto ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Tuloksen Aikapiste	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 48	viikosta 24 viikkoon 48
Virologinen vaste	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologinen epäonnistuminen	1 %	1 %	<1 %	1 %
Syyt				
Analyysijakson tulos ei alita raja-arvoa	1 %	1 %	<1 %	1 %
Ei virologista dataa	14 %	10 %	17 %	7 %
Keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	4 %	0 %	4 %	2 %
Keskeytetty muista syistä	9 %	10 %	12 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmä lääke; ART = antiretroviraalinen hoito; HIV-1 = ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1; ITT-E = intent-to-treat exposed				

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

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

De novo -resistenssiä ei todettu integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille yhdelläkään potilaalla, joka oli saanut dolutegraviiria + abakaviiria/lamivudiinia mainituissa kolmessa tutkimuksessa. Vertailuvalmisteiden osalta tyypillinen resistenssi todettiin TDF/FTC/EFV-yhdistelmälle (SINGLE; kuusi tapausta, joissa havaittiin NNRTI-lääkeaineeseen liittyvä resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi) kahden NRTI-lääkeaineen + raltegraviirin yhdistelmälle (SPRING-2; neljä tapausta, joissa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin raltegraviiriresistenssi), mutta yhtään de novo -resistenssitapausta ei todettu potilailla, jotka saivat kahta NRTI-lääkeaineen + DRV/RTV:n yhdistelmää (FLAMINGO).

Pediatriset potilaat

Vaiheen I/II avoimessa 48 viikon kliinisessä annoshaku- ja monikeskustutkimuksessa (IMPAACT P1093/ING112578) arvioitiin dolutegraviirin farmakokineettisiä parametreja, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa, kun sitä annettiin yhdistelmähoitona muiden retroviruslääkevalmisteiden kanssa HIV-1-infektiota sairastaville ≥ 4 viikon – < 18 vuoden ikäisille

tutkittaville, jotka olivat tai eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet integraasin estäjä-ryhmään kuuluvia lääkkeitä (INSTI). Tutkittavat stratifioitiin ikäkohortin mukaan: 12 – < 18 vuoden ikäiset tutkittavat otettiin mukaan kohorttiin I ja 6 – < 12 vuoden ikäiset tutkittavat kohorttiin IIA. Suositeltua (painon ja iän mukaan määritettyä) annosta saaneista tutkittavista 67 % (16/24) saavutti kummassakin kohortissa HIV-1-RNA-määrän < 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi).

Avoimessa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa (IMPAACT 2019) arvioitiin kalvopäällysteisiä ja dispergoituvia, DTG/ABC/3TC kiinteitä yhdistelmä tabletteja alle 12-vuotiailla ja vähintään 6 kg ja alle 40 kg painavilla HIV-1-infektiota sairastavilla tutkittavilla, jotka olivat tai eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa. Viikon 48 tehoanalyysit koskivat 57:ää suositeltua (painon mukaan määritettyä) annosta ja valmistemuotoa saanutta, vähintään 6 kg painavaa tutkittavaa. Vähintään 6 kg painavista tutkittavista yhteensä 79 % (45/57) saavutti HIV-1-RNA-tason < 50 kopiota/ml ja 95 % (54/57) HIV-1-RNA-tason < 200 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi).

Satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ARROW) arvioitiin abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa annettuna yhdessä kolmannen retroviruslääkevalmisteen kanssa HIV-1-infektiota sairastavilla aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan annos kerran vuorokaudessa (n = 331) ja jotka painoivat vähintään 25 kg, saivat 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia joko erillisinä valmisteina tai kiinteänä yhdistelmävalmisteena. Viikolla 96 HIV-1-RNA-määrä oli < 80 kopiota/ml 69 %:lla tutkittavista, jotka saivat abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa yhdessä kolmannen retroviruslääkevalmisteen kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteinen Triumeq-tabletti on osoitettu biologisesti samanarvoiseksi erillisenä kalvopäällysteisenä tablettina otetun dolutegraviirin ja abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmätabletin (Fixed dose combination, FDC) (ABC/3TC FDC) kanssa, jotka annetaan erikseen. Tämä osoitettiin terveillä (paastonneilla) tutkittavilla (n=66) tehdyssä kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, jossa verrattiin Triumeq-valmistetta 1x50 mg dolutegraviiritablettiin yhdistettynä 1x600 mg abakaviiria ja 1x300 mg lamivudiinia sisältävään yhdistelmätablettiin.

Dispergoituvien tablettien sisältämän abakaviirin ja lamivudiinin suhteellinen biologinen hyötyosuus on vastaava kuin kalvopäällysteisillä tableteilla. Dispergoituvien tablettien sisältämän dolutegraviirin suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 1,7-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin tabletteihin. Dispergoituvia ja kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja ei siis voida vaihtaa suoraan toisiinsa (ks. kohta 4.2).

Seuraavassa kuvataan dolutegraviirin, lamivudiinin ja abakaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Imeytyminen

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

Dolutegraviirialtistus oli yleensä samanlainen terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla oli HIV1-infektio. Aikuispotilailla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka käyttivät 50 mg dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa, populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin perustuvat vakaan tilaan farmakokineettiset parametrit (geometrinen keskiarvo [variaatiokerroin, CV,

%)] olivat: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\text{max}} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja $C_{\text{min}} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 600 mg abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) C_{max} on 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} on 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiinin 300 mg annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan C_{max} on 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{24} on 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %).

Runsasrasvaisen aterian vaikutusta kalvopäällysteiseen Triumeq-tablettiin arvioitiin tutkittavien alaryhmässä ($n = 12$) kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annoksen bioekvivalenssitutkimuksessa. Kun kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja annettiin rasvaisen aterian yhteydessä, dolutegraviirin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 37 % suurempi ja AUC 48 % suurempi kuin paastonneina kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja saaneilla tutkittavilla. Abakaviirin C_{max} pieneni 23 % ja AUC pysyi muuttumattomana. Lamivudiinialtistus oli samanlainen ruuan kanssa ja ilman ruokaa. Nämä tulokset osoittavat, että kalvopäällysteiset Triumeq-tabletit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

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

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

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

Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmana, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (verrattavissa sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa ja suurempi kuin IC_{50}). Tutkimusten mukaan abakaviirin AUC likvorissa/AUC plasmassa -suhde on 30–44 %. Kun abakaviiria annetaan 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC_{50} :een, joka on 0,08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ tai 0,26 μM . Lamivudiinin keskimääräinen likvorin/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Keskushermostoon pääsevästä lamivudiinimäärästä tai pääsyn kliinisestä merkityksestä tehoon ei ole täsmällistä tietoa.

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

Biotransformaatio

Dolutegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta (9,7 % kokonaisannoksesta ihmisellä tehdyssä massatasapainotutkimuksessa). Dolutegraviiri

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

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

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

Yhteisvaikutukset

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

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

In vitro, abakaviiri ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (muuta kuin CYP1A1 ja CYP3A4 [rajallinen kyky], ks. kohta 4.5) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP ja P-gp tai MATE2-K. Abakaviiriin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

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

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

Lamivudiini ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

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

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

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Potilailla, jotka saavat lamivudiinia 300 mg kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika oli 16–19 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 L/h/kg. Pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että niillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Solunsisäinen farmakokinetiikka

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, abakaviirista ja lamivudiinista.

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, lamivudiinista ja abakaviirista.

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

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

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

Lamivudiinille saadun tiedon perusteella Triumeq-valmistetta ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min.

Ikäkkäät potilaat

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

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

Pediatriset potilaat

Kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa (IMPAACT P1093/ING112578 ja ODYSSEY/201296) arvioitiin kalvopäällysteisten ja dispergoituvien dolutegraviiritablettien farmakokinetiikkaa ≥ 4 viikon – < 18 vuoden ikäisillä imeväisillä, lapsilla ja nuorilla, joilla oli HIV-1-infektio. Dolutegraviirin AUC_{0-24h}- ja C_{24h}-keskiarvot HIV-1-positiivisilla pediatriassa tutkittavilla, jotka painoivat vähintään 6 kg, olivat verrattavissa aikuisten arvoihin, kun annostus oli 50 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa. C_{max}-keskiarvo oli suurempi pediatriassa tutkittavilla, mutta suurenemaa ei pidetä kliinisesti merkittävänä, sillä pediatrien ja aikuisten tutkittavien turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset.

Yhdessä tutkimuksessa (IMPAACT 2019) arvioitiin kalvopäällysteisten ja dispergoituvien Triumeq-tablettien farmakokinetiikkaa < 12 vuoden ikäisillä tutkittavilla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka olivat tai eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa. Käytettäessä suositeltuja annoksia kalvopäällysteisiä ja dispergoituvia Triumeq-tabletteja dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin AUC_{0-24h}-, C_{24h}- ja C_{max}-keskiarvot HIV-1-positiivisilla pediatriisilla tutkittavilla, jotka painoivat vähintään 6 kg ja alle 40 kg, olivat altistusalueilla, jotka aikuisilla ja lapsilla on todettu käytettäessä kunkin yksittäisen valmisteen suositeltuja annoksia.

Abakaviirin ja lamivudiinin farmakokinetiikasta on saatavilla tietoja lapsilta ja nuorilta, jotka ovat käyttäneet oraaliiliusta ja tabletteja suositeltuna annostuksena. Farmakokineettiset parametrit ovat verrattavissa aikuisten parametreihin. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation perusteella abakaviirin ja lamivudiinin ennustettu altistus (AUC_{0-24h}) on yksittäisten lääkeaineiden ennustetulla altistusalueella, kun dispergoituvia Triumeq-tabletteja käytetään suositusannoksina 6 – < 25 kg painavilla lapsilla ja nuorilla.

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit

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

Sukupuoli

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

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että etninen tausta ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Japanilaisille tutkittaville kerta-annoksena suun kautta annetun dolutegraviirin farmakokinetiikka näytti vastaavan länsimaisilla (yhdysvaltalaisilla) tutkittavilla todettuja farmakokineettisiä parametreja. Ei ole näyttöä siitä, että dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten etninen tausta vaikuttaa farmakokineettisiin parametreihin.

Samanaikainen hepatiitti B tai C

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

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

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

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

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

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suurten päivittäisten dolutedraviiriannosten pitkäaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto enintään 38 viikkoa). Dolutedraviirin ensisijainen vaikutus oli gastrointestinaalinen intoleranssi tai ärsytys, jota todettiin sekä rotilla että apinoilla annostasolla, joiden aiheuttama systeeminen altistus oli rotilla noin 38-kertainen ja apinoilla 1,5-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella. Koska gastrointestinaalisen intoleranssin katsotaan johtuvan vaikuttavan aineen paikallisesta annostelusta, yksiköt mg/kg tai mg/m² ovat sopivia turvallisuuden määrittäjiä tämän toksisuuden osalta. Gastrointestinaalista intoleranssia esiintyi apinoilla, kun annos oli 30-kertainen verrattuna ihmisen vastaavaan mg/kg-annokseen (verrattu 50-kiloiseen ihmiseen) ja 11-kertainen verrattuna ihmisen mg/m²-annokseen kliinisellä 50 mg:n kokonaisannoksella vuorokaudessa.

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

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

Lisääntymistoksisuus

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K29/32

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi - osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi

Makrogoli

Talkki

Musta rautaoksidi

Punainen rautaoksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen HDPE (high density polyethylene) -purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki ja polyetyleenillä päällystetty induktiokuumennuksella saumattu tiiviste.

Yksi purkki sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaineen.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

8. MYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.2014
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 20.6.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triumeq 5 mg/ 60 mg/ 30 mg dispergoituva tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 60 mg abakaviiria ja 30 mg lamivudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, dispergoituva

Keltainen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, dispergoituva tabletti, joka on kooltaan noin 14 x 7 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”SV WTU”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Triumeq on tarkoitettu ihmisen tyypin 1 immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon vähintään 3 kuukauden ikäisille ja 6 – < 25 kg painaville lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Lapset (vähintään 3 kuukauden ikäiset ja 6 – < 25 kg:n painoiset)

Dispergoituvien Triumeq-tablettien suositeltu annos määritetään painon mukaan (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 Dispergoituvien tablettien annossuositus lapsille, jotka ovat vähintään 3 kuukauden ikäisiä ja painavat 6 – < 25 kg

Paino (kg)	Vuorokausiannos	Tablettien määrä
6 – < 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC kerran vuorokaudessa	Kolme
10 – < 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC kerran vuorokaudessa	Neljä
14 – < 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC kerran vuorokaudessa	Viisi
20 – < 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC kerran vuorokaudessa	Kuusi

DTG = dolutegraviiri, ABC = abakaviiri, 3TC = lamivudiini.

Lapset (jotka ovat vähintään 3 kuukauden ikäisiä ja painavat 6 – < 25 kg), joille annetaan samanaikaisesti vahvoja entsyymi-induktoreja

Dolutegraviirin suositusannosta on muutettava, jos dispergoituvien Triumeq-tablettien kanssa annetaan samanaikaisesti etraviriinia (ilman tehostettuja proteaasinestäjiä), efavirentsia, nevirapiinia, rifampisiinia, tipranaviiria/ritonaviiria, karbamatsepiinia, fenytoiinia, fenobarbitaalia tai mäkikuismaa (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Dispergoituvien tablettien annossuositus vähintään 3 kuukauden ikäisille ja 6 – < 25 kg painaville lapsille, joille annetaan samanaikaisesti vahvoja entsyymi-induktoreja

Paino (kg)	Vuorokausiannos	Tablettien määrä
6 – < 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC kerran vuorokaudessa JA Ylimääräinen dolutegraviiriannos dispergoituvina tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.*	Kolme JA Ks. dispergoituvien dolutegraviiritablettien valmisteyhteenveto.
10 – < 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC kerran vuorokaudessa JA Ylimääräinen 20 mg:n dolutegraviiriannos dispergoituvina tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.*	Neljä JA Ks. dispergoituvien dolutegraviiritablettien valmisteyhteenveto.

Paino (kg)	Vuorokausiannos	Tablettien määrä
14 – < 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC kerran vuorokaudessa JA Ylimääräinen 25 mg:n dolutegraviiriannos dispergoituvina tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.* TAI Ylimääräinen 40 mg:n dolutegraviiriannos kalvopäällysteisinä tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.*	Viisi JA Ks. dispergoituvien dolutegraviiritablettien valmisteyhteenvedo. TAI Ks. kalvopäällysteisten dolutegraviiritablettien valmisteyhteenvedo.
20 – < 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC kerran vuorokaudessa JA Ylimääräinen 30 mg:n dolutegraviiriannos dispergoituvina tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.* TAI Ylimääräinen 50 mg:n dolutegraviiriannos kalvopäällysteisinä tabletteina noin 12 tunnin kuluttua Triumeq-valmisteen annosta.*	Kuusi JA Ks. dispergoituvien dolutegraviiritablettien valmisteyhteenvedo. TAI Ks. kalvopäällysteisten dolutegraviiritablettien valmisteyhteenvedo.

*Näissä tapauksissa lääkärin on perehdyttävä dolutegraviirin erilliseen valmistetietoon.

Erillisiä dolutegraviiri-, abakaviiri- tai lamivudiini- valmisteita on saatavilla, jos jonkin vaikuttavan aineen käytön keskeyttäminen tai annoksen muuttaminen on aiheellista. Näissä tapauksissa lääkärin pitää tutustua näiden lääkevalmisteiden tuotetietoihin.

Erillistä dolutegraviiriannosta (kalvopäällysteisiä tai dispergoituvia tabletteja) voidaan käyttää, jos annoksen muuttaminen on lääkeaineiden yhteisvaikutusten takia aiheellinen, esim. rifampisiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma, etraviriini (ilman tehostettuja proteaasin estäjiä), efavirensi, nevirapiini tai tipranaviiri/ritonaviiri (ks. taulukko 2 ja kohta 4.5).

Kalvopäällysteiset tabletit

Kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja on saatavilla potilaille, jotka painavat vähintään 25 kg. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien sisältämän dolutegraviirin biologinen hyötyosuus ei ole verrattavissa, minkä takia lääkekuuroja ei saa korvata toisillaan suoraan (ks. kohta 5.2).

Unohtunut annos

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Dolutedrugiin, abakaviiriin ja lamivudiiniin käytöstä vähintään 65-vuotiailla potilailla on saatavilla vain vähän tietoa. Näyttöä ei ole siitä, että iäkkäiden potilaiden annostuksen pitäisi olla erilainen kuin nuorempien aikuispotilaiden (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja ei ole saatavilla lamivudiiniin käytöstä alle 25 kg painavilla lapsilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tästä syystä Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi nuorille tai lapsille, jotka painavat 6 – < 25 kg ja joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Triumeq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 kuukauden ikäisten tai alle 6 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Triumeq voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Triumeq on dispergoitava juomaveteen. Ennen nielemistä tabletit on dispergoitava täysin 20 millilitraan (jos otetaan 4, 5 tai 6 tablettia) tai 15 millilitraan (jos otetaan 3 tablettia) juomavettä käyttäen mukana toimitettavaa lääkemittaa. Tabletteja ei saa pureskella, pilkkoa tai murskata. Lääkeannos on annettava 30 minuutin kuluessa sen valmistamisesta. Jos valmistamisesta on kulunut yli 30 minuuttia, annos on huuhdeltava pois ja on valmistettava uusi annos (ks. kohta 6.6 ja vaiheittaiset käyttöohjeet).

Lapsille, jotka eivät pysty ottamaan valmistetta mukana toimitetusta lääkemittasta, voidaan käyttää sopivan kokoista ruiskua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapeat terapeuttiset alueet ja jotka ovat orgaanisten kationien kuljettajia (OCT) 2:n substraatteja, mukaan lukien mutta ei rajoittuen fampridiiniin (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini, ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

<u>Yliherkkyysreaktiot (ks. myös kohta 4.8)</u>

Sekä abakaviirin että dolutegraviirin käyttöön liittyy yliherkkyyssreaktioiden riski (ks. kohta 4.8). Näillä yliherkkyyssreaktioilla on joitakin yhteisiä piirteitä, kuten kuume ja/tai ihottuma, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Ei ole mahdollista määrittää kliinisesti, johtuuko Triumeq-valmisteeseen liittyvä yliherkkyyssreaktio abakaviirista vai dolutegraviirista. Abakaviirin yhteydessä on todettu enemmän yliherkkyyssreaktioita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti. Abakaviirin aiheuttamien yliherkkyyssreaktioiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviirin aiheuttamia yliherkkyyssreaktioita on raportoitu pienellä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleeliä.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.
- Triumeq-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B*5701-alleeliä ja joilla on ollut epäilty yliherkkyyssreaktio aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana.
- **Triumeq-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701 alleeliä, jos epäillään yliherkkyyssreaktiota. Viivästys Triumeq-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa välittömään ja hengenvaaralliseen reaktioon. Potilaan kliinistä tilaa mukaan lukien maksan aminotransferaasi- ja bilirubiiniarvoja on seurattava.
- Jos Triumeq-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyyssreaktion vuoksi, **hoitoa Triumeq-valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria tai dolutegraviiria ei saa koskaan aloittaa uudelleen.**
- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviirin aiheuttaman yliherkkyyssreaktion jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyssreaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyyssreaktion saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Triumeq-tabletit, jotta vältetään abakaviirin ja dolutegraviirin käytön uudelleenaloittaminen.

Yliherkkyyssreaktioiden kliininen kuvaus

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

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

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

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoidon muusta syystä kuin yliherkkyyssreaktion oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviirihoidon uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

Paino ja metaboliset parametrit

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

Maksasairaus

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

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

Potilaat, joilla on krooninen hepatiitti B tai C

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

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

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

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

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Vaikka abakaviiria koskevien kliinisten tutkimusten ja havainnointitutkimusten tuloksissa on epäjohtomukaisuutta, useat tutkimukset viittaavat suurentuneeseen sydän- ja verisuonitapahtumien (erityisesti sydäninfarktin) riskiin abakaviirihoitoa saaneilla potilailla. Siksi Triumeq-valmistetta potilaalle määrättäessä on ryhdyttävä toimiin kaikkien vaikutettavissa olevien riskitekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

Lisäksi abakaviiria sisältävien hoitojen sijaan on harkittava muita hoitovaihtoehtoja, kun hoidetaan potilaita, joilla sydän- ja verisuonitapahtumien riski on suuri.

Osteonekroosi

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

Opportunistiset infektiot

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

Lääkeaineresistenssi

Triumeq-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on integraasineestäjäresistenssi, sillä tietoa ei ole riittävästi dolutegraviiriannoksen suosittelemiseksi nuorille, lapsille ja imeväisille, joilla on integraasineestäjäresistenssi.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Dolutegraviirin suositusannosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, mäkikuisman, etraviriinin (ilman tehostettuja (boosted) proteaasin estäjiä), efavirensin, nevirapiinin, tai tipranaviirin/ritonaviirin, kanssa (ks. kohta 4.5).

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

Jos Triumeq otetaan ruuan yhteydessä, voidaan kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita ottaa samanaikaisesti. Jos Triumeq otetaan tyhjiin vatsaan, kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita suositellaan otettavaksi 6 tuntia ennen Triumeqin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

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

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

Triumeq-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun dolutegraviiria, abakaviiria, lamivudiinia tai emtrisiitabiinia sisältävän lääkevalmisteen kanssa paitsi, jos dolutegraviiriannoksen muuttaminen on lääkeaineiden yhteisvaikutusten takia aiheellinen (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Triumeq sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin farmakokinetiikkaan

Dolutegraviiri eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla uridiinidifosfaattiglukuronosyyylitransferaasi (UGT)1A1-entsyymin välityksellä. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, CYP3A4:n, P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti, joten Triumeq-valmisteen anto samanaikaisesti muiden UGT1A1:tä, UGT1A3:a, UGT1A9:ää, CYP3A4:ää ja/tai P-gp:tä estävien lääkeaineiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa.

Näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien toimintaa indusoivat lääkeaineet saattavat pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeuttista tehoa (ks. taulukko 3).

Tietyt mahalaukun happamuutta vähentävät lääkeaineet heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 3).

Abakaviiri metaboloituu UGT (UGT2B7) -entsyymien ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoivien (esim. rifampisiini, karbamatsepiini ja fenytoiini) tai estävien (esim. valproiinihappo) lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta.

Lamivudiini erittyy munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittävät OCT2 ja MATE1 ja MATE2-K (multidrug and toxin extrusion transporter) -kuljettajaproteiinit. Trimetopriimin (näiden kuljettajaproteiinien estäjä) on osoitettu suurentavan lamivudiinin pitoisuuksia plasmassa, mutta tämä suureneminen ei ollut kliinisesti merkittävää (ks. taulukko 3). Dolutegraviiri on OCT2:n ja MATE1:n estäjä, mutta lamivudiinin pitoisuudet olivat poikittaisessa tutkimusanalyysissä samanlaisia riippumatta siitä, käytettiinkö samanaikaisesti dolutegraviiria vai ei, mikä viittaa siihen, että dolutegraviiri ei vaikuta lamivudiinialtistukseen *in vivo*. Lamivudiini on myös maksan OCT1 -kuljettajaproteiinin substraatti. Koska maksan kautta tapahtuvalla eliminaatiolla on vain vähäinen merkitys lamivudiinin puhdistumassa, OCT1-kuljettajaproteiinin eston aiheuttamat yhteisvaikutukset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä.

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

Dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

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

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten OCT2- ja MATE1 -kuljettajaproteiinien toimintaa. Potilaiden kreatiniinipuhdistuman (erittynyt osuus on riippuvainen OCT2- ja MATE-1-proteiinivälitteisestä kuljetuksesta) havaittiin pienentyneen 10–14 % *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa suurentaa *in vivo* sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OCT2- ja/tai MATE-1-proteiineista (esim. fampridiini [tunnetaan myös nimellä dalfampridiini], metformiini) (ks. taulukko 3).

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

In vitro abakaviirin on osoitettu voivan estää sytokromi CYP1A1:n toimintaa ja että sen kyky estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa on rajallinen. Abakaviiri oli MATE1:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

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

Taulukossa 3 on lueteltu varmistetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset valikoitujen retroviruslääkkeiden ja muiden kuin antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Yhteisvaikutustaulukko

Dolutegraviirin, abakaviirin, lamivudiinin ja muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 3 (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”, pitoisuus annosvälin lopussa ”C_τ”). Taulukkoa ei pidä tulkita kaiken kattavaksi, mutta se kuvaa tutkittuja luokkia.

Taulukko 3: Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Antiretroviraaliset lääkkeet		
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etraviriini ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä pienensi dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava potilaille, jotka käyttävät etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä. Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Lopinaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Darunaviiri+ritonaviiri+etraviriini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Efavirentsi/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirentsi ↔ (historialliset verrokkit) (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti efavirentsin kanssa. Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Nevirapiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu. Induktion vuoksi on odotettavissa vastaava altistuksen pieneneminen kuin efavirentsin yhteydessä.)	Samanaikainen anto nevirapiinin kanssa saattaa pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa entsyymi-induktion vuoksi eikä sitä ole tutkittu. Nevirapiinin vaikutus dolutegraviirialtistukseen on todennäköisesti vastaava tai pienempi kuin efavirentsilla. Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti nevirapiinin kanssa. Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Tenofoviiri Emtrisitabiini, didanosiiini, stavudiini, tsidovudiini.	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofoviiri ↔ Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun Triumeq-valmistetta käytetään yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa. Triumeq-valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdistelmänä emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa, koska sekä lamivudiini (jota Triumeq sisältää) ja emtrisitabiini ovat sytydiinianalogeja (eli on olemassa solunsisäisten yhteisvaikutusten riski, (ks. kohta 4.4)).

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>Proteaasin estäjät (PI, Protease Inhibitor)</i>		
Atatsanaviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atatsanaviiri ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Atatsanaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Tipranaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin suositusannosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti tipranaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa. Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Fosamprenaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Fosamprenaviiri/ritonaviiri -yhdistelmä pientää dolutegraviirin pitoisuuksia, mutta rajoitetun tiedon mukaan yhdistelmä ei vähentänyt dolutegraviirin tehoa vaiheen III tutkimuksissa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / abakaviiri	Abakaviiri AUC ↓ 32 %	

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Darunaviiri + ritonaviiri / dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut viruslääkkeet		
Daklatasviiri/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasviiri ↔	Daklatasviiri ei kliinisesti merkittävästi muuttanut dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviiri ei muuttanut daklatasviirin pitoisuutta plasmassa. Annosmuutos ei ole tarpeen.
Infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet		
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / abakaviiri Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / lamivudiini (160 mg / 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vrk ajan / 300 mg:n kerta-annos)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Lamivudiini: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetopriimi: AUC ↔ Sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisten kationien kuljetuksen esto)	Triumeq-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin annosta on muutettava, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin kanssa. Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Rifabutiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Epilepsialääkkeet		
Karbamatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava, kun sitä annetaan yhdessä karbamatsepiinin kanssa. Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Fenobarbitaali/dolutegraviiri Fenytoiini/dolutegraviiri Okskarbatsepiini/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu; UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava, kun sitä annetaan yhdessä metaboliaan vaikuttavien indusoriaineiden kanssa. Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
Antihistamiinit (histamiinin H₂-reseptorin salpaajat)		
Ranitidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Simetidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Solunsalpaajat		
Kladribiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota <i>in vitro</i> , mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Osa kliinisistä havainnoista viittaa myös mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	Triumeq-valmisteen ja kladribiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Opioidit		
Metadoni/abakaviiri (40–90 mg kerran vuorokaudessa 14 vrk ajan / 600 mg:n kerta-annos, sitten 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vrk ajan)	Abakaviiri: AUC ↔ C _{max} ↓35 % Metadoni: CL/F ↑22 %	Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa, mutta joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
Retinoidit		
Retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Yhteisvaikutukset mahdollisia alkoholidehydrogenaasin välityksellä toimivan yhteisen eliminaatioreitin vuoksi (abakaviirikomponentti).	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
Muut		
<i>Alkoholi</i>		
Etanoli/dolutegraviiri Etanoli/lamivudiini Etanoli/abakaviiri (kerta-annos 0,7 g/kg / 600 mg:n kerta-annos)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu (alkoholidehydrogenaasin esto) Abakaviiri: AUC ↑ 41 % Etanoli: AUC ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Sorbitoli</i>		
Sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Triumeq-valmisteen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Kaliumkanavan salpaajat		
Fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini)/Dolutedraviiri	Fampridiini ↑	Samanaikainen käyttö dolutedraviirin kanssa voi aiheuttaa kouristuskohauksia johtuen OCT2-kuljettajien estosta aiheutuvasta plasman fampridiinipitoisuuden suurenemisesta; samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Fampridiinin samanaikainen käyttö Triumeqin kanssa on vasta-aiheista (kts. kohta 4.3).
Antasidit ja ravintolisät		
Magnesiumia/ alumiinia sisältävät antasidit / dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit on otettava selvästi eri aikaan kuin Triumeq (vähintään 2 tuntia Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen).
Kalsiumvalmisteet/ dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	- Ruuan yhteydessä Triumeq voidaan ottaa samanaikaisesti kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien lisäravinteiden tai monivitamiinivalmisteiden kanssa. - Jos Triumeq otetaan tyhjiin vatsaan, kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä lisäravinteita tai monivitamiinivalmisteita suositellaan otettavaksi 6 tuntia ennen Triumeqin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen. Dolutedraviirialtistuksessa havaittiin pienenemistä, kun dolutedraviiria otettiin samanaikaisesti näiden ravintolisien kanssa paastotilassa. Kun kalsium- tai rautalisät otettiin samanaikaisesti dolutedraviirin kanssa ravituksessa tilassa, altistus muuttui ruuan vaikutuksesta ja oli samakaltainen kuin, jos dolutedraviiria annetaan paastotilassa.
Rautavalmisteet/Dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	
Monivitamiinivalmisteet (kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät) / dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	
Kortikosteroidit		
Prednisoni	Dolutedraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Metformiini/dolutegraviiri	Metformiini ↑ Dolutegraviiri ↔ Kun samanaikaisesti annetaan dolutegraviiria 50 mg kerran vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Kun annetaan samanaikaisesti dolutegraviiria 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Sokeritasapainon hallinnan säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttamista on harkittava, kun dolutegraviirin samanaikainen anto metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiini annoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutegraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks. kohta 4.4).
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma/dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu, UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	Dolutegraviirin suositeltua annosta on muutettava annettaessa yhdessä mäkikuisman kanssa. Annossuositukset on ilmoitettu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).
<i>Oraaliset ehkäisyvalmisteet</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja norelgestromiini (NGMN) / dolutegraviiri	Dolutegraviirin vaikutus: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Dolutegraviirin vaikutus: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegraviirilla ei ollut farmakodynaamista vaikutusta luteinisoivaan hormoniin (LH), follikkelia stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Oraalisten ehkäisyvalmisteiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä käytetään samanaikaisesti Triumeq-valmisteen kanssa.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>Verenpainelääkkeet</i>		
riosiguaatti/abakaviiri	riosiguaatti ↑ Abakaviiri on CYP1A1-estäjä in vitro. Yhden riosiguaattiannoksen (0,5 mg) samanaikainen annostelu Triumeqia saaville HIV-potilaille johti noin kolminkertaiseen riosiguaatin AUC _(0-∞) -arvoon, kun sitä verrattiin historiallisiin, terveistä tutkittavista saatuihin AUC _(0-∞) -arvoihin.	Riosiguaattiannosta voidaan joutua pienentämään. Katso annostelusuositukset riosiguaatin valmisteyhteenvedosta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Triumeqia voidaan käyttää raskauden aikana mikäli se on kliinisesti tarpeellista.

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että dolutegraviirilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta. Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että abakaviirilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että lamivudiinilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

Tämän kolmoislääkityksen käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja tai ne ovat rajalliset (alle 300 altistunutta potilasta).

Kahdessa laajassa (yli 14 000 raskautta), Botswana (Tsepamo-tutkimus) ja Eswatinissa toteutetussa, ihmisen raskauksien lopputuloksia koskevassa seurantatutkimuksessa ja muista lähteistä saaduissa tiedoissa ei ole todettu hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskin suurenemista dolutegraviirialtistuksen yhteydessä.

Koko populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000 elävänä syntynyttä lasta kohti (0,05–0,1 %).

Tsepamo-tutkimuksesta saadut tiedot eivät osoita merkitsevää eroa hermostoputken kehityshäiriöiden esiintyvyydessä (0,11 %) vastasyntyneillä, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjakohtana dolutegraviiria (yli 9 400 altistusta) verrattuna vastasyntyneisiin, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjakohtana retroviruslääkettä, joka ei sisältänyt dolutegraviiria (0,11 %), tai vastasyntyneisiin, joiden äideillä ei ollut HIV-infektiota (0,07 %).

Eswatinissa suoritetun tutkimuksen tiedot osoittavat hermostoputken kehityshäiriöiden esiintyvyyden olevan samankaltainen (0,08 %) vastasyntyneillä, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjakoajana dolutegraviiria (yli 4 800 altistusta), ja vastasyntyneillä, joiden äideillä ei ollut HIV-infektiota (0,08 %).

Retroviruslääkkeiden raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) analysoidut tiedot yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat dolutegraviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat abakaviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat lamivudiinille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, eivät viittaa merkittävien synnyttäneiden kehityshäiriöiden riskin suurenemiseen dolutegraviirilla, lamivudiinilla tai abakaviirilla verrattuna taustatasoon tai naisiin, joilla on HIV-infektio. APR -tietoja ei ole tai tiedot ovat riittämättömät (alle 300 altistunutta potilasta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana) dolutegraviirin, lamivudiinin ja abakaviirin yhteiskäytöstä raskaana olevilla naisilla.

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

Dolutegraviiri läpäisee istukan ihmisillä. HIV-infektion saaneilla raskaana olevilla naisilla sikiön napanuoran dolutegraviiripitoisuuden mediaani oli noin 1,3-kertainen verrattuna äidin perifeeriseen plasmapitoisuuteen.

Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin ei ole riittävästi tietoa.

Abakaviirilla tehty eläinkokeet ovat osoittaneet toksisuutta kehittyvälle alkioille ja sikiölle rotilla, mutta ei kaneilla. Lamivudiinilla tehty eläinkokeet osoittivat varhaisten alkiokuolemien lisääntymistä kaneilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3).

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt

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

Imetys

Dolutegraviiri erittyy ihmisillä äidinmaitoon pieninä määrinä (dolutegraviirin äidinmaidon ja äidin plasman suhteen mediaanin on osoitettu olevan 0,033). Dolutegraviirin vaikutuksista imetettävään vauvaan ei ole riittävästi tietoa.

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisillä äidinmaitoon.

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

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Triumeq-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että dolutegraviirihoidon aikana on esiintynyt huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyivät dolutegraviirin ja abakaviiri/lamivudiinin käyttöön, olivat pahoinvointi (12 %), unettomuus (7 %), huimaus (6 %) ja päänsärky (6 %).

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

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

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka liittyvät Triumeq-valmisteen aineosiin ja jotka on todettu kliinisessä tutkimuksessa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, on lueteltu taulukossa 4 elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 4: Taulukkomuotoinen luettelo dolutegraviirin ja abakaviirin/lamivudiinin yhdistelmään liittyvistä haittavaikutuksista: vaiheen IIb–IIIb kliinisistä tutkimuksista tai myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä kokemuksista yhdistettyjen tietojen analyysissä; ja haittavaikutuksista, jotka liittyivät hoitoon dolutegraviirilla, abakaviirilla ja lamivudiinilla kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun niitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa

Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen:	Neutropenia ¹ , anemia ¹ , trombositopenia ¹
Hyvin harvinainen:	puhdas punasoluaplasia ¹
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleinen:	yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
Melko harvinainen:	elpyvän immunitetin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Yleinen:	ruokahaluttomuus ¹
Melko harvinainen:	hypertriglyseridemia, hyperglykemia
Hyvin harvinainen:	maitohappoasidoosi ¹
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Hyvin yleinen:	unettomuus
Yleinen:	poikkeavat unet, masennus, ahdistuneisuus ¹ , painajaiset, unihäiriö
Melko harvinainen:	itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritys (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia), paniikkikohtaus
Harvinainen:	itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin todettu masennus tai psyykkinen sairaus)
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Yleinen:	heitehuimaus, uneliaisuus, letargia ¹
Hyvin harvinainen:	perifeerinen neuropatia ¹ , parestesia ¹
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen:	yskä ¹ , nenäoireet ¹
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi, ripuli
Yleinen:	oksentelu, ilmavaivat, vatsakipu, ylävatsakipu, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, ruokatorven refluksitauti, ylävatsavaivat (dyspepsia)
Harvinainen:	Haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleinen:	Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja/tai aspartaatti-aminotransferaasiarvon (ASAT) kohoaminen
Melko harvinainen:	hepatiitti
Harvinainen:	Akuutti maksan vajaatoiminta ¹ , kohonnut bilirubiini ²
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen:	ihottuma, kutina, alopesia ¹
Hyvin harvinainen:	monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme) ¹ , Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen:	nivelsärky ¹ , lihasvaivat ¹ (mukaan lukien myalgia ¹)
Harvinainen:	rabdomyolyyysi ¹

Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen:	väsymys
Yleinen:	heikkous, kuume ¹ , yleinen huonovointisuus ¹
<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen:	Kreatiinikinaasiarvon (CK) kohoaminen, painonnousu
Harvinainen:	kohonneet amylaasiarvot ¹
¹ Tämä haittavaikutus todettiin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen dolutegraviirilla, abakaviirilla tai lamivudiinilla, kun niitä käytettiin muiden retroviruslääkkeiden kanssa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen Triumeq-valmisteella. ² Yhdessä kohonneiden transaminaasiarvojen kanssa.	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyyssreaktiot

Sekä abakaviirin että dolutegraviirin käyttöön liittyy yliherkkyyssreaktioiden riski.

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

Dolutegraviiriyliherkkyys

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

Abakaviiriyliherkkyys

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

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyyssreaktio, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

Iho	Ihottuma (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
Ruuansulatuskanava	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu , suun haavaumat
Hengitystiet	Hengenahdistus, yskä , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta

<i>Sekalaiset</i>	Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	Päänsärky , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	Kohonneet maksa-arvot , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	Lihassärky , harvinaisena myölyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiinikinaasiarvot (CK)
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

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

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

Metaboliset parametrit

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

Osteonekroosi

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Muutokset laboratorioarvoissa

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

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

Samanaikainen hepatiitti B tai C

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

Pediatriset potilaat

IMPAACT 2019 -tutkimuksessa 57:llä HIV-1-infektiota sairastavalla lapsella (ikä alle 12 vuotta ja paino vähintään 6 kg), jotka saivat suositusannoksina joko kalvopäälysteisiä tai dispergoituvia Triumeq-tabletteja, ei todettu muita turvallisuusriskejä kuin mitä aikuisilla oli havaittu.

Dolutegraviirista saatujen tietojen perusteella, kun sitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa imeväisten, lasten ja nuorten hoitoon, ei todettu muita turvallisuusriskejä kuin aikuisilla oli havaittu.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Dolutegraviiriin, abakaviiriin tai lamivudiiniin akuuttiin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai löydöksiä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden ja löydösten lisäksi.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava mahdollisia Myrkytystietokeskuksen ohjeita. Triumeq-valmisteen yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoitoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voidaan käyttää yliannostuksen hoidossa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Ei tiedetä, voidaanko abakaviiri poistaa peritoneaali- tai hemodialyysillä. Koska dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho in vitro

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

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

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

Abakaviirin IC_{50} -arvot HIV-1-ryhmän M alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,002–1,179 μ M, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,022–1,21 μ M ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,024–0,49 μ M. Lamivudiinin IC_{50} -arvot HIV-1:n alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,001–0,170 μ M, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,030–0,160 μ M ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,002–0,120 μ M perifeerisissä veren mononuklearisoluissa.

HIV-1-isolaatit (CRF01_AE, n = 2; CRF02_AG, n = 12; ja alatyyppi C tai CRF_AC, n = 13), jotka oli saatu 37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta aiemmin hoitamattomalta potilaalta, olivat herkkiä abakaviirille (IC_{50} :n kerrannaismuutokset < 2,5) ja lamivudiinille (IC_{50} :n kerrannaismuutokset < 3,0), lukuun ottamatta kahta CRF02_AG-isolaattia, joille abakaviirin IC_{50} -arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O isolaatit potilailta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiviraalista hoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

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

Antiviraalinen teho yhdistettynä muihin viruslääkkeisiin

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

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

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

Ihmisen seerumin vaikutus

Sataprosenttiossa ihmisen seerumissa dolutegraviirin tehon kerrannaissiirtymä (fold shift) oli keskimäärin 75-kertainen, minkä seurauksena proteiinin suhteen korjattu IC₅₀ oli 0,064 mikrog/ml. Plasman proteiineihin sitoutumista selvittävät *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisina pitoisuuksina abakaviiri sitoutuu vain heikosti tai kohtalaisesti (noin 49-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %).

Resistenssi

Resistenssi in vitro: (dolutegraviiri)

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

Myöhemmissä selektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B klinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyypin C (n = 2) ja A/G (n = 2) isolaateissa integraasin substituutio R263K valikoitui yhdessä isolaatissa ja G118R kahdessa isolaatissa. R263K raportoitiin kahdella potilaalla, joilla oli B- ja C-alatyyppi, kliinisessä tutkimusohjelmassa aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneille potilaille, jotka eivät olleet käyttäneet integraasin estäjiä, mutta sillä ei ollut vaikutusta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. G118R heikentää herkkyyttä dolutegraviirille kohdennetuissa mutanteissa (kerrannaismuutos 10), mutta sitä ei havaittu potilailla, jotka saivat dolutegraviiria vaiheen III tutkimusohjelmassa.

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

seurauksena kerrannaismuutos suureni arvoihin, jotka olivat > 10. Kliinisesti käyttökelpoista fenotyyppistä raja-arvoa (kerrannaismuutos villin tyypin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyyppinen resistenssi ennusti hoitotulosta paremmin.

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

Resistenssi in vivo: (dolutegraviiri)

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

Potilailla, joiden aiemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi, mutta jotka eivät olleet saaneet integraasiryhmän lääkkeitä (SAILING-tutkimus), integraasin estäjiin liittyviä substituuutioita havaittiin neljällä 354:stä dolutegraviiria saaneesta potilaasta (seuranta-aika 48 viikkoa). Dolutegraviiria annettiin yhdessä tutkijan valitseman perushoito-ohjelman (background regimen, BR) kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella oli ainutlaatuinen integraasiin liittyvä substituuutio R263K, jonka aiheuttama suurin kerrannaismuutos oli 1,93, yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substituuutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaismuutos oli 0,92, ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aiemmin integraasin estäjiä tai tartuntana integraasille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

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

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

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

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I- tai M184V-aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa. Tätä varianttia syntyy sekä *in vitro* että HIV-1-infektoituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa. M184V-mutanteilla on huomattavasti alentunut herkkyys lamivudiinille ja vähentynyt virusreplikaatiokyky *in vitro*. M184V:n yhteydessä on todettu abakaviiriresistenssin suurenemista suunnilleen kaksinkertaiseksi, mutta se ei saa aikaan kliinistä resistenssiä abakaviirille.

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

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

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

SINGLE-tutkimuksessa 833 potilasta sai dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina (50 mg kerran vuorokaudessa) yhdessä joko yhdistelmätablettina annetun abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmän kanssa (DTG + ABC/3TC) tai yhdistelmätablettina annetun efavirentsi-tenofoviiri-emtritsitabiiniyhdistelmän kanssa (EFV/TDF/FTC). Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 35 vuotta, 16 % oli naisia, 32 % muita kuin valkoihoisia, 7 %:lla oli samanaikainen hepatiitti C ja 4 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset eri hoitoryhmissä. Viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien ominaisuuksien mukaan) on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Satunnaistetun hoidon virologiset tulokset SINGLE-tutkimuksessa viikolla 48 (Snapshot-algoritmi)

	48 viikkoa	
	DTG 50 mg + ABC/3TC kerran vuorokaudessa N = 414	EFV/TDF/FTC kerran vuorokaudessa N = 419
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	88 %	81 %
Hoitojen välinen ero*	7,4 % (95 %:n lv: 2,5 %, 12,3 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	6 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	13 %
Syyt		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	2 %	10 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	5 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	0	< 1 %
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan		
Plasman virusmäärä lähtötilanteessa (kopiota/ml)	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100 000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
CD4-positiivisia soluja (solua/mm³) lähtötilanteessa		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 – < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)

	48 viikkoa	
	DTG 50 mg + ABC/3TC kerran vuorokaudessa N = 414	EFV/TDF/FTC kerran vuorokaudessa N = 419
Sukupuoli		
Miehiä	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Naisia	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Etninen tausta		
Valkoihoisia	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikkalainen/afrikkalainen perimä/muu	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Ikä (vuotta)		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan. † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla. ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta. § Sisältää syyt, kuten potilaan vetäytyminen tutkimuksesta, seurannasta pois pudonneet, muutto, poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta. Huom.: ABC/3TC = abakaviiri 600 mg, lamivudiini 300 mg Kivexa/Epzicom-nimisenä yhdistelmätablettina (fixed dose combination, FDC) EFV/TDF/FTC = efavirentsi 600 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg, emtrisitabiini 200 mg Atripla-nimisenä yhdistelmätablettina.		

Primaarisessa 48 viikon analyysissä dolutegraviiria ja ABC/3TC:tä saaneiden potilaiden hoitohaarassa virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli suurempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa, $p = 0,003$ ja sama hoitojen välinen ero havaittiin potilaissa, jotka määriteltiin lähtötilanteen HIV-RNA-tason mukaan ($<$ tai $> 100\,000$ kopiota/ml). Mediaaniaika virologisen vasteen saavuttamiselle oli lyhyempi ABC/3TC + DTG -yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (28 päivää verrattuna 84 päivään, $p < 0,0001$). CD4-positiivisten T-solujen määrän muutoksen korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden oli 267 solua vs. 208 solua/mm³, vastaavasti ($p < 0,001$). Sekä virussuppressioon saavuttamiseen kuluva aika että muutos lähtötilanteen analyysihin nähden olivat ennalta määriteltäviä ja kerrannaisuuden suhteen korjattuja. 96 viikon kohdalla vaste oli 80 % vs. 72 %. Ero päätemuuttujassa pysyi tilastollisesti merkitsevä (p = 0,006). Tilastollisesti korkeampi vaste DTG+ABC/3TC-hoitohaarassa johtui haittavaikutuksista johtuneiden keskeyttämisten suuremmasta määrästä EFV/TDF/FTC-hoitohaarassa virusmäärästä riippumatta. Hoitojen väliset kokonaiserot viikolla 96 koskivat potilaita lähtötilanteen suuresta tai pienestä virusmäärästä riippumatta. Virologinen vaste säilyi viikon 144 kohdalla SINGLE-tutkimuksen avoimessa vaiheessa, DTG+ABC/3TC-hoitoaara (71 %) oli parempi kuin EFV/TDF/FTC-hoitoaara (63 %). Hoidollinen ero oli 8,3 % (2,0; 14,6).

SPRING-2-tutkimuksessa 822 potilasta sai sokkoutettuna joko dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina (50 mg kerran vuorokaudessa) tai raltegraviiria (RAL) (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Molempia annettiin joko ABC/3TC -yhdistelmätabletin (noin 40 %) tai TDF/FTC-yhdistelmätabletin (noin 60 %) kanssa, jotka annettiin avoimesti. Lähtötilanteen väestötiedot ja tulokset on esitetty tiivistetysti taulukossa 6. Dolutegraviirin teho ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin raltegraviirin myöskään abakaviiri/lamivudiinia perushoito-ohjelmana (BR) saaneiden hoitohaarassa.

Taulukko 6: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja virologiset tulokset SPRING-2-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	DTG 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411	RAL 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + 2 NRTI:tä N = 411
Väestötiedot		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	35
Naisia	15 %	14 %
Muita kuin valkoihoisia	16 %	14 %
Hepatiitti B ja/tai C	13 %	11 %
CDC-luokka C	2 %	2 %
ABC/3TC-perushoito-ohjelma	41 %	40 %
Viikon 48 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	88 %	85 %
Hoitojen välinen ero*	2,5 % (95 %:n lv: -2,2 %, 7,1 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	8 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	7 %
<u>Syyt</u>		
Tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi‡	2 %	1 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus / tutkimuslääkevalmisteen käyttö§	5 %	6 %
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	86 %	87 %
Viikon 96 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	81 %	76 %
Hoitojen välinen ero*	4,5 % (95 %:n lv: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml tutkittavilla ABC/3TC-hoitohaarassa	74 %	76 %
* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan. † Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen viikkoa 48 tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli $\geq$ 50 kopiota viikon 48 kohdalla. ‡ Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa päivästä 1 alkaen viikon 48 analyysiin asti, jos tuloksena oli, ettei analyysin aikavälillä saatu virologisia tuloksia hoidosta. § Sisältää syyt, kuten poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta, seurannasta pois pudonneet ja potilaan vetäytyminen tutkimuksesta. Huom.: DTG = dolutegraviiri, RAL = raltegraviiri.		

FLAMINGO-tutkimuksessa, 485 potilasta sai kerran päivässä joko 50 mg dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina tai 800 mg/100 mg darunaviiri/ritonaviiria (DRV/r) yhdistettynä ABC/3TC:hen (noin 33 %) tai TDF/FTC:hen (noin 67 %). Kaikki hoitohaarat olivat avoimia. Tärkeimmät väestötiedot ja tulokset on esitetty tiivistetysti taulukossa 7.

Taulukko 7: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja viikon 48 virologiset tulokset FLAMINGO-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

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

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

ARIA-tutkimuksessa (ING117172 satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu, non-inferioriteettiin tähtäävä monikeskustutkimus), 499 HIV-1 tartunnan saanutta antiretroviruslääkitystä aikuisista naisista satunnaistettiin 1:1 hoitona joko DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg kalvopäällysteisinä tabletteina tai atatsanaviiria 300 mg plus ritonaviiria 100 mg plus tenofoviiridisoproksiilia / emtrisitabiinia 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), kaikki annosteltuna kerran vuorokaudessa.

Taulukko 8: Satunnaistetun hoidon väestötiedot ja viikon 48 virologiset tulokset ARIA-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

	DTG/ABC/3TC FDC N = 248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N = 247
Väestötiedot		
Mediaani-ikä (vuotta)	37	37
Naisia	100 %	100 %
Muita kuin valkoihoisia	54 %	57 %
Hepatiitti B ja/tai C	6 %	9 %
CDC-luokka C	4 %	4 %
Viikon 48 tehoa koskevat tulokset		
HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml	82 %	71 %
Hoitojen välinen ero	10,5 (3,1 % – 17,8 %) [p = 0,005].	
Virologisen vasteen epäonnistuminen	6 %	14 %
<u>Syyt</u>		
Analyyssijakson tulos ei alita 50 kopiota/ml raja-arvoa	2 %	6 %
Keskeytetty vaikutuksen puutteen takia	2 %	<1 %
Keskeytetty muista syistä, eikä alita raja-arvoa	3 %	7 %
Ei virologista dataa	12 %	15 %
Keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	4 %	7 %
Keskeytetty muista syistä	6 %	6 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	2 %	2 %
HIV-1 - ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1 DTG/ABC/3TC FDC - abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmälääke ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atatsanaviiri + ritonaviiri + tenofoviiridisoproksiili/emtrisitabiini yhdistelmälääke		

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

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

Taulukko 9: Tulokset satunnaistetusta hoidosta STRIVING-tutkimuksessa (Snapshot-algoritmi)

Tutkimuksen tulokset (Plasman HIV-1-RNA <50 kopiota/ml) viikon 24 ja viikon 48 kohdalla – Snapshot-analyysi (ITT-E-populaatiossa)				
	ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)	Tämänhetkinen ART N = 278 n (%)	Varhainen lääkevaihto ABC/DTG/3 TC FDC N = 275 n (%)	Myöhäinen lääkevaihto ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%)
Tuloksen Aikapiste	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 24	päivästä 1 viikkoon 48	viikosta 24 viikkoon 48
Virologinen vaste	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologinen epäonnistuminen	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Syyt				
Analyysijakson tulos ei alita raja-arvoa	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Ei virologista dataa	14 %	10 %	17 %	7 %
Keskeytetty hättävaihtokäytön tai kuoleman vuoksi	4 %	0 %	4 %	2 %
Keskeytetty muista syistä	9 %	10 %	12 %	3 %
Tiedot puuttuvat raportointijaksolta, mutta mukana tutkimuksessa	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini yhdistelmä lääke; ART = antiretroviraalinen hoito; HIV-1 = ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1; ITT-E = intent-to-treat exposed				

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

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

De novo -resistenssiä ei todettu integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille yhdelläkään potilaalla, joka oli saanut dolutegraviiria + abakaviiria/lamivudiinia mainituissa kolmessa tutkimuksessa. Vertailuvalmisteiden osalta tyypillinen resistenssi todettiin TDF/FTC/EFV-yhdistelmälle (SINGLE; kuusi tapausta, joissa havaittiin NNRTI-lääkeaineeseen liittyvä resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi) kahden NRTI-lääkeaineen + raltegraviirin yhdistelmälle (SPRING-2; neljä tapausta, joissa havaittiin merkittävä NRTI-resistenssi, ja yksi tapaus, jossa havaittiin raltegraviiriresistenssi), mutta yhtään *de novo* -resistenssitapausta ei todettu potilailla, jotka saivat kahta NRTI-lääkeaineen + DRV/RTV:n yhdistelmää (FLAMINGO).

Pediatriset potilaat

Vaiheen I/II avoimessa 48 viikon kliinisessä annoshaku- ja monikeskustutkimuksessa (IMPAACT P1093/ING112578) arvioitiin dolutegraviirin farmakokineettisiä parametreja, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa, kun sitä annettiin yhdistelmähoitona muiden retroviruslääkevalmisteiden kanssa HIV-1-infektiota sairastaville ≥ 4 viikon – < 18 vuoden ikäisille tutkittaville, jotka olivat tai eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet

integraasiin estäjien ryhmään kuuluvia lääkkeitä (INSTI). Tutkittavat stratifioitiin ikäkohortin mukaan: 12 – < 18 vuoden ikäiset tutkittavat otettiin kohorttiin I ja 6 – < 12 vuoden ikäiset tutkittavat kohorttiin IIA. Suositeltua (painon ja iän mukaan määritettyä) annosta saaneista tutkittavista 67 % (16/24) saavutti kummassakin kohortissa HIV-1-RNA-määrän < 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi).

Avoimessa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa (IMPAACT 2019) arvioitiin kalvopäällysteisiä ja dispergoituvia DTG/ABC/3TC kiinteitä yhdistelmä-tabletteja alle 12-vuotiailla ja vähintään 6g ja alle 40 kg painavilla HIV-1-infektiota sairastavilla tutkittavilla, jotka olivat tai eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Viikon 48 tehoanalyysit koskivat 57:ää suositeltua (painon mukaan määritettyä) annosta ja valmistemuotoa saanutta, vähintään 6 kg painavaa tutkittavaa. Vähintään 6 kg painavista tutkittavista yhteensä 79 % (45/57) saavutti HIV-1-RNA-määrän < 50 kopiota/ml ja 95 % (54/57) HIV-1-RNA-määrän < 200 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi).

Satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ARROW) arvioitiin abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa annettuna yhdessä kolmannen retroviruslääkevalmisteen kanssa HIV-1-infektiota sairastavilla aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan annos kerran vuorokaudessa (n = 331) ja jotka painoivat vähintään 25 kg, saivat 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia joko erillisinä valmisteina tai kiinteänä yhdistelmävalmisteena. Viikolla 96 HIV-1-RNA-määrä oli < 80 kopiota/ml 69 %:lla tutkittavista, jotka saivat abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa yhdessä kolmannen retroviruslääkevalmisteen kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteinen Triumeq-tabletti on osoitettu biologisesti samanarvoiseksi erillisenä kalvopäällysteisenä tablettina otetun dolutegraviirin ja abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmätabletin (Fixed dose combination, FDC) (ABC/3TC FDC) kanssa, jotka annetaan erikseen. Tämä osoitettiin terveillä (paastonneilla) tutkittavilla (n = 66) tehdyssä kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, jossa verrattiin Triumeq-valmistetta 1 x 50 mg dolutegraviiritablettiin yhdistettynä 1 x 600 mg abakaviiria ja 1 x 300 mg lamivudiinia sisältävään yhdistelmätablettiin.

Dispergoituvien tablettien sisältämän abakaviirin ja lamivudiinin suhteellinen biologinen hyötyosuus on verrattavissa kalvopäällysteisiin tabletteihin. Dispergoituvien tablettien sisältämän dolutegraviirin suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 1,7-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin tabletteihin. Dispergoituvia ja kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja ei siis voida vaihtaa suoraan toisiinsa (ks. kohta 4.2).

Seuraavassa kuvataan dolutegraviirin, lamivudiinin ja abakaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Imeytyminen

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

Dolutegraviirialtistus oli yleensä samanlainen terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla oli HIV-1-infektio. Aikuispotilailla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka käyttivät 50 mg dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa, populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin perustuvat vakaan tilaan farmakokineettiset parametrit (geometrisen keskiarvo [variaatiokerroin, CV, %]) olivat: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja $C_{\min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 600 mg abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) $C_{\max}$ on 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} on 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun

kautta kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiinin 300 mg annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan $C_{\max}$ on 2,04 µg/ml (26 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{24} on 8,87 µg.h/ml (21 %).

Runsasrasvaisen aterian vaikutusta dispergoituvaa Triumeq-tablettiin arvioitiin kahden kohortin vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa. Kun dispergoituvia Triumeq-tabletteja annettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, dolutegraviirin huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) pieneni 29 %, abakaviirin 55 % ja lamivudiinin 36 %. Ruoka ei vaikuttanut kyseisten kolmen lääkeaineen AUC -arvoihin. Nämä tulokset osoittavat, että dispergoituvat Triumeq-tabletit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Jakautuminen

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

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

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

Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmalla, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (verrattavissa sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa ja suurempi kuin IC_{50}). Tutkimusten mukaan abakaviirin AUC likvorissa/ AUC plasmassa -suhde on 30–44 %. Kun abakaviiria annetaan 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC_{50} :een, joka on 0,08 µg/ml tai 0,26 µM. Lamivudiinin keskimääräinen likvorin/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Keskushermostoon pääsevistä lamivudiinimäärästä tai pääsyn kliinisestä merkityksestä tehoon ei ole täsmällistä tietoa.

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

Biotransformaatio

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

(3,0 % koko annoksesta).

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

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

Yhteisvaikutukset

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

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

In vitro, abakaviiri ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (muuta kuin CYP1A1 ja CYP3A4 [rajallinen kyky], ks. kohta 4.5) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP ja P-gp tai MATE2-K. Abakaviirin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

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

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

Lamivudiini ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

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

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia. Solunsisäisen aktiivisen muodon, karboviiritrifosfaatin (TP), terminaalinen puoliintumisaajan geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa on 20,6 tuntia. Toistuvasti annetut 300 mg:n annokset kahdesti vuorokaudessa suun kautta eivät aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloitumista. Abakaviiri metaboloituu ensin maksassa ja metaboliitit

erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta on virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina, loppuosa eliminoituu ulosteeseen.

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Potilailla, jotka saavat lamivudiinia 300 mg kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika oli 16–19 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 L/h/kg. Pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että niillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Solunsisäinen farmakokinetiikka

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, abakaviirista ja lamivudiinista.

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista, lamivudiinista ja abakaviirista.

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

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

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

Lamivudiinille saadun tiedon perusteella dispergoituvia Triumeq-tabletteja ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min (ks. kohta 4.2).

Ikäkkäät potilaat

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

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

Pediatriset potilaat

Kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa (IMPAACT P1093/ING112578 ja ODYSSEY/201296) arvioitiin kalvopäällysteisten ja dispergoituvien dolutegraviiritablettien farmakokinetiikkaa ≥ 4 viikon – < 18 vuoden ikäisillä imeväisillä, lapsilla ja nuorilla, joilla oli HIV-1-infektio.

Dolutegraviirin AUC_{0-24h} - ja C_{24h} -keskiarvot HIV-1-positiivisilla pediatriisilla tutkittavilla, jotka painoivat vähintään 6 kg, olivat verrattavissa aikuisten arvoihin, kun annostus oli 50 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa. C_{max} -keskiarvo oli suurempi pediatriisilla tutkittavilla, mutta suurenemaa ei pidetä kliinisesti merkittävänä, sillä pediatristen ja aikuisten tutkittavien turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset.

Yhdessä tutkimuksessa (IMPAACT 2019) arvioitiin kalvopäällysteisten ja dispergoituvien Triumeq-tablettien farmakokinetiikkaa < 12 vuoden ikäisillä tutkittavilla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka olivat tai eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa. Käytettäessä suositeltuja annoksia kalvopäällysteisiä ja dispergoituvia Triumeq-tabletteja dolutegraviirin, abakaviirin ja lamivudiinin AUC_{0-24h} -, C_{24h} - ja C_{max} -keskiarvot HIV-1-positiivisilla pediatriisilla tutkittavilla, jotka painoivat vähintään 6 kg ja alle 40 kg, olivat altistusalueilla, jotka aikuisilla ja lapsilla on todettu käytettäessä kunkin yksittäisen valmisteen suositeltuja annoksia

Abakaviirin ja lamivudiinin farmakokinetiikasta on saatavilla tietoja lapsilta ja nuorilta, jotka ovat käyttäneet oraaliuosta ja tabletteja suositeltuna annostuksena. Farmakokineettiset parametrit ovat verrattavissa aikuisten parametreihin. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation perusteella abakaviirin ja lamivudiinin ennustettu altistus (AUC_{0-24h}) on yksittäisten lääkeaineiden ennustetulla altistusalueella, kun dispergoituvia Triumeq-tabletteja käytetään suositusannoksina 6 – < 25 kg painavilla lapsilla ja nuorilla.

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit

Ei ole viitteitä siitä, että lääkeaineita metaboloivien entsyymien yleiset polymorfismit muuttaisivat dolutegraviirin farmakokinetiikkaa kliinisesti merkittävästi. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta terveiltä tutkittavilta kerätyistä farmakogenomisista näytteistä tehty meta-analyysi osoitti, että kun

tutkittavilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi hidas dolutegraviirimetabolia (n = 7), dolutegraviirin puhdistuma pieneni 32 % ja AUC-arvo suureni 46 % verrattuna tutkittaviin, joilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi normaali UGT1A1-entsyymien kautta välittyvä metabolia (n = 41).

Sukupuoli

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

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että etninen tausta ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Japanilaisille tutkittaville kerta-annoksena suun kautta annettun dolutegraviirin farmakokineetiikka näytti vastaavan länsimaisilla (yhdyksvaltaisilla) tutkittavilla todettuja farmakokineettisiä parametreja. Ei ole näyttöä siitä, että dolutegraviirin, abakaviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten etninen tausta vaikuttaa farmakokineettisiin parametreihin.

Samanaikainen hepatiitti B tai C

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutagenisuus ja karsinogeenisuus

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

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

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

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

Suurin osa näistä kasvaimista todettiin suurinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jota ilmeni hiirillä annoksella

110 mg/kg. Systeeminen altistus, jolla hiirissä ja rotissa ei todettu vaikutusta, oli 3- ja 7-kertainen verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että ihmiseen kohdistuva karsinogeenisuusriski on pienempi kuin kliininen hyöty.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suurten päivittäisten dolutegraviiriannosten pitkäaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto enintään 38 viikkoa). Dolutegraviirin ensisijainen vaikutus oli gastrointestinaalinen intoleranssi tai ärsytys, jota todettiin sekä rotilla että apinoilla annostasolla, joiden aiheuttama systeeminen altistus oli rotilla noin 38-kertainen ja apinoilla 1,5-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella. Koska gastrointestinaalisen intoleranssin katsotaan johtuvan vaikuttavan aineen paikallisesta annostelusta, yksiköt mg/kg tai mg/m² ovat sopivia turvallisuuden määrittäjiä tämän toksisuuden osalta. Gastrointestinaalista intoleranssia esiintyi apinoilla, kun annos oli 30-kertainen verrattuna ihmisen vastaavaan mg/kg-annokseen (verrattu 50-kiloiseen ihmiseen) ja 11-kertainen verrattuna ihmisen mg/m²-annokseen kliinisellä 50 mg:n kokonaisannoksella vuorokaudessa.

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

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

Lisääntymistoksisuus

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

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

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

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

Abakaviiri aiheutti kehittyville alkioille ja sikiöille toksisia vaikutuksia rotilla, mutta ei kaneilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja -epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten kohtuun kuolleiden ja kuolleena syntyneiden

poikasten määrän lisääntyminen. Tämän alkio- ja sikiötöksisuuden vuoksi abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Asesulfaamikaliium

Krospovidoni

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi)

Natriumtärkkelysglykolaatti

Natriumstearyylifumaraatti

Mansikkakerma-aromi

Sukraloosi

Tabletin päällyste

Keltainen rautaoksidi (E172)

Makrogoli

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymätön, valkoinen HDPE (high density polyethylene) -purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki ja polyetyleenillä päällystetty induktiokuumennuksella saumattu tiiviste.

Yksi purkki sisältää 90 dispergoituvaa tablettia ja kuivausaineen.

Pakkaukseen sisältyy muovinen lääkemitta, jossa on asteikkomerkit 5 millilitran välein 15–40 millilitran alueella.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dispergoituva tabletti on dispergoitava juomaveteen. Ennen nielemistä tabletti/tabletit on dispergoitava täysin 20 millilitraan (jos otetaan 4, 5 tai 6 tablettia) tai 15 millilitraan (jos otetaan 3 tablettia) juomavettä käyttäen mukana toimitettavaa lääkemittaa, ja lääke on annettava 30 minuutin kuluessa annoksen valmistamisesta (ks. kohta 4.2 ja vaiheittaiset käyttöohjeet).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/940/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.2014
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 20.6.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

Kalvopäällysteiset tabletit:
GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura. 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Espanja

Tai

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
UL.Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Puola

Dispergoituvat tabletit:
GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Espanja

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN KOTELO (VAIN YKSITTÄISPAKKAUKSET)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuustietoa.

VAROITUS

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

Paina tästä (mukaan liitetty varoituskortti)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
pakkaukseen EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/001

13. ERÄNUMERO

Erä
pakkaukseen Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN KOTELO (VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET – PAKKAUKSESSA BLUE BOX -TIEDOT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/002

13. ERÄNUMERO

Lot

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

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA – KERRANNAISPAKKAUKSEN OSA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuustietoa.

VAROITUS

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

Paina tästä (mukaan liitetty varoituskortti)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
pakkaukseen EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/002

13. ERÄNUMERO

Erä
pakkaukseen Lot

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

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUhteet

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituvat tabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Triumeq 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituva tabletti
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 60 mg abakaviiria ja 30 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, dispergoituva
90 dispergoituvaa tablettia

Pakkaus sisältää lääkemitan.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuustietoa.

VAROITUS

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

Paina tästä (mukaan liitetty varoituskortti)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/003

13. ERÄNUMERO

Lot

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

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC

SN

NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**PURKIN ETIKETTI 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituvat tabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Triumeq 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituva tabletti
dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria,
abakaviirisulfaattia vastaten 60 mg abakaviiria ja 30 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, dispergoituva
90 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/940/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

TRIUMEQ KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT JA DISPERGOITUVAT TABLETIT, VAROITUSKORTTI POTILAALLE

SIVU 1

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

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

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

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

(katso kortin kääntöpuoli)

SIVU 2

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

Lääkäri:..... Puhelinnumero:.....

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

Halutessasi yleistä Triumeq-valmistetta koskevaa tietoa, ota yhteys:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Triumeq on ja mihin sitä käytetään

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

Triumeq-valmistetta käytetään **HIV:n (ihmisen immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion** hoitoon aikuisille ja vähintään 25 kg painaville nuorille ja lapsille.

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

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

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

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

Älä ota Triumeq-valmistetta

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

Lue huolella yliherkkyyssreaktioita koskeva tieto kohdasta 4.

- jos käytät **fampridiini** -nimistä lääkettä (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini; käytetään multippleiskleroosin hoidossa).
→ Kerro lääkärille, jos epäilet että jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

TÄRKEÄÄ – Yliherkkyyssreaktiot

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

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

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

Ole erityisen varovainen Triumeqin suhteen

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

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

Abakaviiriyliherkkyyssreaktiot

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

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri saattaa suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

→ **Kerro lääkärille**, jos sinulla on sydän- ja verisuonivaivoja, jos tupakoit tai jos sinulla on jokin sairaus, joka voi suurentaa sydän- ja verisuonisairauksien riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Triumeq-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Tarkkaile tärkeitä oireita

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

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

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

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

Lapset

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 25 kg painaville lapsille, sillä lääkkeen jokaisen vaikuttavan aineen määrää ei voida muuttaa lapsen painon mukaan.

Muut lääkevalmisteet ja Triumeq

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

Älä ota Triumeq-valmistetta samanaikaisesti seuraavan lääkkeen kanssa:

- fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini), käytetään **multippeliskleroosin** hoidossa.

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

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

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon
- **antasidit**, joita käytetään **ruuansulatusvaivojen** ja **närästyksen** hoitoon. **Älä ota antasidia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen (*ks. myös kohta 3*).
- ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia. **Jos otat Triumeqia ruuan kanssa**, voit ottaa ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia samaan aikaan Triumeqin kanssa. **Jos et ota Triumeqia ruuan kanssa, älä ota ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen (*ks. myös kohta 3*).
- emtrisitabiini, etraviriini, efavirentsi, nevirapiini tai tipranaviiri-ritonaviriyhdistelmä, joita käytetään **HIV-infektion** hoitoon
- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV-** tai **hepatiitti B -infektion** hoitoon
- kladribiini, jota käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden** hoitoon
- trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmää, joka on **bakteeri-infektioiden** hoitoon käytetty antibiootti
- fenytoiini ja fenobarbitaali, joita käytetään **epilepsian** hoitoon
- okskarbatsepiini ja karbamatsepiini, joita käytetään **epilepsian** tai **kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), joka on **masennuksen** hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- **metadoni**, jota käytetään heroinin **korvaushoitona**. Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos käytät metadonia, tilaasi seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannostasi voidaan joutua muuttamaan.
- **riosiguaatti, korkean verenpaineen** hoitoon **verisuonissa**, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimot). Lääkärisi saattaa joutua pienentämään riosiguaattiannostasi, sillä abakaviiri voi suurentaa veren riosiguaattipitoisuuksia.

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

Raskaus

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

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

Kerro lääkärillesi heti, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri tarkistaa lääkityksesi. Älä lopeta Triumeq-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä lääkärisi kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle ja syntymättömälle lapsellesi.

Imetys

Imettämistä ***ei suositella*** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

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

Jos imetät tai harkitset imettämistä, ***keskustele asiasta*** lääkärin kanssa ***mahdollisimman pian***.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

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

Triumeq sisältää natriumia

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

3. Miten Triumeq-valmistetta otetaan

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

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

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

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapset ja nuoret, jotka painavat vähintään 25 kg, voivat ottaa aikuisten annoksen eli yhden tabletin kerran vuorokaudessa.

Jos painat alle 25 kg, et voi ottaa kalvopäällysteisiä Triumeq-tabletteja, sillä lääkkeen jokaisen vaikuttavan aineen määrää ei voida muuttaa painosi mukaan. Lääkärin on määrättävä sinulle dispergoituvia Triumeq-tabletteja tai jokaista vaikuttavaa ainetta erikseen.

Triumeq on saatavilla kalvopäällysteisinä ja dispergoituvina tabletteina. Kalvopäällysteiset ja dispergoituvat tabletit eivät ole samanlaisia. Tästä syystä et saa vaihtaa kalvopäällysteisiä ja dispergoituvia tabletteja toisiinsa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

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

→ Pyydä lääkärilta lisäohjeita antasidien käytöstä Triumeq-valmisteen kanssa.

Jos otat Triumeqia ruuan kanssa, voit ottaa ravintolisää tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia samaan aikaan Triumeqin kanssa. **Jos et ota Triumeqia ruuan kanssa, älä ota kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävää ravintolisää tai monivitamiinivalmistetta** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen.

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

Jos otat enemmän Triumeq-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Triumeq-valmistetta

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

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

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton

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

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat ottaa lääkettä uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö oireesi yliherkkyyssreaktioon. Jos lääkäri on sitä mieltä, että oireesi voivat liittyä yliherkkyyssreaktioon, **sinua kielletään enää koskaan ottamasta Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria tai dolutegraviiria sisältävää lääkettä.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Yliherkkyyssreaktiot

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

Näitä yliherkkyyssreaktioita on havaittu enemmän abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

Kuka saa näitä reaktioita?

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

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

Millaisia oireet ovat?

Yleisimpiä oireita ovat:

kuume ja ihottuma.

Muita yleisiä oireita ovat:

pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat:

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

Milloin näitä reaktioita ilmenee?

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

Ota heti yhteys lääkäriin:

1 jos saat ihottumaa TAI

2 jos saat oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireryhmästä:

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

Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Triumeq-valmisteen käytön.

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen oton

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

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

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

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

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

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

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

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset

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

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

Yleiset haittavaikutukset

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

- yliherkkyysoire (ks. kohta *Yliherkkyysoireet edellä*)
- ruokahaluttomuus
- ihottuma
- kutina
- oksentelu
- maha- (*vatsa-*) kipu
- maha- (*vatsa-*) vaivat
- painonnousu
- ruuansulatusvaivat
- ilmavaivat
- heitehuimaus
- poikkeavat unet
- painajaiset
- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- ahdistuneisuus
- väsymys
- uneliaisuus
- kuume
- yskä
- ärtynyt tai vuotava nenä
- hiusten lähtö
- lihaskipu ja -vaivat
- nivelkipu
- heikotuksen tunne
- yleinen huonon olon tunne.

Yleisiä verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- maksaentsyymiarvojen nousu

- lihaksissa muodostuvan entsyymin (*kreatiinikinaasi*) pitoisuuden suureneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

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

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

Melko harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

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

Harvinaiset haittavaikutukset

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

- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa)
- itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)

→ **Kerro välittömästi lääkärillesi** mikäli koet mitä tahansa mielenterveysongelmia (ks. myös muut mielenterveysongelmat yllä).

Harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- bilirubiinimäärän kasvu (maksan toiminnasta kertova koe)
- *amylaasiksi* kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

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

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

Hyvin harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

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

Jos havaitset haittavaikutuksia,

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

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset

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

Infektion ja tulehduksen oireet

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio tai AIDS, on heikko immuunijärjestelmä ja heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (*opportunistisia infektioita*) on muita suurempi.

Tällaiset infektiot ovat voineet olla ”hiljaisina” ja heikko immuunijärjestelmä ei ole havainnut niitä ennen hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmä vahvistuu ja saattaa hyökätä näiden infektioiden kimppuun, mikä voi aiheuttaa infektion tai tulehduksen oireita. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

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

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

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

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

Nivelkipu, jäykkyys ja luustovaivat

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

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

Osteonekroosin oireita ovat:

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

Jos huomaat jonkin näistä oireista:

→ **Kerro asiasta lääkärille.**

Vaikutukset painoon, veren rasva-arvoihin ja verensokeriarvoihin

HIV-hoidon aikana saattaa esiintyä painonnousua ja veren rasva-arvojen sekä verensokeriarvojen suurenemista. Tämä liittyy osittain terveydentilan ja elämäntapojen palautumiseen ennalleen, ja joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Triumeq-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Triumeq sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K29/32), natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli/PEG, talkki, musta rautaoksidi ja punainen rautaoksidi.
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Kalvopäällysteiset tabletit ovat 30 tablettia sisältävissä purkeissa.

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

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

Myyntiluvan haltija

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Alankomaat

Valmistaja

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

TAI

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, UL.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Puola.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

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

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

Sverige

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Muut tiedonlähteet

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Triumeq 5 mg / 60 mg / 30 mg dispergoituva tabletti dolutegraviiri/abakaviiri/lamivudiini

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Triumeq on ja mihin sitä käytetään

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

Triumeq-valmistetta käytetään **HIV:n (ihmisen immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion** hoitoon lapsille, jotka ovat vähintään 3 kuukauden ikäisiä ja painavat vähintään 6 kg mutta alle 25 kg.

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

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

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

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

Älä käytä Triumeq-valmistetta

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

Lue huolella yliherkkyyssreaktioita koskeva tieto kohdasta 4.

- jos hoidettava lapsi käyttää **fampridiini**-nimistä lääkettä (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini; käytetään multippeliskleroosin hoidossa).
→ Kerro lääkärille, jos epäilet, että jokin näistä koskee lasta.

Varoitukset ja varotoimet

TÄRKEÄÄ – Yliherkkyyssreaktiot

Triumeq sisältää abakaviiria ja dolutegraviiria. Nämä molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, jota kutsutaan yliherkkyyssreaktioksi. Jos hoidettava lapsi saa yliherkkyyssreaktion, lapsen ei tulisi enää koskaan ottaa abakaviiria tai abakaviiria sisältäviä valmisteita: se voi olla hengenvaarallista.

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

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

Ole erityisen varovainen Triumeqin suhteen

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

- jos hoidettavalla lapsella on keskivaikea tai vaikea maksasairaus
- jos hoidettavalla lapsella on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos lapsella on hepatiitti B -infektio, Triumeq-valmisteen käyttöä ei saa lopettaa ilman lääkärin kehotusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos hoidettavalla lapsella on munuaisvaivoja.
→ **Keskustele lääkärin kanssa ennen Triumeq-valmisteen käyttöä, jos jokin yllä mainituista koskee hoidettavaa lasta.** Lapsen voi olla tarpeen käydä useammin tarkastuksissa, myös verikokeissa, lääkehoidon aikana. Ks. lisätietoja kohdasta 4.

Abakaviiriyliherkkyyssreaktiot

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

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri saattaa suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

→ **Kerro lääkärille**, jos hoidettavalla lapsella on sydän- ja verisuonivaivoja, jos lapsi tupakoi tai jos lapsella on jokin sairaus, joka voi suurentaa sydän- ja verisuonisairauksien riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Triumeq-hoidon antamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Tarkkaile tärkeitä oireita

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

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

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

→ Lue kohta ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset” tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Lapset

Triumeq-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 3 kuukauden ikäisille tai alle 6 kg painaville lapsille, sillä pienempiä annoksia tätä lääkettä ei ole tutkittu näissä ryhmissä.

Lasten tulee **käydä sovituihin lääkärikäynneihin** (lisätiedot, ks. kohta 3 ”Miten Triumeq-valmistetta annetaan”).

Muut lääkevalmisteet ja Triumeq

Kerro lääkärille, jos hoidettava lapsi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

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

Kerro lääkärille, jos hoidettava lapsi käyttää jotakin seuraavassa luettelossa mainittua lääkettä:

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon
- **antasidit**, joita käytetään **ruuansulatusvaivojen** ja **närästyksen** hoitoon. **Älä anna antasidia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3).
- ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia. **Jos annat Triumeqia ruuan kanssa**, voit antaa ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia samaan aikaan Triumeqin kanssa. **Jos et anna Triumeqia ruuan kanssa, älä anna ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen antamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen antamisen jälkeen (ks. myös kohta 3).
- emtritsitabiini, etraviriini, efavirensi, nevirapiini tai tipranaviiri-ritonaviri-yhdistelmä, joita käytetään **HIV-infektion** hoitoon
- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV- tai hepatiitti B -infektion** hoitoon
- kladribiini, jota käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden** hoitoon
- trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmää, joka on **bakteeri-infektioiden** hoitoon käytetty antibiootti
- fenytoiini ja fenobarbitaali, joita käytetään **epilepsian** hoitoon
- okskarbatsepiini ja karbamatsiini, joita käytetään **epilepsian** tai **kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), joka on **masennuksen** hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- **metadoni**, jota käytetään heroiinin **korvaushoitona**. Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos hoidettava lapsi käyttää metadonia, lapsen tilaa seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannosta voidaan joutua muuttamaan.
- **riosiguaatti**, jota käytetään **korkean keuhkovaltimopaineen** hoitoon. Lääkäri voi joutua pienentämään riosiguaattiannosta, koska abakaviiri saattaa suurentaa riosiguaatin pitoisuutta veressä.

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos hoidettava lapsi käyttää jotakin näistä. Lääkäri saattaa muuttaa lapsen annosta tai määrätä ylimääräisiä seurantakäyntejä.

Raskaus

Potilaat, jotka ovat raskaana, epäilevät olevansa raskaana tai suunnittelevat lapsen hankkimista:

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

Kerro lääkärillesi heti, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri tarkistaa lääkityksesi. Älä lopeta Triumeq-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä lääkärisi kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle ja syntymättömälle lapsellesi.

Imetys

Imettämistä *ei suositella* HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

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

Jos imetät tai harkitset imettämistä, *keskustele asiasta* lääkärin kanssa *mahdollisimman pian*.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

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

Triumeq sisältää natriumia

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

3. Miten Triumeq-valmistetta annetaan

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

Lääkäri määrittää sopivan Triumeq-annoksen hoidettavalle lapselle lapsen painon perusteella.

Jos hoidettava lapsi on alle 3 kuukauden ikäinen tai painaa alle 6 kg, Triumeq ei sovellu lapselle, sillä ei tiedetä, onko Triumeq tällöin turvallinen ja tehokas. Lääkäri määrää lapselle vaikuttavia aineita erikseen.

Triumeq voidaan antaa **aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan**.

Dispergoituvat tabletit on hajotettava juomaveteen. Tablettien on hajottava veteen täysin mukana toimitetussa lääkemitassa ennen nielemistä. Tabletteja ei saa pureskella, pilkkoa tai murskata. Jos hoidettava lapsi ei pysty ottamaan lääkettä mukana toimitetusta lääkemitasta, lääke voidaan antaa myös ruiskulla suun kautta. Kysy neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta.

Lasten Triumeq-annosta on muutettava lapsen painon noustessa.

→ Onkin tärkeää, että lapset **käyvät sovituilla lääkärikäynneillä**.

Triumeq on saatavilla kalvopäällysteisinä ja dispergoituvina tabletteina. Kalvopäällysteiset ja dispergoituvat tabletit eivät ole samanlaisia. Tästä syystä et saa vaihtaa kalvopäällysteisiä ja dispergoituvia tabletteja toisiinsa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

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

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita antasidien käytöstä Triumeq-valmisteen kanssa.

Jos annat Triumeqia ruuan kanssa, voit antaa ravintolisiä tai monivitamiinivalmisteita, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, samaan aikaan Triumeqin kanssa. **Jos et anna**

Triumeqia ruuan kanssa, älä anna kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävää ravintolisää tai monivitamiinivalmistetta 6 tunnin aikana ennen Triumeq-annoksen antamista tai vähintään 2 tuntiin Triumeq-valmisteen antamisen jälkeen.

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

Jos annat enemmän Triumeq-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat antaa Triumeq-valmistetta

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

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

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen antamisen

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen antamisen lapselle mistä tahansa syystä – varsinkin jos olet lopettanut lääkevalmisteen antamisen siitä syystä, että epäilet lapsen saaneen haittavaikutuksia, tai siksi, että lapsella on muu sairaus:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat antaa lääkettä uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyyvätkö lapsen oireet yliherkkyyssreaktioon. Jos lääkäri on sitä mieltä, että oireet voivat liittyä yliherkkyyssreaktioon, **sinua kielletään enää koskaan antamasta lapselle Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria tai dolutegraviiria sisältävää lääkettä.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Yliherkkyyssreaktiot

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

Näitä yliherkkyyssreaktioita on havaittu enemmän abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

Kuka saa näitä reaktioita?

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

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

Millaisia oireet ovat?

Yleisimpiä oireita ovat:

kuume ja ihottuma.

Muita yleisiä oireita ovat:

pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat:

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

Milloin näitä reaktioita ilmenee?

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

Ota heti yhteys lääkäriin:

1 jos lapsi saa ihottumaa TAI

2 jos lapsi saa oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireryhmästä:

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

Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Triumeq-valmisteen antamisen.

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen antamisen

Jos olet lopettanut Triumeq-valmisteen antamisen lapselle yliherkkyyssreaktion vuoksi, **et saa KOSKAAN ENÄÄ antaa lapselle Triumeq-valmistetta tai mitään muuta abakaviiria sisältäviä lääkkeitä.** Jos annat niitä, lapsen verenpaine voi laskea vaarallisen alarajan tasolle ja tämä voi johtaa kuolemaan. Älä myöskään enää koskaan anna lapselle dolutegraviiria sisältäviä lääkkeitä.

Jos lapsi on lopettanut Triumeq-valmisteen oton mistä tahansa syystä – varsinkin siitä syystä, että epäilet lapsen saaneen haittavaikutuksia, tai siksi, että lapsella on muu sairaus:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyyivätkö lapsen oireet yliherkkyyssreaktioon. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet olla yliherkkyyssreaktion oireita, **sinua kielletään enää koskaan antamasta lapselle**

Triumeq-valmistetta tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä. Sinua voidaan myös kieltää enää koskaan antamasta lapselle dolutegraviiria sisältäviä lääkkeitä. On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

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

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

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

Jos lapsi on yliherkkä Triumeq-valmistelle, toimita kaikki käyttämättömät Triumeq-tabletit hävitettäväksi turvallisesti. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset

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

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

Yleiset haittavaikutukset

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

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

- heikotuksen tunne
- yleinen huonon olon tunne.

Yleisiä verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- maksaentsyymiarvojen nousu
- lihaksissa muodostuvan entsyymin (*kreatiinikinaasi*) pitoisuuden suureneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

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

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

Melko harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

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

Harvinaiset haittavaikutukset

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

- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa)
- itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)

→ **Kerro välittömästi lääkärille**, mikäli hoidettava lapsi kokee mitä tahansa mielenterveysongelmia (ks. myös muut mielenterveysongelmat yllä).

Harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- bilirubiinimäärän kasvu (maksan toiminnasta kertova koe)
- *amylaasiksi* kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

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

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

Hyvin harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

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

Jos havaitset hoidettavalla lapsella haittavaikutuksia,

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

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset

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

Infektion ja tulehduksen oireet

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio tai AIDS, on heikko immuunijärjestelmä ja heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (*opportunistisia infektioita*) on muita suurempi.

Tällaiset infektiot ovat voineet olla ”hiljaisina” ja heikko immuunijärjestelmä ei ole havainnut niitä ennen hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmä vahvistuu ja saattaa hyökätä näiden infektioiden kimppuun, mikä voi aiheuttaa infektion tai tulehduksen oireita. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

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

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

Jos lapsi saa infektion tai tulehduksen oireita tai jonkin yllä mainituista oireista:

→ **Kerro heti lääkärille.** Älä anna muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Nivelkipu, jäykkyys ja luustovaivat

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

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

Osteonekroosin oireita ovat:

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

Jos lapsella on jonkin näistä oireista:

→ **Kerro asiasta lääkärille.**

Vaikutukset painoon, veren rasva-arvoihin ja verensokeriarvoihin

HIV-hoidon aikana saattaa esiintyä painonnousua ja veren rasva-arvojen sekä verensokeriarvojen suurenemista. Tämä liittyy osittain terveydentilan ja elämäntapojen palautumiseen ennalleen, ja joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Triumeq-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Triumeq sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dolutegraviiri, abakaviiri ja lamivudiini. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria, abakaviirisulfaattia vastaten 60 mg abakaviiria ja 30 mg lamivudiinia.
- Muut aineet ovat asesulfaamikalium, krospovidoni, mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni, silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi), natriumtärkkelysglykolaatti, natriumstearyylifumaraatti, mansikkakerma-aromi, sukraloosi, polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu), makrogoli, talkki, titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172).
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per dispergoituva tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Triumeq dispergoituvat tabletit ovat keltaisia, kaksoiskuperia, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”SV WTU”.

Dispergoituvat tabletit ovat 90 tablettia sisältävissä purkeissa.

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

Pakkaukseen sisältyy lääkemitta.

Myyntiluvan haltija

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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 7741600

Κύπρος

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Portugal
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

ViiV Healthcare BV
Tηλ: + 357 80070017

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Muut tiedonlähteet

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

7. Vaihteelliset käyttöohjeet

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin annat lääkeannoksen.

Toteuta kaikki vaiheet ja käytä lapsen lääkeannoksen valmisteluun puhdasta juomavettä.

Tärkeää tietoa

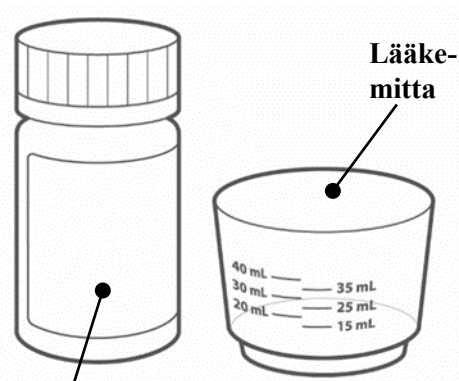
Anna tätä lääkettä juuri siten kuin terveydenhuollon ammattilainen on neuvonut. Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos olet epävarma.

Tabletteja **ei saa** pureskella, pilkkoa eikä murskata.

Jos unohdat antaa lääkeannoksen, anna se heti kun muistat. Jos seuraavaan annokseen on kuitenkin alle 4 tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja anna seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jatka sitten hoitoa kuten aiemminkin. Älä anna kahta annosta yhtä aikaa äläkä ylitä terveydenhuollon ammattilaisen määräämää annosta.

Jos lapsi ei ota tai ei pysty ottamaan koko annosta, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Jos annat liikaa lääkettä, hanki välittömästi kiireellistä lääketieteellistä hoitoa.



Purkki

Pakkauksessa on seuraavat tarvikkeet:

- purkki, jossa on 90 tablettia
- lääkemitta

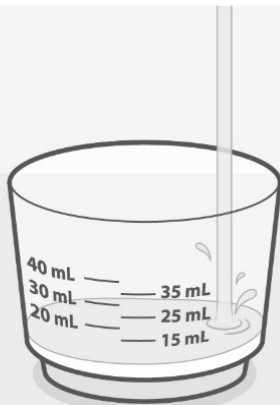
Muuta tarvittavaa:

- puhdasta juomavettä
- Jos lapsi ei pysty ottamaan lääkettä mukana toimitetusta lääkeastinasta, lääke voidaan antaa myös ruiskulla suun kautta. Kysy neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta.

Valmistautuminen

1. Kaada vesi

Vesimääräohje	
Tablettien määrä	Veden määrä
3	15 ml
4	20 ml
5	
6	

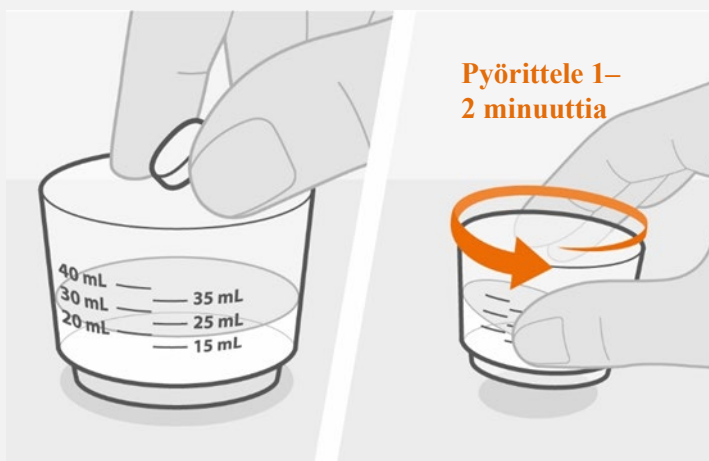


- Kaada lääkemittaan puhdasta juomavettä.
Edellä olevassa vesimääräohjeessa ilmoitetaan reseptin mukaiseen annokseen tarvittava vesimäärä.

Käytä vain juomavettä.

- **Älä** käytä annoksen valmisteluun mitään muuta juomaa äläkä ruokaa.

2. Valmistele lääke



- Lisää veden sekaan reseptin mukainen määrä tabletteja.
- Pyörittele lääkemittaa varovasti 1–2 minuutin ajan tabletin/tablettien hajottamiseksi. Lääke muuttuu sameaksi. Varo, ettei lääkettä roisku.
- Tarkista, että lääke on valmista. Jos siinä on tablettipaakkuja, pyörittele lääkemittaa, kunnes ne hajoavat.

Jos lääkettä roiskuu, siivoa roiskeet.

Hävitä loput valmistelemastasi lääkkeestä ja valmista uusi annos.

Lääkeannos on annettava 30 minuutin kuluessa sen valmistamisesta. Jos valmistamisesta on kulunut yli 30 minuuttia, huuhto koko annos vedellä pois lääkemittasta ja valmistelee uusi lääkeannos.

Lääkkeen antaminen

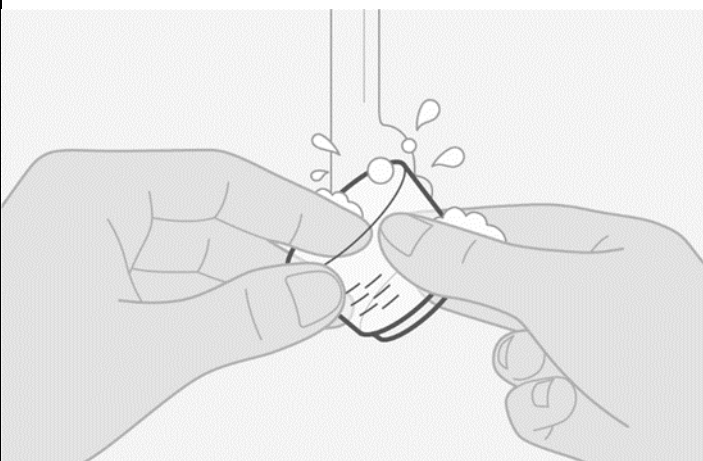
3. Anna lääke



- Varmista, että lapsi on pystyasennossa. Anna lapselle koko valmistamasi lääkemäärä.
- Lisää lääkemittaan vielä enintään 15 ml juomavettä, pyörittele lääkemittaa ja anna kaikki neste lapselle.
- **Toista tätä vaihetta, jos lääkemittaan jää lääkettä, jotta lapsi saa varmasti koko annoksen.**

Puhdistus

4. Puhdista antovälineet



- Pese lääkemitta vedellä.
- Lääkemitta on puhdistettava ennen seuraavan annoksen valmistelua.

Säilytystiedot

Säilytä tabletit purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Purkissa oleva kuivausainekapseli auttaa pitämään tabletit kuivina. **Älä** syö kuivausainetta. **Älä** poista kuivausainetta.

Pidä kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

Hävittämisohjeet

Kun purkin kaikki tabletit on otettu tai niitä ei enää tarvita, hävitä purkki ja lääkemitta paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Seuraavassa pakkauksessa on uusi lääkemitta.