

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af dolutegravíri (sem natríum), 600 mg af abacavíri (sem súlfat) og 300 mg af lamivúdíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fjólubláar, tvíkúptar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga töflur, u.þ.b. 22 x 11 mm, með ígreyptri áletrun „572 Tri“ á annarri hlið.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Triumeq er ætlað til meðferðar við HIV-sýkingu (*Human Immunodeficiency Virus*) hjá fullorðnum, unglingum og börnum sem veга a.m.k. 25 kg (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Áður en meðferð með lyfjum sem innihalda abacavír er hafin skal skima fyrir HLA-B\*5701-samsætunni hjá sérhverjum HIV-sjúklingi, óháð kynþætti (sjá kafla 4.4). Ekki skal nota abacavír hjá sjúklingum sem vitað er að bera HLA-B\*5701-samsætuna.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal ávísað af sérfræðingi í smitsjúkdómum, sem hefur reynslu af meðferð HIV-sýkingar.

#### Skammtar

*Fullorðnir, unglingar og börn (sem veга a.m.k. 25 kg)*

Ráðlagður skammtur af Triumeq hjá fullorðnum, unglingum og börnum er ein tafla einu sinni á dag.

Triumeq filmuhúðaðar töflur skal ekki gefa fullorðnum, unglingum eða börnum sem veга innan við 25 kg þar sem lyfjaformið býður ekki upp á minnkun skammta. Triumeq dreifitöflur á að gefa börnum sem veга a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg.

Lyf sem innihalda dolutegravír, abacavír og lamivúdín hvert í sínu lagi eru til fyrir þau tilvik þar sem hætta þarf meðferð eða aðlaga þarf skammt af einu virku efnanna. Í slíkum tilvikum er læknum vísað á upplýsingar um þessi lyf.

Annar skammtur af dolutegravíri (filmuhúðaðar töflur eða dreifitöflur) á við þegar ábending er fyrir skammtaáðlögun vegna lyfjamilliverkana (t.d. rífampicín, karbamazepín, oxkarbazepín, fenýtóín, fenóbarbital, jóhannesarjurt, etravírín (án örvaðra próteasahemla), efavírenz, nevirapín eða tipranavír/rítónavír (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Dreifitöflur*

Triumeq er fáanlegt sem dreifitöflur fyrir sjúklinga sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg. Aðgengi dolutegravírs úr filmuhúðuðum töflum og dreifitöflum er ekki sambærilegt og þess vegna má ekki nota annað lyfjaformið í staðinn fyrir hitt (sjá kafla 5.2).

#### *Skammtar sem gleymast*

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt af Triumeq, skal hann taka lyfið eins fljótt og hægt er, að því tilskildu að ekki séu innan við 4 klst. þar til taka skal næsta skammt. Ef taka á næsta skammt innan 4 klst. skal sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur einfaldlega halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

#### Sérstakir hópar

##### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Engar vísbendingar eru um að nota þurfi annan skammt hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Mælt er með sérstakri aðgát hjá sjúklingum í þessum aldurshópi vegna aldurstengdra breytinga svo sem skertrar nýrnastarfsemi og breytinga á blóðfræðilegum þáttum.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Triumeq er ekki ráðlagt til notkunar fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 5.2). Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er útsetning fyrir lamivúdíni marktækt aukin hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrastarfsemi, því er notkun Triumeq ekki ráðlögð nema hún sé talin nauðsynleg. Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig 5-6) er þörf á nákvæmu eftirliti ásamt reglulegum mælingum á plasmabéttni abacavírs ef mögulegt er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Triumeq hjá börnum sem vege innan við 14 kg. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Triumeq má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun með lyfjum með þröngt meðferðarbil sem eru hvarfefni flutningspróteina lífrænna katjóna (OCT) 2, þ.m.t. en ekki einskorðað við fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin; sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8)

Hætta á ofnæmisviðbrögðum tengist bæði abacavíri og dolutegravíri (sjá kafla 4.8) og einkenni geta verið þau sömu svo sem hiti og/eða útbrot með öðrum einkennum sem benda til þess að mörg líffæri eigi hlut að máli. Ekki er hægt að meta með klínískum aðferðum hvort ofnæmisviðbrögð af völdum

Triumeq séu af völdum abacavírs eða dolutegravírs. Ofnæmisviðbrögð hafa oftar komið fram við notkun abacavírs, sum lífshættuleg og mjög sjaldan banvæn ef þau voru ekki meðhöndluð á viðeigandi hátt. Hætta á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri er mikil hjá sjúklingum sem greinast með HLA-B\*5701-samsætuna. Hins vegar hefur verið greint frá lágrí tíðni ofnæmisviðbragða við abacavíri hjá sjúklingum sem ekki hafa þessa samsætu.

Eftirfarandi atriðum skal því alltaf vera fylgt:

- Alltaf skal staðfesta hvort HLA-B\*5701 samsætan sé til staðar áður en meðferð er hafin.
- Aldrei má hefja meðferð með Triumeq hjá sjúklingum sem eru með HLA-B\*5701 samsætuna eða hjá sjúklingum sem ekki eru með HLA-B\*5701 samsætuna en hafa fengið ofnæmisviðbrögð sem talin eru tengjast abacavíri eða meðferð sem abacavír var hluti af.
- **Stöðva verður meðferð með Triumeq án tafar**, jafnvel þó HLA-B\*5701-samsætan sé ekki til staðar, ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum. Ef tefst að hætta meðferð með Triumeq eftir að ofnæmi er farið að koma fram getur það valdið skyndilegum og lífshættulegum viðbrögðum. Hafa skal eftirlit með klínísku ástandi, þ.m.t. lifrar amínótransferösom og bilirúbíni.
- Þegar meðferð með Triumeq hefur verið hætt vegna gruns um ofnæmisviðbrögð **má aldrei hefja meðferð að nýju með Triumeq eða einhverju öðru lyfi sem inniheldur abacavír eða dolutegravír**.
- Ef meðferð með lyfjum sem innihalda abacavír er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða sem talin eru við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækun blóðþrýstings og dauða.
- Til að forðast að notkun abacavírs eða dolutegravírs sé hafin að nýju, skal gefa sjúklingum sem grunur leikur á að hafi fengið ofnæmisviðbrögð fyrirmæli um að farga því sem eftir er af Triumeq töflunum.

#### *Klínísk lýsing á ofnæmisviðbrögðum*

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum hjá <1% sjúklunga sem fengu meðferð með dolutegravíri í klínískum rannsóknum og voru einkennin útbrot, almenn einkenni og stundum starfstruflun í líffærum, þ.m.t. alvarleg viðbrögð í lifur.

Einkenni ofnæmisviðbragða við abacavíri eru vel þekkt úr klínískum rannsóknum og við eftirfylgni eftir að lyfið kom á markað. Einkenni komu yfirleitt fram á fyrstu sex vikunum (miðgildi tíma þar til þau komu fram var 11 dagar) eftir að meðferð með abacavíri var hafin, **þó þessi viðbrögð geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur**.

Næstum öllum ofnæmisviðbrögðum við abacavíri fylgja hiti og/eða útbrot. Öðrum einkennum sem komið hafa fram sem hluti ofnæmisviðbragða við abacavíri er lýst nákvæmlega í kafla 4.8 (Lýsing á völdum aukaverkunum), þ.m.t. einkenni frá öndunarfærum og meltingarfærum, **sem geta leitt til þess að ofnæmi sé ranglega greint sem öndunarfærasjúkdómur (lungnabólga, berkjubólga, hálsbólga) eða maga- og þarmabólga**. Einkenni tengd þessum ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og **geta orðið lífshættuleg**. Þessi einkenni hverfa venjulega þegar meðferð með abacavíri er hætt.

Mjög sjaldan hafa sjúklingar sem hætt hafa notkun abacavírs af öðrum ástæðum en vegna einkenna ofnæmisviðbragða einnig fengið lífshættuleg viðbrögð innan klukkustunda eftir að meðferð með abacavíri er hafin að nýju (sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum). Í slíkum tilvikum verður að hefja meðferð með abacavíri að nýju í umhverfi þar sem læknishjálp er aðgengileg.

#### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu og líkamsþyngd eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitum og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

### Liffrarsjúkdómar

Öryggi og verkun Triumeq hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi liffrarsjúkdóma. Triumeq er ekki ætlað sjúklingum með miðlungs mikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjá sjúklingum með undirliggjandi skerðingu á lifrarstarfsemi, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og skal hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef merki eru um versnun liffrarsjúkdóma hjá þessum sjúklingum skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni.

### Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru í samsettri retróveirulyfjameðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Triumeq inniheldur lamivúdín, sem er virkt gegn lifrabólgu B. Abacavír og dolutegravír hafa ekki slíka virkni. Einlyfjameðferð með lamivúdíni er yfirleitt ekki talin fullnægjandi við lifrabólgu B, þar sem hætta á myndun ónæmis lifrabólgu B er mikil. Ef Triumeq er notað hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B er yfirleitt þörf fyrir frekari veirulyfjameðferð. Vísað er í leiðbeiningar um meðferð.

Ef meðferð með Triumeq er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B, er reglulegt eftirlit með lifrarprófum og merkjum um eftirmyndun HBV ráðlagt, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivúdínameðferð er hætt.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð PCP). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Hækkunar á lifrarprófum, sem benda til ónæmisendurvirkjunarheilkennis, komu fram hjá sumum sjúklingum sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B og/eða C í upphafi meðferðar með dolutegravíri. Mælt er með eftirliti lifrarprófa hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða C. (Sjá „Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C“ fyrir í þessum kafla og einnig kafla 4.8).

### Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá

starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleósíða- og núkleótíðahliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi tilmæli í hverju landi fyrir sig um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

### Hjarta- og æðasjúkdómar

Þótt niðurstöður fyrirliggjandi gagna úr klínískum rannsóknum og áhorfsrannsóknum með abacavíri sýni ósamræmi þá eru nokkrar rannsóknir sem benda til aukinnar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (einkum hjartadrep) hjá sjúklingum sem fá meðferð með abacavíri. Þess vegna, þegar Triumeq er ávísað skal grípa til aðgerða til að lágmarka alla þá áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háþrýsting og of háa fitu í blóði).

Auk þess ætti að íhuga önnur meðferðarúrræði en meðferð með abacavíri fyrir sjúklinga sem eru með mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, bisfosfónata, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamspýngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

### Tækifærissýkingar

Benda skal sjúklingum á að Triumeq sem og önnur retróveirulyf lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og önnur vandamál sem fylgja HIV-sýkingu. Sjúklingar skulu þess vegna vera undir nákvæmu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum sem reynslu hafa af meðhöndlun á þessum HIV-tengdu sjúkdómum.

### Lyfjagjöf hjá einstaklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Triumeq geta orðið fyrir 1,6 til 3,3-falt meiri útsetningu fyrir lamivúdíni (AUC) en sjúklingar með kreatínínúthreinsun  $\geq 50$  ml/mín. Engar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr slembuðum samanburðarrannsóknum þar sem Triumeq er borið saman við hvert og eitt af virku efnum lyfsins hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá lamivúdín þar sem skammtar hafa verið aðlagðir. Í upphaflegu rannsóknunum á lamivúdíni í samsetningu með zídóvúdíni, við skráningu lyfsins, tengdist meiri útsetning fyrir lamivúdíni aukinni tíðni eiturverkana á blóð (daufkyrningafæð og blóðleysi), þó að  $<1\%$  þátttakenda hafi hætt vegna daufkyrningafæðar eða blóðleysis. Aðrar aukaverkanir sem tengjast lamivúdíni (eins og kvillar í meltingarvegi og lifur) geta komið fyrir.

Fylgjast skal með sjúklingum með viðvarandi kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Triumeq með tilliti til aukaverkana sem tengjast lamivúdíni, einkum eiturverkana á blóð. Ef nýtilkomin eða versnandi daufkyrningafæð eða blóðleysi kemur fram skal aðlaga skammt lamivúdíns, til samræmis við leiðbeiningar um ávísun lamivúdíns, en það næst ekki með Triumeq. Hætta á meðferð með Triumeq og nota lyf fyrir hvert og eitt af virku efnum Triumeq við gerð meðferðaráætlunarinnar.

## Lyfjaónæmi

Notkun Triumeq er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með ónæmi fyrir integrasahemlum. Það er vegna þess að ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar á dag hjá fullorðnum sem eru með ónæmi fyrir integrasahemlum og ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir til þess að hægt sé að ráðleggja skammt dolutegravírs hjá unglíngum, börnum og ungbörnum sem eru með ónæmi fyrir integrasahemlum.

## Milliverkanir lyfja

Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða rifampicíni, karbamazepíni, oxkarbazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitáli, jóhannesarjurt, etravíríni (án örvaðra próteasahemla), efavírenzi, nevírapíni eða tipranavíri/rítónavíri (sjá kafla 4.5).

Triumeq skal ekki gefa samtímis sýrubindandi lyfjum sem innihalda fjölgildar katjónir. Ráðlagt er að gefa Triumeq 2 klst. á undan eða 6 klst. á eftir þessum lyfjum (sjá kafla 4.5).

Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Triumeq þegar það er tekið með mat. Ef Triumeq er gefið á fastandi maga er ráðlagt að taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum 2 klst. eftir eða 6 klst. áður en Triumeq er tekið (sjá kafla 4.5).

Dolutegravír eykur þéttni metformíns. Íhuga skal aðlögun metformínskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravír samhliða metformíni, til að viðhalda blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.5). Metformín hverfur brott um nýru og því er mikilvægt að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi þegar dolutegravír er notað samhliða. Þessi samsetning getur aukið hættu á mjólkusýrublóðsýringu hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (stig 3a kreatínínúthreinsun [CrCl] 45–59 ml/mín.) og því ráðlagt að gæta varúðar. Íhuga skal vandlega að minnka metformínskammtinn.

Samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Triumeq skal ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda dolutegravír, abacavír, lamivúdín eða emtricitabín, ef frá er talið þegar ábending er fyrir skammtaaðlögun dolutegravírs vegna lyfjamilliverkana (sjá kafla 4.5).

## Hjálpæfni

Triumeq inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Triumeq inniheldur dolutegravír, abacavír og lamivúdín, því geta allar milliverkanir sem fundist hafa hjá þessum lyfjum hverju fyrir sig haft þýðingu fyrir Triumeq. Ekki er búist við neinum milliverkunum er hafa klínísku þýðingu á milli dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns.

## Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns

Dolutegravír hverfur brott aðallega með umbrotum fyrir tilstilli UGT 1A1 (uridín diphosphat glucuronosyl transferasi). Dolutegravír er einnig hvarfefni UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp (P-glycoprotein) og BCRP (breast cancer resistance protein). Samtímisgjöf Triumeq og annarra lyfja sem hindra UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, og/eða P-gp, geta því hækkað þéttni dolutegravírs í plasma. Lyf sem örva þessi ensím eða ferjur geta lækkað þéttni dolutegravírs í plasma og minnkað læknanndi áhrif dolutegravírs (sjá Töflu 1).

Sum sýrubindandi lyf skerða frásog dolutegravírs (sjá Töflu 1).

Abacavír er umbrotið af UGT (UGT2B7) og alkóhóldehýdrógenasa; gjöf samhliða UGT-ensímvirkjum (t.d. rifampicín, karbamazepín og fenýtóín) eða -hemlum (t.d. valproic sýra) eða efnasamböndum sem hverfa brott fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa, gæti breytt útsetningu fyrir abacavíri.

Lamivúdín er hreinsað út um nýru. Virk nýrnaseyting á lamivúdíni í þvag verður fyrir tilstilli OCT2 og fjöllyfja- og eiturútpressunarferja (multidrug and toxin extrusion transporters) (MATE1 og MATE2-K). Sýnt hefur verið fram á að trímétóprím (hemill þessara lyfjaferja) auki plasmabéttni lamivúdíns, hins vegar er aukningin ekki klínískt marktæk (sjá töflu 1). Dolutegravír er OCT2 og MATE1 hemill en þéttni lamivúdíns var hins vegar svipuð með og án samtímisgjafar dolutegravírs samkvæmt víxlgreiningu á rannsóknnum, sem bendir til að dolutegravír hafi engin áhrif á útsetningu fyrir lamivúdíni *in vivo*. Lamivúdín er einnig hvarfefni upptökuflutningspróteina í lifur OCT1. Þar sem brotthvarf um lifur er aðeins lítill þáttur í úthreinsun lamivúdíns er ólíklegt að lyfjamilliverkanir vegna OCT1 hömlunar skipti máli klínískt.

Þótt abacavír og lamivúdín séu hvarfefni BCRP og P-gp *in vitro* og gengið sé út frá mikilli nýtingu abacavírs og lamivúdíns (sjá kafla 5.2) er ólíklegt að hömlun þessara útflæðisflutningspróteina hafi klínískt marktæk áhrif á þéttni abacavírs eða lamivúdíns.

#### Áhrif dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns á lyfjahvörf annarra lyfja

*In vivo* hafði dolutegravír ekki áhrif á mízazolam, CYP3A4 könnunarefni. Samkvæmt *in vivo* og/eða *in vitro* gögnum er ekki búist við að dolutegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða ferja svo sem CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.2).

*In vitro* hindraði dolutegravír ferjurnar OCT2 og MATE1 í nýrum. *In vivo* minnkaði kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum um 10-14% (seytti hlutinn er háður flutningi með OCT2 og MATE1). *In vivo* getur dolutegravír aukið plasmabéttni lyfja sem eru háð OCT2 og/eða MATE1 (t.d. fampridins [einnig þekkt sem dalfampridin], metformíns) (sjá töflu 1).

*In vitro* hindraði dolutegravír upptöku lífrænu anjónaferjanna OAT1 og OAT3 í nýrum. Miðað við skort á áhrifum *in vivo*, á lyfjahvörf OAT hvarfefnisins tenófovírs er hindrun OAT1 *in vivo* ólíkleg. Hindrun á OAT3 hefur ekki verið rannsökuð *in vivo*. Dolutegravír getur aukið plasmabéttni lyfja með útskilnað sem er háður OAT3.

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að abacavír getur hamlað CYP1A1 og litlar líkur eru á að abacavír hamli umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4. Abacavír var MATE1 hemill, klínísk þýðing er ekki þekkt.

Lamivúdín var OCT1 og OCT2 hemill *in vitro*, klínísk þýðing er ekki þekkt.

Staðfestar og fræðilega mögulegar milliverkanir valinna retróveirulyfja og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 1.

#### Milliverkanatafla

Milliverkanir á milli dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 1 (aukning er sýnd sem „↑“, skerðing sem „↓“, engin breyting sem „↔“, flatarmál undir þéttitímaferli sem „AUC“, hámarksþéttni sem „C<sub>max</sub>“ og þéttni í lok skammtatímabíla sem „C<sub>τ</sub>“). Ekki skal líta á töfluna sem tæmandi en hún er einkennandi fyrir þá flokka sem rannsakaðir voru.



Tafla 1: Milliverkanir lyfja

Lyf eftir verkunarsviði	Milliverkun margfeldismeðaltal breytingar (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
<b>Retróveirulyf</b>		
<i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð</i>		
Etravírín (án örvaðra próteasahemla)/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etravírín ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Etravírín (án örvaðra próteasahemla) lækkar þéttni dolutegravírs í plasma. Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hjá sjúklingum sem taka etravírín án örvaðra próteasahemla. Þar sem Triumeq er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegravíri u.þ.b. 12 klst. eftir að Triumeq er gefið meðan á samhliðagjöf etravíríns án örvaðs próteasahemils stendur (annað lyf sem inniheldur dolutegravír er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Lópínavír+rítónavír+etravírín/ Dolutegravír	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  Lópínavír ↔ Rítónavír ↔ Etravírín ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Darúnavír+rítónavír+etravírín/ Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  Darúnavír ↔ Rítónavír ↔ Etravírín ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Efavírenz/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavírenz ↔ (eldri samanburður) (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring við notkun samhliða efavírenzi. Þar sem Triumeq er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegravíri u.þ.b. 12 klst. eftir að Triumeq er gefið á meðan samhliðagjöf með efavírenzi stendur (annað lyf sem inniheldur dolutegravír er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti (sjá kafla 4.2).
Nevírapín/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ (Ekki verið rannsakað, gert ráð fyrir svipaðri minnkun í útsetningu og kemur fram með efavírenzi vegna örvunar)	Samtímis gjöf nevírapíns getur lækkað þéttni dolutegravírs í plasma vegna ensímörvunar og hefur ekki verið rannsökuð. Áhrif nevírapíns á útsetningu fyrir dolutegravíri eru líklega svipuð eða minni en fyrir efavírenz. Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring við notkun

		samhliða nevírapíni. Þar sem Triumeq er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegravíri u.þ.b. 12 klst. eftir að Triumeq er gefið á meðan á samhliðagjöf nevírapíns stendur (annað lyf með dolutegravíri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Rilpivírín	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivírín ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Núkleósíðabakritahemlar</i>		
Tenofóvír	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofóvír ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Triumeq er gefið ásamt núkleósíðabakritahemlum.
Emtrícítabín, dídanósín, stavúdínn, zídóvúdínn.	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki er ráðlagt að nota Triumeq ásamt lyfjum sem innihalda emtrícítabín, þar sem bæði lamívúdínn (í Triumeq) og emtrícítabín eru cýtidínhlíðstæður (þ.e. hætta á innanfrumumilliverkunum (sjá kafla 4.4))
<i>Próteasahemlar</i>		
Atazanavír/Dolutegravír	Dolutegravír ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavír ↔ (eldri samanburður) (hindrun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Atazanavír+ rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanavír ↔ Rítónavír ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Tipranavír+rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  Tipranavír ↔ Rítónavír ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring við gjöf samtímis tipranavíri/rítónavíri. Þar sem Triumeq er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegravíri u.þ.b. 12 klst. eftir að Triumeq er gefið á meðan á samhliðagjöf tipranavírs/rítónavírs stendur (annað lyf með dolutegravíri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Fosamprenavír+rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 35%	Fosamprenavír/rítónavír lækkar þéttni dolutegravírs, en samkvæmt

	$C_{max}$ ↓ 24% $C_{\tau}$ ↓ 49%  Fosamprenavír ↔ Rítónavír ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	takmörkuðum upplýsingum skerti það ekki verkun í III. stigs rannsóknum. Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Lópínavír+rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↔ AUC ↓ 4% $C_{max}$ ↔ 0% $C_{24}$ ↓ 6%  Lopinavír ↔ Rítónavír ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Lópínavír+ rítónavír/ Abacavír	Abacavír AUC ↓ 32%	
Darúnavír+rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 22% $C_{max}$ ↓ 11% $C_{\tau}$ ↓ 38%  Darúnavír ↔ Rítónavír ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<b>Önnur veirulyf</b>		
Daclatasvír/Dolutegravír	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 33% $C_{max}$ ↑ 29% $C_{\tau}$ ↑ 45% Daclatasvír ↔	Daclatasvír breytti ekki þéttni dolutegravírs í plasma að því marki að það hefði klíníská þýðingu. Dolutegravír breytti ekki plasmaphéttni daclatasvírs. Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<b>Sýkingalyf</b>		
Trímetóprím/súlfametoxazól (Co-trimoxazól)/Abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ekki þörf á aðlögun skammta af Triumeq nema sjúklingur sé með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).
Trímetóprím/súlfametoxazól (Co-trimoxazól)/Lamivúdín (160mg/800mg einu sinni á dag í 5 daga/300mg stakur skammtur)	Lamivúdín: AUC ↑ 43% $C_{max}$ ↑ 7%  Trímetóprím: AUC ↔  Súlfametoxazól: AUC ↔  (hindrun lífrænnar katjónaferju)	
<b>Lyf gegn mýkóbakteríum</b>		
Rífampicín/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 54% $C_{max}$ ↓ 43% $C_{\tau}$ ↓ 72%	Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring við notkun samhliða rífampicíni. Þar sem Triumeq er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af

	(örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	dolutegravíri u.þ.b. 12 klst. eftir að Triumeq er gefið á meðan á samhliðagjöf rifampicíns stendur (annað lyf með dolutegravíri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Rífabútín	Dolutegravír ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<b>Krampaleysandi lyf</b>		
Karbamazepín/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring við notkun samhliða karbamazepíni. Þar sem Triumeq er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegravíri u.þ.b. 12 klst. eftir að Triumeq er gefið á meðan á samhliðagjöf karbamazepíns stendur (annað lyf með dolutegravíri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Fenóbarbítal/Dolutegravír Fenýtóín/Dolutegravír Oxkarbazepín/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna örvunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, búist við svipaðri skerðingu í útsetningu og kom fram með karbamazepíni)	Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring við gjöf samhliða þessum ensímörvum. Þar sem Triumeq er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegravíri u.þ.b. 12 klst. eftir að Triumeq er gefið á meðan á samhliðagjöf þessara ensímörva stendur (annað lyf með dolutegravíri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
<b>Andhistamín (histamín H2 viðtakablokkar)</b>		
Ranitidín	Milliverkun ekki rannsökuð.  Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg.	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Címetidín	Milliverkun ekki rannsökuð.  Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg.	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<b>Frumueyðandi lyf</b>		
Cladribín/Lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð  <i>In vitro</i> hindrar lamivúdín innanfrumu-fosfórtengingu á cladribíni, sem bendir til hugsanlegrar hættu á minni virkni cladribíns	Samhliða notkun Triumeq og cladribíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

	við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til mögulegrar milliverkunar lamivúdíns og cladribíns.	
<b>Ópíóíð</b>		
Metadón/Abacavír (40 til 90mg einu sinni á dag í 14 daga/600mg stakur skammtur, síðan 600mg tvisvar á dag í 14 daga)	Abacavír: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadón: CL/F ↑22%	Líklega ekki þörf á aðlögun metadónskammta hjá meirihluta sjúklinga; stöku sinnum getur þurft að aðlaga metadónskammtinn.
<b>Retínóíð</b>		
Retínóíðsambönd (t.d. ísótretínóín)	Milliverkun ekki rannsökuð.  Möguleiki á milliverkun vegna sameiginlegs brotthvarfsferils fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa (abacavír).	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
<b>Ýmislegt</b>		
<i>Afengi</i>		
Etanól/Dolutegravír Etanól/Lamivúdín  Etanól/Abacavír (0,7 g/kg stakur skammtur/600mg stakur skammtur)	Milliverkun ekki rannsökuð (Hömlun alkóhóldehýdrógenasa)  Abacavír: AUC ↑ 41% Etanól: AUC ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Sorbitól</i>		
Sorbitól lausn (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivúdín	Stakur skammtur af lamivúdín mixtúru, lausn 300 mg  Lamivúdín: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi notkun Triumeq samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölkóhól eða einsykrualkóhól með osmótíska verkun (t.d. xylytól, mannítól, lactítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.
<i>Kalíumgangalokar</i>		
Fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin)/dolutegravír	Fampridin ↑	Samhliða notkun með dolutegravíri getur hugsanlega valdið krömpum vegna aukinnar plasmabéttni fampridins vegna hömlunar OCT2 flutningspróteins; samhliða notkun hefur ekki verið rannsökuð. Frábending er fyrir samhliða notkun fampridins og Triumeq (sjá kafla 4.3).
<i>Sýrubindandi lyf og bætiefni</i>		
Sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum/ál/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 74%	Sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum/ál skal taka vel aðskilin frá

	$C_{\max}$ ↓ 72% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	gjöf Triumeq (að lágmarki 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir inntöku Triumeq).
Bætiefni sem innihalda kalsíum/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 39% $C_{\max}$ ↓ 37% $C_{24}$ ↓ 39% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	- Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Triumeq þegar það er tekið með mat. - Ef Triumeq er tekið á fastandi maga er ráðlagt að taka slík bætiefni a.m.k. 2 klst. eftir eða 6 klst. áður en Triumeq er tekið.
Bætiefni sem innihalda járn/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 54% $C_{\max}$ ↓ 57% $C_{24}$ ↓ 56% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	Tilgreind lækkun í útsetningu fyrir dolutegravíri kom fram þegar inntaka á dolutegravíri og þessum bætiefnum var á fastandi maga. Með mat voru breytingar í útsetningu eftir inntöku ásamt kalsíum- eða járnuppþót aðlagðar samkvæmt áhrifum matar sem leiddi til útsetningar dolutegravírs sem var svipuð þeirri sem kom fram í fastandi ástandi.
Fjölvítamín (sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum)/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 33% $C_{\max}$ ↓ 35% $C_{24}$ ↓ 32%	
<i>Barksterar</i>		
Prednison	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 11% $C_{\max}$ ↑ 6% $C_{\tau}$ ↑ 17%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Sykursýkislyf</i>		
Metformín/Dolutegravír	Metformín ↑ Dolutegravír ↔ Við gjöf samtímis dolutegravíri 50 mg einu sinni á dag: Metformín AUC ↑ 79% $C_{\max}$ ↑ 66% Við gjöf samtímis dolutegravíri 50 mg tvisvar á dag: Metformín AUC ↑ 145 % $C_{\max}$ ↑ 111%	Íhuga skal aðlögun metformínskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravír samhliða metformíni, til að viðhalda blóðsykursstjórnun. Hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi skal íhuga aðlögun metformínskammta við gjöf samtímis dolutegravíri, þar sem aukin hætta er á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi, vegna aukinnar þéttni metformíns (sjá kafla 4.4).
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna örvarar UGT1A1 og CYP3A ensíma), búist við svipaðri skerðingu í útsetningu og kom fram með karbamazepíni	Ráðlagður skammtur af dolutegravíri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring, við gjöf samhliða jóhannesarjurt. Þar sem Triumeq er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegravíri u.þ.b. 12 klst. eftir að Triumeq er gefið á meðan á samhliðagjöf jóhannesarjurtar stendur (annað lyf með dolutegravíri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		

Etinýlestradíól (EE) og Norgestromín (NGMN))/Dolutegravír	Áhrif dolutegravírs: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Áhrif dolutegravírs: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravír hafði engin áhrif á lyfhrif gulbúsörvandi hormóns (LH), eggbúsörvandi hormóns (FSH) eða prógesteróns. Ekki er þörf á aðlögun skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku við notkun samhliða Triumeq.
<i>Blóðþrýstingslækkandi lyf</i>		
Riociguat/Abacavír	Riociguat ↑  <i>In vitro</i> hamlar abacavír CYP1A1. Samhliðagjöf staks skammts af riociguati (0,5 mg) hjá HIV sjúklingum sem fá Triumeq leiddi til u.þ.b. þrefalt hærri AUC <sub>(0-∞)</sub> fyrir riociguat samanborið við staðfest riociguat AUC <sub>(0-∞)</sub> hjá heilbrigðum einstaklingum.	Hugsanlega þarf að minnka riociguat skammtinn. Sjá lyfjaupplýsingarnar fyrir riociguat fyrir ráðleggingar um skammta.

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

#### Konur sem geta orðið þungaðar

Konum sem geta orðið þungaðar á að veita ráðgjöf varðandi hugsanlega hættu á göllum í taugapípu við notkun dolutegravírs (hluti af Triumeq, sjá hér á eftir) m.a. á að íhuga örugga getnaðarvörn.

Ef þungun er fyrirhuguð á að ræða við sjúklinginn um ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með Triumeq.

#### Meðganga

Reynsla hjá mönnum fengin úr rannsókn á eftirliti með fæðingum í Botswana sýnir lítilsháttar aukningu á göllum í taugapípu; 7 tilvik í 3.591 fæðingu (0,19%; 95% CI 0,09%; 0,40%) hjá börnum mæðra sem voru á meðferð sem innihélt dolutegravír við getnað samanborið við 21 tilvik í 19.361 fæðingu (0,11%; 95% CI 0,07%; 0,17%) hjá börnum mæðra sem ekki notuðu dolutegravír við getnað.

Tíðni galla í taugapípu er almennt 0,5-1 tilvik fyrir hver 1.000 lifandi fædd börn (0,05-0,1%). Yfirleitt koma gallar í taugapípu fram á fyrstu 4 vikum þroskaskeiðs fósturs (u.þ.b. 6 vikum eftir síðustu blæðingar). Við staðfesta þungun á fyrsta þriðjungi meðan á meðferð með Triumeq stendur verður að ræða við sjúklinginn um ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með Triumeq miðað við að skipta yfir í aðra retróveirumeðferð og taka meðgöngualdur ásamt því tímabili sem hætta á göllum í taugapípu er hvað mest með í reikninginn.

Greining upplýsinga úr gagnagrunni fyrir skráningu á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) benda ekki til aukinnar hættu á alvarlegum fæðingargöllum hjá meira en 600 konum sem fengu dolutegravír á meðgöngu, en eru sem stendur ófullnægjandi til að skoða með tilliti til hættu á göllum í taugapípu.

Í dýrarannsóknunum á eiturverkun á æxlun með dolutegravíri komu engin skaðleg áhrif á þroska fram þ.m.t. gallar í taugapípu (sjá kafla 5.3).

Engar sannanir sem benda til aukinnar hættu á eiturverkunum á fóstur/nýbura komu fram hjá fleiri en 1.000 nýburum mæðra sem notuðu dolutegravír á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Triumeq má nota á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur réttlætir mögulega hættu fyrir fóstrið.

Dolutegravír fer yfir fylgju hjá mönnum. Hjá barnshafandi konum með HIV var miðgildi þéttni dolutegravírs í naflastreng u.þ.b. 1,3 falt meiri samanborið við útlæga plasmáþéttni hjá móður.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun dolutegravírs hjá nýburum.

Umtalsverðar upplýsingar varðandi lamivúdín (yfir 5.200 fæðingar eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu) benda ekki til vansköpunarvaldandi áhrifa vegna eiturverkana. Miðlungsmiklar upplýsingar (yfir 1.200 fæðingar eftir notkun á fyrsta þriðjungi meðgöngu) benda ekki til vansköpunarvaldandi áhrifa vegna eiturverkana af völdum abacavírs.

Abacavír og lamivúdín geta hugsanlega hindrað eftirmyndun DNA og abacavír hefur sýnt krabbameinsvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

#### *Truflun á starfsemi hvatbera*

Sýnt hefur verið fram á að hliðstæður núkleósíða og núkleótíða valda ýmsum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá truflun á hvatberastarfsemi hjá HIV-neikvæðum ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

#### Brjóstgjöf

Dolutegravír skilst út í brjóstamjólk í litlu magni (sýnt hefur verið fram á hlutfall dolutegravírs í brjóstamjólk og plasma móður að miðgildi 0,033). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um áhrif dolutegravírs á nýbura/ungbörn.

Abacavír og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Abacavír skilst einnig út í brjóstamjólk kvenna.

Samkvæmt yfir 200 pörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivúdíns í sermi brjóstmylkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (<4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkingar ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi abacavírs og lamivúdíns við gjöf hjá börnum yngri en 3 mánaða.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif dolutegravírs, abacavírs eða lamivúdíns á frjósemi hjá körlum eða konum. Dýrarannsóknir benda ekki til neinna áhrifa dolutegravírs, abacavírs eða lamivúdíns á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Triumeq hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hafi verið frá sundli meðan á meðferð með dolutegravíri stendur. Við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla skal hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur Triumeq.



## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá sem tengjast dolutegravíri og abacavír/lamivúdíni voru ógleði (12%), svefnleysi (7%), sundl (6%) og höfuðverkur (6%).

Margar af aukaverkununum sem taldar eru upp í töflunni hér á eftir (ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti, svefnhöfgi, útbrot) eru algengar hjá sjúklingum með abacavírofnæmi. Því þarf að athuga vandlega hvort um ofnæmisviðbrögð sé að ræða hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni (sjá kafla 4.4). Örsjaldan hefur verið greint frá regnbogaróðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni eða eitrunardreplosi húðþekju, þar sem ekki var hægt að útiloka abacavírofnæmi. Í slíkum tilvikum skal notkun lyfja sem innihalda abacavír hætt til frambúðar.

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá einstökum sjúklingum og tengdust meðferð með dolutegravíri og abacavír/lamivúdíni voru ofnæmisviðbrögð sem fólu í sér m.a. útbrot og alvarleg áhrif á lifur (sjá kafla 4.4 og Lýsing á völdum aukaverkunum í þessum kafla).

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir virkra efna Triumeq í klínískum rannsóknum og reynslu eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp í töflu 2 samkvæmt líffærakerfum, líffærum og heildartíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir tengdar samsetningu dolutegravírs + abacavírs/lamivúdíns í greiningu á safni upplýsinga úr: klínískum IIB til IIIb stigs rannsóknum eða reynslu eftir markaðssetningu; og aukaverkanir við meðferð með dolutegravíri, abacavíri og lamivúdíni úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu við notkun ásamt öðrum retróveirulyfjum

Tíðni	Aukaverkun
<i>Blóð og eitlar:</i>	
Sjaldgæfar:	daufkyrningafæð <sup>1</sup> , blóðleysi <sup>1</sup> , blóðflagnafæð <sup>1</sup>
Koma örsjaldan fyrir:	einangruð vanmyndun (aplasia) rauðra blóðkorna <sup>1</sup>
<i>Ónæmiskerfi:</i>	
Algengar:	ofnæmi (sjá kafla 4.4)
Sjaldgæfar:	ónæmisendurvirkjunarheilkenni (sjá kafla 4.4)
<i>Efnaskipti og næring:</i>	
Algengar:	lystarleysi <sup>1</sup>
Sjaldgæfar:	hækkun þriglýseríða í blóði, blóðsykurshækkun
Koma örsjaldan fyrir:	mjólkursýrublóðsýring <sup>1</sup>
<i>Geðræn vandamál:</i>	
Mjög algengar:	svefnleysi
Algengar:	óeðlilegir draumar, þunglyndi, kvíði <sup>1</sup> , martraðir, svefntruflanir
Sjaldgæfar:	sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstilraunir (einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm), felmturskast
Mjög sjaldgæfar:	sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi)

	eða geðsjúkdóm)
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar:	höfuðverkur
Algengar:	sundl, svefndrungi, svefnhöfgi <sup>1</sup>
Koma örsjaldan fyrir:	úttaugakvilli <sup>1</sup> , náladofi <sup>1</sup>
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	
Algengar:	hósti <sup>1</sup> , einkenni frá nefi <sup>1</sup>
<i>Meltingarfæri:</i>	
Mjög algengar:	ógleði, niðurgangur
Algengar:	uppköst, vindgangur, kviðverkur, verkur ofarlega í kvið, þaninn kviður, óþægindi í kvið, maga- vélindisbakflæðissjúkdómur, meltingartruflanir
Mjög sjaldgæfar:	brísbólga <sup>1</sup>
<i>Lifur og gall:</i>	
Algengar:	hækkun alanínamínótransferasa (ALAT) og/eða aspartatamínótransferasa (ASAT)
Sjaldgæfar:	lifrabólga
Mjög sjaldgæfar:	bráð lifrabilun, hækkun bilírúbíns <sup>2</sup>
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar:	útbrot, kláði, hárlos <sup>1</sup>
Koma örsjaldan fyrir:	regnbogaroðasótt <sup>1</sup> , Stevens-Johnson-heilkenni <sup>1</sup> , eitrunardreplos húðþekju <sup>1</sup>
<i>Stoðkerfi og bandvefur:</i>	
Algengar:	liðverkir <sup>1</sup> , vöðvavandamál <sup>1</sup> (þar með talið vöðvaverkir <sup>1</sup> )
Mjög sjaldgæfar:	rákvöðvalýsa <sup>1</sup>
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	
Mjög algengar:	þreyta
Algengar:	þróttleysi, hiti <sup>1</sup> , lasleiki <sup>1</sup>
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	
Algengar:	hækkun kreatínfosfókínasa (CPK), þyngdaraukning
Mjög sjaldgæfar:	amýlasahækkun <sup>1</sup>
<p><sup>1</sup>Þessi aukaverkun kom fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu dolutegravírs, abacavírs eða lamivúdíns, þegar þau voru notuð ásamt öðrum retróveirulyfjum eða eftir markaðssetningu Triumeq.</p> <p><sup>2</sup>ásamt hækkun transamínasa.</p>	

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Ofnæmisviðbrögð*

Bæði abacavír og dolutegravír tengjast hættu á ofnæmisviðbrögðum, sem komu oftast fram með abacavíri. Ofnæmisviðbrögð sem komu fram fyrir hvert þessara lyfja (lýst hér á eftir) hafa nokkur sameiginleg algeng einkenni svo sem hita og/eða útbrot og önnur einkenni sem benda til að mörg líffæri eigi hlut að máli. Tími þar til einkenni komu fram var yfirleitt 10-14 dagar, bæði fyrir viðbrögð

tengd abacavíri og dolutegravíri, þó viðbrögð við abacavíri geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Meðferð með Triumeq skal hætt án tafar ef ekki er hægt að útiloka ofnæmisviðbrögð á klínískum forsendum og aldrei hefja aftur meðferð með Triumeq eða öðrum lyfjum sem innihalda abacavír eða dolutegravír. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.4 varðandi meðferð sjúklinga ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum við Triumeq.

#### Ofnæmi fyrir dolutegravíri

Einkenni hafa verið m.a. útbrot, almenn einkenni og stundum starfstruflun í líffærum, þ.m.t. alvarleg viðbrögð í lifur.

#### Ofnæmi fyrir abacavíri

Einkenni þessara ofnæmisviðbragða eru talin upp hér á eftir. Þau hafa komið fram annaðhvort í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins. Aukaverkanir sem komu fram hjá a.m.k. 10% sjúklinga sem fengu ofnæmisviðbrögð eru feitletraðar.

Næstum allir sjúklingar sem fá ofnæmisviðbrögð fá hita og/eða útbrot (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláða) sem hluta heilkennisins, hins vegar hafa viðbrögð komið fram án hita eða útbrot. Önnur lykileinkenni eru m.a. frá meltingarfærum, öndunarfærum eða almenn einkenni svo sem svefnhöfgi og lasleiki.

<i>Húð</i>	<b>Útbrot</b> (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláði)
<i>Meltingarfæri</i>	<b>Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur</b> , sár í munni
<i>Öndunarfæri</i>	<b>Mæði, hósti</b> , særindi í hálsi, andnauðarheilkenni hjá fullorðnum (adult respiratory distress syndrome), öndunarbílun
<i>Ýmislegt</i>	<b>Hiti, svefnhöfgi, lasleiki</b> , bjúgur, eitlakvilli, lágþrýstingur, tárubólga, bráðaofnæmi
<i>Taugakerfi/Geðræn vandamál</i>	<b>Höfuðverkur</b> , náladofi
<i>Blóð</i>	Eitilfrumnafæð
<i>Lifur/brís</i>	<b>Hækkun lifrarprófa</b> , lifrabólga, lifrabílun
<i>Stoðkerfi</i>	<b>Vöðvaverkir</b> , mjög sjaldan vöðvalýsa, liðverkir, hækkun kreatínfosfókínasa
<i>Þvagfæri</i>	Hækkun kreatíníns, nýrnabilun

Einkenni tengd þessum ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn.

Ef meðferð með abacavíri er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækkun blóðþrýstings og dauða. Svipuð viðbrögð hafa einnig sjaldan komið fram eftir að notkun abacavírs er hafin að nýju hjá sjúklingum sem aðeins fengu eitt lykileinkenna ofnæmisins (sjá hér að framan) áður en notkun abacavírs var hætt; og örsjaldan einnig hjá sjúklingum sem hafa hafið meðferð að nýju án þess að hafa áður fengið nein einkenni ofnæmisviðbragða (þ.e. sjúklingum sem áður voru taldir þola abacavír).

#### Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

#### Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### *Ónæmisendurvirkjunarheilkenni*

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (svo sem Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga); tíminn þar til þeir koma fram er hins vegar breytilegri og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

#### Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Hækkanir á kreatíníni í sermi komu fram í fyrstu viku meðferðar með dolutegravíri og héldust stöðugar í 96 vikur. Í SINGLE rannsókninni kom fram meðalbreyting frá upphaflegu gildi 12,6  $\mu\text{mól/l}$  eftir meðferð í 96 vikur. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu því þær endurspeglar ekki breytingu á gaukulsíunarhraða.

Einnig hefur verið greint frá einkennalausum hækkunum kreatínfosfókínasa (CPK), aðallega í tengslum við áreynslu, við meðferð með dolutegravíri.

#### Samhliða sýking af völdum lifrabólgu B eða C

Sjúklingum með lifrabólgu B og/eða C var heimiluð þátttaka í III. stigs rannsóknum með dolutegravíri, að því tilskyldu að grunnildi lifrarprófa væru ekki yfir 5 sinnum eðlilegum efri mörkum (ULN). Í öllum meðferðarhópum var almennt aukaverkanamyndur hjá sjúklingum með samhliða sýkingu lifrabólgu B og/eða C svipað og hjá sjúklingum sem ekki voru einnig sýktir af lifrabólgu B og/eða C, þó tíðni fráviks í AST og ALT væri hærri í undirhópnum með samhliða sýkingu lifrabólgu B og/eða C í öllum meðferðarhópum.

#### Börn

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Triumeq hjá börnum. Virku efnin hvert fyrir sig hafa verið rannsökuð hjá ungbörnum, börnum og unglíngum.

Samkvæmt fyrirbyggjandi upplýsingum um notkun dolutegravírs ásamt öðrum retróveirulyfjum við meðferð hjá ungbörnum, börnum og unglíngum voru engin önnur vandamál varðandi öryggi umfram það sem kom fram hjá fullorðnum.

Sérlyf með virku efnunum abacavíri og lamivúdíni hafa verið rannsökuð ein sér og sem tvíþætt núkleósíðaundirstöðumeðferð, í samsettri retróveirulyfjameðferð hjá HIV sýktum börnum, bæði með og án reynslu af notkun retróveirulyfja (upplýsingar um notkun abacavírs og lamivúdíns hjá ungbörnum yngri en þriggja mánaða eru takmarkaðar). Engar viðbótartegundir aukaverkana komu fram, umfram þær sem þekktar eru hjá fullorðnum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin sérstök einkenni eða merki hafa verið greind eftir bráða ofskömmun með dolutegravíri, abacavíri eða lamivúdíni, fyrir utan þau sem talin eru upp sem aukaverkanir.

Frekari meðferð skal vera samkvæmt klínískum ábendingum eða samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð, þar sem þær eru aðgengilegar. Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun Triumeq. Ef ofskömmtnun verður skal sjúklingurinn fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með himnuskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmtnun, þó svo að það hafi ekki verið prófað. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja abacavír með kviðskilun eða blóðskilun. Þar sem dolutegravír er að verulegu leyti próteinbundið í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það að verulegu marki með skilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR13.

#### Verkunarháttur

Dolutegravír hindrar HIV-integrasa með því að bindast virku seti integrasans og blokkar flutningsþrep retróveiru-DNA-sambættingar, sem er HIV-afritunarlotunni nauðsynlegt.

Abacavír og lamivúdín eru öflugir sértækir hemlar á HIV-1 og HIV-2. Bæði abacavír og lamivúdín eru umbrotin af innanfrumukínösóm í samsvarandi 5'-þrifosföt (TP), sem eru virku hlutarnir með lengri innanfrumuhelmingunartíma, sem gera skömmtnun einu sinni á dag mögulega (sjá kafla 5.2). Lamivúdínþrifosfat (cýtidín-hliðstæða) og karbóvírþrifosfat (hið virka þrifosfatform abacavírs, gúanósín-hliðstæða) eru hvarfefni fyrir og samkeppnishemlar HIV-bakrita (RT). Hins vegar byggist veiruhamlandi virkni þeirra aðallega á innlimun einfosfatformsins inn í DNA-keðju veirunnar en það veldur lokun keðjunnar. Abacavír- og lamivúdín-þrifosföt sýna afgerandi minni sækni í DNA-pólýmerasa hýsilfrumunnar.

#### Lyfhrif

##### *Veiruhamlandi virkni in vitro*

Sýnt hefur verið fram á að dolutegravír, abacavír og lamivúdín hindra afritun rannsóknastofustofna og klínískra einangraðra stofna af HIV í mörgum frumutegundum, þ.m.t. ummynduðum T-frumulínunum, frumulínunum frá einkjörnungum/stórátfrumum og frumurækt með virkjuðum, útlægum blóðeitilfrumum og einkjörnungum/stórátfrumum. Styrkur virks efnis sem þurfti til að hafa 50% áhrif á afritun veiranna (IC<sub>50</sub> - miðgildisheftistyrkur), var mismunandi eftir veirustofni og hýsilfrumutegundinni.

IC<sub>50</sub> fyrir dolutegravír í ýmsum rannsóknastofustofnum, með notkun einkyrninga í blóði (PBMC), var 0,5 nM og á bilinu 0,7-2 nM með notkun MT-4-frumna. Svipuð IC<sub>50</sub>-gildi komu fram fyrir einangaða veirustofna frá sjúklingum, án verulegs munar á milli undirtegunda; í safni 24 einangraðra HIV-1-stofna úr klösum (clades) A, B, C, D, E, F og G og hópi O var IC<sub>50</sub> að meðaltali 0,2 nM (á bilinu 0,02-2,14). IC<sub>50</sub> fyrir 3 HIV-2-stofna var 0,18 mM (á bilinu 0,09-0,61).

Meðaltal IC<sub>50</sub> fyrir abacavír, gegn rannsóknastofustofnum af HIV-1IIIB og HIV-1HXB2, var á bilinu frá 1,4 til 5,8 µM. Miðgildi eða meðaltal IC<sub>50</sub> fyrir lamivúdín, gegn rannsóknastofustofnum af HIV-1, voru á bilinu 0,007 til 2,3 µM. Meðaltal IC<sub>50</sub>, gegn rannsóknastofustofnum af HIV-2 (LAV2 og EHO), var á bilinu 1,57 til 7,5 µM fyrir abacavír og 0,16 til 0,51 µM fyrir lamivúdín.

IC<sub>50</sub>-gildi fyrir abacavír, gegn HIV-1-undirtegundum (A-G) í flokki M, voru á bilinu 0,002 til 1,179 µM, gegn flokki O frá 0,022 til 1,21 µM og gegn einangruðum HIV-2-stofnum frá 0,024 til 0,49 µM. IC<sub>50</sub>-gildi fyrir lamivúdín, gegn HIV-1-undirtegundum (A-G), voru á bilinu 0,001 til 0,170 µM, gegn flokki O frá 0,030 til 0,160 µM og gegn einangruðum HIV-2 stofnum frá 0,002 til 0,120 µM í einkjarna frumum í útæðablóði.

Einangraðir HIV-1-stofnar (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; og undirtegund C eða CRF\_AC,

n=13) frá 37 sjúklingum í Afríku og Asíu sem ekki höfðu fengið meðferð og voru næmir fyrir abacavíri (margfeldi breytinga á  $IC_{50} < 2,5$ ) og lamivúdíni (margfeldi breytinga á  $IC_{50} < 3,0$ ), nema fyrir tvo einangraða CRF02\_AG-stofna með margfeldi breytinga 2,9 og 3,4 fyrir abacavír. Einangraðir stofnar í flokki O, frá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með veirulyfjum áður og prófaðir voru fyrir virkni lamivúdíns, reyndust mjög næmir.

Sýnt hefur verið fram á veiruhamlandi virkni samsetningar af abacavíri og lamivúdíni í frumurækt, gegn einangruðum stofnum sem ekki eru af undirflokki B og einangruðum HIV-2-stofnum, með jafnmikla veiruhamlandi virkni og fyrir einangraða stofna af undirflokki B.

#### *Veiruhamlandi virkni við notkun ásamt öðrum veirulyfjum*

Engin mótverkandi áhrif komu fram *in vitro* við notkun dolutegravírs samhliða öðrum retróveirulyfjum (prófuð voru: stavúdín, abacavír, efavírenz, nevírapín, lópínavír, amprenavír, enfúvirtíð, maravíroc og raltegravír). Auk þess hafði ribavírín engin greinileg áhrif á virkni dolutegravírs.

Veiruhamlandi virkni abacavírs í frumurækt skertist ekki við notkun ásamt núkleósíðabakritahemlunum dídánósíni, emtrícítabíni, lamivúdíni, stavúdíni, tenofóvíri, zalcítabíni eða zídóvúdíni, bakritahemlinum sem er ekki núkleósíð, nevírapíni eða próteasahemlinum amprenavíri.

Engin mótverkandi áhrif komu fram *in vitro* við notkun lamivúdíns og annarra retróveirulyfja (prófuð voru: abacavír, dídánósín, nevírapín, zalcítabín og zídóvúdín).

#### *Áhrif mannafermis*

Í 100% mannafermi var meðalhliðrun próteinsvipmótunar 75-föld fyrir virkni dolutegravírs, sem leiddi til 0,064 ug/ml próteinaðlagaðs  $IC_{90}$ . Rannsóknir á plasmapróteinbindingu *in vitro* benda til að próteinbinding abacavírs í plasma hjá mönnum sé aðeins lítil eða miðlungsmikil (~49%) við meðferðarþéttni. Lyfjahvörf lamivúdíns eru línuleg yfir meðferðarskammtabilið og próteinbinding í plasma er lítil (innan við 36%).

#### Ónæmi

##### *Ónæmi in vitro: (dolutegravír)*

Raðræktanir eru notaðar til að rannsaka þróun ónæmis *in vitro*. Þegar rannsóknarstofustofninn HIVIII er notaður við ræktun í 112 daga, birtast valdar stökkbreytingar hægt, með útskiptingum í stöðum S153Y og F. Þessar stökkbreytingar komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegravíri í klínísku rannsóknunum. Með notkun NL432-stofns komu fram stökkbreytingarnar E92Q (3-föld breyting) og G118R (einnig 3-föld breyting). E92Q-stökkbreytingin kom fram hjá sjúklingum með raltegravírónæmi fyrir, sem voru síðan meðhöndlaðir með dolutegravíri (skráð sem afleidd stökkbreyting fyrir dolutegravíri).

Í frekari valtilraunum með notkun klínískra stofna af undirtegund B, sást stökkbreytingin R263K í öllum fimm stofnum (eftir 20 vikur og áfram). Í undirtegund C (n=2) og A/G (n=2) var integrasaútskiptingin R263K valin í einum stofni og G118R í tveimur stofnum. Greint var frá R263K hjá tveimur sjúklingum með undirtegundir B og C, í klínísku áætluninni fyrir þá sem fengið höfðu meðferð með retróveirulyfjum en ekki integrasahemlum, en án þess að áhrif kæmu fram á næmi fyrir dolutegravíri *in vitro*. G118R minnkar næmi fyrir dolutegravíri í sætismiðuðum stökkbrigðum (10-föld breyting) en greindist ekki hjá sjúklingum sem fengu dolutegravír í III. stigs þróunarferlinu.

Frumkomnar stökkbreytingar fyrir raltegravír/elvítegravír (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) höfðu ekki áhrif á næmi fyrir dolutegravíri *in vitro* sem stakar stökkbreytingar. Þegar stökkbreytingum, sem skráðar eru sem afleiddar stökkbreytingar tengdar integrasahemli (fyrir raltegravír/elvítegravír), er bætt við frumstökkbreytingar (að undanskilinni Q148), í tilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum, er næmi fyrir dolutegravíri enn það sama eða næstum það sama og fyrir villigerð veirunnar. Þegar um er að ræða Q148-stökkbreyttar veirur sést aukið margfeldi breytinga fyrir dolutegravír eftir því sem afleiddum stökkbreytingum fjölga. Áhrif Q148-stökkbreytinganna

(H/R/K) voru einnig staðfest í ræktunartilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum. Í raðræktun með stofni NL432, þar sem byrjað var með stofna með sætismiðuðum stökkbrigðum með N155H eða E92Q, kom ekki fram frekara ónæmisval (margfeldi breytinga óbreytt í kringum 1). Hins vegar ef byrjað var með stökkbrigði með stökkbreytinguna Q148H (margfeldi breytinga 1), komu ýmsar tegundir afleiddra stökkbreytinga fram sem hækkuðu margfeldi breytinga upp í gildi >10. Viðmiðunargildi af klínískri þýðingu fyrir svipgerðina (margfeldi breytinga samanborið við villigerð veirunnar) hefur ekki verið ákvarðað; arfgerðarónæmi hafði meira forspárgildi varðandi niðurstöður.

Sjöhundruð og fimm ónæmir stofnar fyrir raltegravíri, úr sjúklingum sem notað höfðu raltegravír, voru rannsakaðir með tilliti til næmis fyrir dolutegravíri. Dolutegravír reyndist með <10-falda breytingu gegn 94% klínísku stofnanna 705.

#### *Ónæmi in vivo: (dolutegravír)*

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu dolutegravír + 2 núkleósíðabakritahemla, í rannsóknum á stigi IIb og III, kom ekki fram nein þróun ónæmis gegn integrasaflokknum eða bakritahemlaflokknum (n=876, eftirfylgni í 48-96 vikur).

Hjá sjúklingum sem fengið höfðu árangurslausa meðferð en höfðu ekki fengið lyf úr integrasaflokknum áður (SAILING-rannsóknin) komu integrasahemilsútskiptingar fram hjá 4/354 sjúklingum (eftirfylgni í 48 vikur) sem fengu meðferð með dolutegravíri, sem var gefið ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Af þessum fjórum höfðu tveir einstaka R263K-integrasaútskiptingu, með margfeldi breytinga að hámarki 1,93, einn var með margbreytilega V151V/I-integrasaútskiptingu, með margfeldi breytinga að hámarki 0,92 og einn var með integrasastökkbreytingar fyrir og er talinn hafa fengið integrasa áður eða smitaður af integrasaónæmri veiru. R263K-stökkbreytingin var einnig valin *in vitro* (sjá hér að framan).

#### *Ónæmi in vitro og in vivo: (abacavír og lamivúdín)*

HIV-1-stofnar, ónæmir fyrir abacavíri, hafa verið valdir *in vitro* og *in vivo* og tengjast tilteknum arfgerðarbreytingum á táknavæði gensins fyrir bakrita (táknar M184Vm, K65R, L74V og Y115F). Við abacavírval *in vitro* kom M184V-stökkbreytingin fyrst fram og leiddi til u.þ.b. tvöföldunar á IC<sub>50</sub>, en það er minna en 4,5-földun, sem eru mörkin fyrir klínísk áhrif abacavírs. Áframhaldandi færsla (passage) við vaxandi þéttni lyfsins olli vali á stofnum með tvöföldum bakritastökkbreytingum, 65R/184V og 74V/184V eða stofni með þrefaldri bakritastökkbreytingu, 74V/115Y/184V. Tvær stökkbreytingar ollu því að næmi fyrir abacavíri breyttist 7 til 8-falt og þrjár stökkbreytingar saman þurfti til að valda meira en 8-faldri breytingu á næmi.

HIV-1-ónæmi fyrir lamivúdín tengist amínósýrubreytingu á M184I eða M184V, nálægt virka setinu á bakrita veirunnar. Þetta afbrigði kemur fram bæði *in vitro* og hjá HIV-sjúklingum í retróveirumeðferð sem inniheldur lamivúdín. Næmi M184V stökkbrigða fyrir lamivúdín er verulega skert og eftirmyndunarhæfni veirunnar minni *in vitro*. M184V tengist u.þ.b. tvöföldun ónæmis fyrir abacavíri, en veldur ekki klínísku ónæmi fyrir abacavíri.

Skert næmi fyrir lamivúdín getur einnig komið fram hjá stofnum sem eru ónæmir fyrir abacavíri. Minna næmi fyrir samsetningu abacavírs/lamivúdíns hefur komið fram hjá veirum með K65R-útskiptingar með eða án M184V/I-útskiptingar og veirum með útskiptingu í L74V ásamt M184V/I.

Ólíklegt er að víxlónæmi verði á milli dolutegravírs eða abacavírs og retróveirulyfja úr öðrum flokkum, þ.e. próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru núkleósíð.

#### Áhrif á hjartalínurit

Engin marktæk áhrif á QTc-bil komu fram, með um þrisvar sinnum stærri dolutegravírskömmtum en við klíníska notkun. Sambærilegar rannsóknir hafa hvorki verið gerðar fyrir abacavír né lamivúdín.

#### Verkun og öryggi

Verkun Triumeq hjá HIV-sýktum einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, er byggð á greiningu á upplýsingum úr nokkrum rannsóknum. Greiningin fól í sér tvær slembaðar, alþjóðlegar, tvíblindar rannsóknir með virkum samanburði SINGLE (ING114467) og SPRING-2 (ING113086), alþjóðlega opna rannsókn með virkum samanburði, FLAMINGO (ING114915) og slembaða, opna, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði til að sýna að verkun sé ekki lakari ARIA (ING117172).

STRIIVING rannsóknin (201147) var slembuð, opin, fjölsetra víxlrannsókn með virkum samanburði til að sýna að verkun sé ekki lakari hjá veirufræðilega bældum einstaklingum með enga skráða sögu um ónæmi gegn neinum flokki.

Í SINGLE, fengu 833 sjúklingar meðferð með dolutegravíri 50 mg filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag ásamt ákveðnum skammti af abacavíri-lamivúdíni (DTG + ABC/3TC) eða ákveðnum skammti af efavirenzi-tenofovíri-emtricitabíni (EFV/TDF/FTC). Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 35 ár, 16% voru konur, 32% voru ekki af hvíta kynþættinum, 7% voru einnig með lifrabólgu C og 4% voru í CDC-flokki C. Þessi sérkenni voru svipuð hjá báðum meðferðarhópum. Niðurstöður í viku 48 (þ.m.t. niðurstöður samkvæmt lykilstýribreytum í upphafi) eru sýndar í töflu 3.



Tafla 3: Veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í SINGLE eftir 48 vikur (örreiknirit)

	48 vikur	
	DTG 50 mg + ABC/3TC einu sinni á dag N=414	EFV/TDF/FTC einu sinni á dag N=419
<b>HIV-1-RNA &lt;50 eintök/ml</b>	88%	81%
<b>Meðferðarmunur*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%; 12,3%)	
<b>Engin veirusvörun†</b>	5%	6%
<b>Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48</b>	7%	13%
<b>Ástæður</b>		
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls‡	2%	10%
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum§	5%	3%
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti, en enn í rannsókninni	0	<1%
<b>HIV-1-RNA &lt;50 eintök/ml samkvæmt stýribreytum í upphafi</b>		
<b>Veirufjöldi í plasma í upphafi (eintök/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4+ í upphafi (frumur/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 til <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Kyn</b>		
Karlar	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Konur	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Kynþáttur</b>		
Hvítur	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrísk-amerískur/afrískur/ annar	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Aldur (ár)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi.  † Þ.m.t. einstaklingar sem hættu þátttöku fyrir viku 48 vegna skorts eða taps á verkun og einstaklingar sem voru með ≥50 eintök í viku 48.  ‡ Þ.m.t. einstaklingar sem hættu vegna aukaverkunar eða dauðsfalls á einhverjum tímapunkti frá degi 1 til loka viku 48 ef engar veirufræðilegar upplýsingar komu fram um meðferð á tímabilinu.  § M.a. ástæður eins og hætt við samþykki, skortur á eftirfylgni, flutningar, frávik frá rannsóknaráætlun.  Ath.: ABC/3TC = abacavír 600 mg, lamivúdín 300 mg í formi Kivexa/Epzicom fastrar skammtasamsetningar (FDC)  EFV/TDF/FTC = efavírenz 600 mg, tenofovír disoproxil 245 mg, emtricitabín 200 mg í formi Atripla FDC.</p>		

Í aðalgreiningunni í viku 48 var hlutfall sjúklinga með veirufræðilega bælingu betra hjá hópnum sem fékk dolutegravír + ABC/3TC en hjá EFV/TDC/FTC-hópnum, p=0,003, sami meðferðarmunur kom

fram hjá einstaklingum sem voru skilgreindir samkvæmt HIV-RNA-magni í upphafi (< eða > en 100.000 eintök/ml). Miðgildi tíma að veirubælingu var styttra fyrir ABC/3TC + DTG (28 samanborið við 84 daga,  $p < 0,0001$ ). Aðlöguð meðalbreyting á fjölda CD4+ T-frumna var 267 frumur samanborið við 208 frumur/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Bæði greiningar á tíma að veirubælingu og breytingum frá upphafsgildum voru skilgreindar fyrirfram og aðlagðar miðað við fjölbreytileika. Í viku 96 var svörunin annars vegar 80% og hins vegar 72%. Munurinn í endapunktinum var áfram tölfræðilega marktækur ( $p = 0,006$ ). Tölfræðilega meiri svörun við DTG + ABC/3TC skýrðist af hærra brottfallshlutfalli vegna aukaverkana í EFV/TDF/FTC-hópnum, óháð lagskiptingu samkvæmt veirufjölda í upphafi. Heildarmeðferðarmunur í viku 96 átti við um sjúklinga með mikinn og lítinn veirufjölda í upphafi. Eftir 144 vikur í opna fasanum í SINGLE var veirufræðileg bæling viðvarandi, DTG + ABC/3TC hópurnir (71%) hafði yfirburði miðað við EFV/TDF/FTC hópinn (63%), meðferðarmunur var 8,3% (2,0; 14,6).

Í SPRING-2 fengu 822 sjúklingar meðferð með annaðhvort 50 mg af dolutegravír filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag eða 400 mg af raltegravíri tvisvar á dag, í báðum tilvikum með ákveðnum skammti af ABC/3TC (um 40%) eða TDF/FTC (um 60%), gefið óblindað. Lýðfræðiupplýsingar og niðurstöður eru teknar saman í töflu 4. Dolutegravír var ekki síðra en raltegravír, þ. á m. hjá undirflokki sjúklinga sem fékk bakgrunnsmeðferð með abacavíri/lamivúdíni.

Tafla 4: Lýðfræðiupplýsingar og veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í SPRING-2

(örreiknirit)

	<b>DTG 50 mg einu sinni á dag + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400mg tvisvar á dag + 2 NRTI N=411</b>
<b>Lýðfræðiupplýsingar</b>		
Miðgildi aldurs (ár)	37	35
Konur	15%	14%
Ekki hvítir	16%	14%
Lifrabólga B og/eða C	13%	11%
CDC-flokkur C	2%	2%
ABC/3TC-bakgrunnsmeðferð	41%	40%
<b>Verkun í viku 48</b>		
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	88%	85%
Meðferðarmunur*	2,5% (95% CI: -2,2%; 7,1%)	
Engin veirusvörun†	5%	8%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	7%	7%
<b>Ástæður</b>		
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls‡	2%	1%
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum§	5%	6%
HIV-1-RNA <50 eintök/ml fyrir þá sem nota ABC/3TC	86%	87%
<b>Verkun í viku 96</b>		
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	81%	76%
Meðferðarmunur*	4,5% (95% CI: -1,1%; 10,0%)	
HIV-1-RNA <50 eintök/ml fyrir þá sem fengu ABC/3TC	74%	76%
* Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi. † Þ.m.t. einstaklingar sem hættu þátttöku fyrir viku 48 vegna skorts eða taps á verkun og einstaklingar sem voru með ≥50 eintök í viku 48. ‡ Þ.m.t. einstaklingar sem hættu vegna aukaverkunar eða dauðsfalls á einhverjum tímamarki frá degi 1 til loka viku 48 ef engar veirufræðilegar upplýsingar komu fram um meðferð á rannsóknartímabilinu. § Ástæður eins og frávik frá rannsóknaráætlun, skortur á eftirfylgni, hætt við samþykki. Ath.: DTG = dolutegravír, RAL = raltegravír.		

Í FLAMINGO fengu 485 sjúklingar meðferð með annaðhvort 50 mg af dolutegravír filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag eða 800 mg/100 mg af darúnavíri/rítónavíri (DRV/r), einu sinni á dag, í báðum tilvikum með ABC/3TC ( um 33%) eða TDF/FTC (um 67%). Allar meðferðir voru gefnar á opinn hátt. Helstu lýðfræðiupplýsingar og niðurstöður eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5: Lýðfræðiupplýsingar og 48 vikna veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í

FLAMINGO (örreiknirit)

	<b>DTG 50 mg einu sinni á dag + 2 NRTI N=242</b>	<b>DRV+RTV 800mg + 100mg einu sinni á dag +2 NRTI N=242</b>
<b>Lýðfræðiupplýsingar</b>		
Miðgildi aldurs(ár)	34	34
Konur	13%	17%
Ekki hvítir	28%	27%
Lifrabólga B og/eða C	11%	8%
CDC-flokkur C	4%	2%
ABC/3TC-bakgrunnsmeðferð	33%	33%

<b>Verkun í viku 48</b>		
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	90%	83%
Meðferðarmunur*	7,1% (95% CI: 0,9%; 13,2%)	
Engin veirusvörun†	6%	7%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	4%	10%
<u>Ástæður</u>		
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls‡	1%	4%
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum§	2%	5%
Vantar upplýsingar á þessum tímamarki, þó enn í rannsókninni	<1%	2%
HIV-1-RNA <50 eintök/ml fyrir þá sem nota ABC/3TC	90%	85%
Miðgildi tíma að veirubælingu**	28 dagar	85 dagar
<p>* Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi, p=0,025.            † Þ.m.t. einstaklingar sem hættu þátttöku fyrir viku 48 vegna skorts eða taps á verkun og einstaklingar sem voru með ≥50 eintök í viku 48.            ‡ Þ.m.t. einstaklingar sem hættu vegna aukaverkunar eða dauðsfalls á einhverjum tímamarki frá degi 1 til loka viku 48 ef engar veirufræðilegar upplýsingar komu fram um meðferð á tímabilinu.            § Ástæður eins og hætt við samþykki, skortur á eftirfylgni, frávik frá rannsóknaráætlun.            ** p&lt;0,001.            Aths.: DRV+RTV = darúnavír + rítónavír, DTG = dolutegravír.</p>		

Eftir 96 vikur var veirufræðileg bæling hjá dolutegravír hópnum (80%) meiri en hjá DRV/r hópnum (68%), (aðlagður meðferðarmunur [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]). Tíðni svörunar í viku 96 var 82% fyrir DTG+ABC/3TC og 75% fyrir DRV/r+ABC/3TC.

Í ARIA (ING117172), slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði, samhliða hópnum til að sýna fram á að verkun sé ekki lakari var 499 fullorðnum konum með HIV-1 sýkingu, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með retróveirulyfjum, slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort DTG/ABC/3TC FDC filmuhúðaðar töflur 50 mg/600 mg/300 mg eða atazanavír 300 mg ásamt rítónavíri 100 mg auk tenofovír disproxil / emtricitabín 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC) allt gefið einu sinni á sólarhring.

Tafla 6: Lýðfræðiupplýsingar og 48 vikna veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í ARIA (örreiknirit)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Lýðfræðiupplýsingar</b>		
Miðgildi aldurs (ár)	37	37

Konur	100 %	100 %
Ekki-hvítir	54 %	57 %
Lifrabólga B og/eða C	6 %	9 %
CDC flokkur C	4 %	4 %
<b>Verkun í viku 48</b>		
HIV-1 RNA <50 eintök/ml	82 %	71 %
Meðferðarmunur	10,5 (3,1% til 17,8%) [p=0,005].	
Veirufræðilegur brestur	6 %	14 %
<u>Ástæður</u> Upplýsingar á þessum tímapunkti ekki undir 50 eintök/ml þröskuldi	2 %	6 %
Hætt vegna skort á verkun	2 %	<1 %
Hætt af öðrum ástæðum meðan ekki undir þröskuldi	3 %	7 %
Engin veirufræðileg gögn	12 %	15 %
Hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	4 %	7 %
Hætt af öðrum ástæðum	6 %	6 %
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti en er enn í rannsókninni	2 %	2 %
HIV-1 - human immunodeficiency virus tegund 1 DTG/ABC/3TC FDC - abacavír/dolutegravír/lamivúdín samsetning fastir skammtar ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atazanavír + rítónavír + tenofovír disproxil/emtrícítabín samsetning fastir skammtar		

STRIIVING (201147) er 48-vikna slembuð, opin, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði til að sýna að verkun sé ekki lakari hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferðarrest og eru ekki með skráð ónæmi gegn einhverjum flokki. Veirubældum einstaklingum (HIV-1 RNA<50 eintök/ml) var slembiraðað (1:1) til að halda áfram á núverandi retróveirulyfjameðferð (2 NRTI annaðhvort PI, NNRTI eða INI) eða víxlað í ABC/DTG/3TC FDC filmuhúðaðar töflur einu sinni á sólarhring (snemmbúin víxlun). Samhliða sýking með lifrabólgu B var eitt aðal útilokunarskilyrðið. Sjúklingar voru aðallega hvítir (66%) eða svartir (28%) karlkyns (87%). Helstu fyrri smitleiðir voru samkynhneigð (73%) eða gagnkynhneigð (29%) snertismit. Hlutfallið með jákvætt HCV í sermi var 7%. Miðgildi tíma frá því retróveirulyfjameðferð hófst fyrst var u.þ.b. 4,5 ár.

Tafla 7: Niðurstöður eftir slembaða meðferð í STRIIVING (örreiknirit)

<b>Niðurstöður rannsókna (Plasma HIV-1 RNA &lt;50 eintök/ml) í viku 24 og viku 48 – Örgreining (útsett þýði sem á að meðhöndla)</b>				
	<b>ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Núverandi retróveirulyfja -meðferð N=278 n (%)</b>	<b>Snemmbúin víxlun ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Síðbúin víxlun ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)</b>
<b>Niðurstöður tímapunktur</b>	<b>Dagur 1 til viku 24</b>	<b>Dagur 1 til viku 24</b>	<b>Dagur 1 til viku 48</b>	<b>Vika 24 til viku 48</b>
<b>Veirufræðilegur árangur</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Veirufræðilegur brestur</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Ástæður</b>				
Upplýsingar á þessum tímapunkti ekki undir þröskuldi	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Engar veirufræðilegar upplýsingar</b>	14 %	10 %	17 %	7 %

Hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	4 %	0 %	4 %	2 %
Hætt af öðrum ástæðum	9 %	10 %	12 %	3 %
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti en er enn í rannsókninni	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavír/dolutegravír/lamivúdín samsetning fastir skammtar; HIV-1 = human immunodeficiency virus tegund 1				

Veirufræðileg bæling (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) í ABC/DTC/3TC FDC hópnum (85%) var tölfræðilega ekki lakari en núverandi retróveirulyfjaflokkarnir (88%) við viku 24. Aðlagður munur á hlutfalli og 95%CI [ABC/DTG/3TC á móti núverandi retróveirulyfjameðferð] var 3,4%; 95%CI [-9,1; 2,4]. Eftir 24 vikur víxluðu allir þátttakendur sem voru eftir í ABC/DTG/3TC FDC (síðbúin víxlun). Svipuð gildi á veirufræðilegri bælingu héldust í báðum hópnum, með snemmbúna og síðbúna víxlun við viku 48.

### Ónæmi vegna nýrra stökkbreytinga (*de novo*) hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð í SINGLE, SPRING-2 og FLAMINGO

Ónæmi vegna nýrra stökkbreytinga kom ekki fram gagnvart integrasaflokknum eða NRTI-flokknum hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegravíri + abacavíri/lamivúdíni, í rannsóknunum þremur sem nefndar voru.

Fyrir samanburðarlyfin greindist dæmigert ónæmi með TDF/FTC/EFV (SINGLE; sex með ónæmi tengt NNRTI og einn með meiriháttar NRTI-ónæmi) og með 2 NRTI-lyfjum + raltegravíri (SPRING-2; fjórir með meiriháttar NRTI-ónæmi og einn með raltegravírónæmi), á meðan ekkert ónæmi vegna nýrra stökkbreytinga greindist hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 2 NRTI-lyfjum + DRV/RTV (FLAMINGO).

### Börn

Í yfirstandandi 48 vikna, fjölsetra, opinni I./II. stigs rannsókn (IMPAACT P1093/ING112578) var lagt mat á lyfjahvarfabreytur, öryggi, þol og verkun dolutegravírs, í samsettum meðferðaráætlunum hjá HIV-1-smituðum ungbörnum, börnum og unglíngum frá 4 vikna aldri en yngri en 18 ára þar sem meirihlutinn hafði fengið meðferð áður.

Dolutegravír ásamt öðrum retróveirulyfjum var metið í yfirstandandi opinni, fjölsetra, klínískri rannsókn sem var gerð til að finna skammt, IMPAACT P1093 hjá HIV-1-smituðum einstaklingum 4 vikna til 18 ára sem höfðu ekki eða höfðu fengið meðferð áður, höfðu ekki fengið meðferð með integrasahemli. Þátttakendum var lagskipt eftir aldri; þátttakendur frá 12 ára aldri en yngri en 18 ára voru í hóp I og börn frá 6 ára aldri en yngri en 12 ára voru í hóp IIA. Í báðum hópnum náðu 67% (16/24) þátttakenda sem höfðu fengið ráðlagðan skammt (ákveðinn út frá þyngd og aldri) HIV-1 RNA innan við 50 eintökum/ml í viku 48 (örreiknirit).

Abacavír og lamivúdín, gefin einu sinni á dag ásamt þriðja retróveirulyfinu, var metið í slembaðri, fjölsetra rannsókn (ARROW) hjá HIV-1-smituðum einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður. Þátttakendum var slembiraðað og fengu skammt einu sinni á dag (n = 331) og þeir sem voru a.m.k. 25 kg fengu abacavír 600 mg og lamivúdín 300 mg, annaðhvort eitt sér eða í ákveðinni samsetningu. Í viku 96 höfðu 69% þeirra sem fengu abacavír og lamivúdín einu sinni á dag ásamt þriðja retróveirulyfinu HIV-1 RNA innan við 80 eintök/ml.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Sýnt hefur verið fram á að Triumeq filmuhúðuð tafla er jafngild, hvað aðgengi varðar, filmuhúðaðri töflu með dolutegravíri einu sér og samsettri töflu með stökum skömmtum af abacavíri/lamivúdíni (ABC/3TC) gefnum sitt í hvoru lagi. Sýnt var fram á þetta í stakskammtarannsókn á aðgengi með tvöfaldri víxlun (crossover), með Triumeq (fastandi) samanborið við 1 x 50 mg töflu af dolutegravíri

og 1 x 600 mg af abacavíri/300 mg af lamivúdíni (fastandi) hjá heilbrigðum einstaklingum (n=66).

Afstætt aðgengi abacavírs og lamivúdíns gefið sem dreifitafla er sambærilegt og fyrir filmuhúðaðar töflur. Afstætt aðgengi dolutegravírs þegar það er gefið sem dreifitafla er u.þ.b. 1,7 falt hærra en fyrir filmuhúðaðar töflur. Þess vegna er ekki hægt að skipta Triumeq dreifitöflum út fyrir Triumeq filmuhúðaðar töflur (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörfum dolutegravírs, lamivúdíns og abacavírs er lýst hér á eftir.

### Frásög

Dolutegravír, abacavír og lamivúdín frásogast hratt eftir inntöku. Nýting dolutegravírs hefur ekki verið staðfest. Nýting eftir inntöku hjá fullorðnum er u.þ.b. 83% fyrir abacavír og 80-85% fyrir lamivúdín. Meðaltímalengd að hámarksblóðþéttni ( $t_{max}$ ) er u.þ.b. 2 til 3 klst. fyrir dolutegravír (eftir inntöku töflu), 1,5 klst. fyrir abacavír og 1,0 klst. fyrir lamivúdín.

Útsetning fyrir dolutegravíri var almennt svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-1-sýktum einstaklingum. Hjá HIV-1-sýktum fullorðnum einstaklingum, eftir töku dolutegravír 50 mg filmuhúðaðra taflna einu sinni á dag, eru lyfjahlvörfum (margfeldismeðaltöl [%CV]) samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum,  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g.klst./ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g/ml}$  og  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g/ml}$ . Eftir einn 600 mg skammt af abacavíri er meðalgildi (CV)  $C_{max}$  4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) og meðalgildi (CV)  $AUC_{\infty}$  er 11,95  $\mu\text{g.klst./ml}$  (21%). Eftir endurtekna skammta til inntöku, af 300 mg af lamivúdíni einu sinni á dag í sjö daga, er meðalgildi (CV)  $C_{max}$  við jafnvægi 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%) og meðalgildi (CV)  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g.klst./ml}$  (21%).

Áhrif fituríkrar máltíðar á Triumeq filmuhúðaða töflu voru metin hjá undirhóp þátttakenda (n=12) í stakskammta jafngildisvixlrannsókn. Eftir gjöf Triumeq filmuhúðaðra taflna með fituríkri máltíð er  $C_{max}$  í plasma fyrir dolutegravír 37% hærra og AUC 48% meira en eftir gjöf Triumeq filmuhúðaðra taflna á fastandi maga.  $C_{max}$  fyrir abacavír lækkaði um 23% en AUC var óbreytt. Útsetning fyrir lamivúdíni var svipuð með og án fæðu. Þessar niðurstöður benda til að Triumeq filmuhúðaðar töflur megi taka með eða án fæðu.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál dolutegravírs (eftir inntöku dreifu, Vd/F) er áætlað 12,5 l. Rannsóknir á abacavíri og lamivúdíni gefnum í æð sýndu að reiknað dreifingarrúmmál er að meðaltali 0,8 og 1,3 l/kg.

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* er próteinbinding dolutegravírs í plasma hjá mönnum veruleg (>99%). Próteinbinding dolutegravírs í plasma er óháð þéttni dolutegravírs. Hlutföll lyfjatengdrar geislavirkni í blóði og plasma til samans voru að meðaltali á milli 0,441 til 0,535, sem bendir til þess að tengsl geislavirkni við blóðfrumubætti séu í lágmarki. Hlutfall óbundins dolutegravírs í plasma hækkar við lága albúmínþéttni í sermi (<35 g/l) eins og kemur fram hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Rannsóknir á próteinbindingu í blóði *in vitro* sýna að abacavír binst aðeins lítillega eða miðlungsmikið (~49%) við plasmaprótein hjá mönnum við ráðlagða skammta. Lyfjahlvörf lamivúdíns eru línuleg á ráðlögðu skammtabili og próteinbinding *in vitro* er takmörkuð (< 36%).

Dolutegravír, abacavír og lamivúdín eru til staðar í heila- og mænuvökva.

Hjá 13 einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru í stöðugri meðferð með dolutegravíri og abacavíri/lamivúdíni, var þéttni dolutegravírs í heila- og mænuvökva að meðaltali 18 ng/ml (svipuð og þéttni óbundins lyfs í plasma og yfir  $IC_{50}$ ). Rannsóknir á abacavíri sýna að AUC-hlutfall heila- og mænuvökva á móti plasma er á bilinu 30 til 44%. Mæld gildi fyrir hámarksþéttni voru 9 sinnum hærra en  $IC_{50}$  fyrir abacavír, sem er 0,08  $\mu\text{g/ml}$  eða 0,26  $\mu\text{M}$  þegar abacavír er gefið í 600 mg skömmtum tvisvar á dag. Meðalhluftall fyrir þéttni lamivúdíns í heila- og mænuvökva/sermi, 2-4 klst. eftir inntöku, var u.þ.b. 12%. Í hve miklum mæli lamivúdín kemst raunverulega inn í miðtaugakerfið og samband þessa við klíníska verkun er ekki þekkt.

Dolutegravír er til staðar í kynfærum kvenna og karla. AUC í legháls- leggangaþökva, leghálsvef og leggangaþvef var 6-10% af samsvarandi plasmáþéttni við jafnvægi. AUC í sæði var 7% og í endaparmsvef 17% af samsvarandi plasmáþéttni við jafnvægi.

### Umbrot

Umbrot dolutegravírs fara aðallega fram fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti CYP3A (9,7% af heildarskammti sem gefinn var í massajafnvægisrannsókn hjá mönnum). Dolutegravír er aðalefnið sem finnst í blóðrás; brotthvarf óbreytts virks efnis um nýru er lítið (<1% af skammti). Fimmtíu og þrjú prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út óbreytt í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta er allt eða að hluta ófrásogað virkt efni eða útskilnaður á glúkúróníðsamtenginu með galli, sem getur umbrotnað frekar og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Þrjátíu og tvö prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út í þvagi, sem eterglúkúróníð dolutegravírs (18,9% af heildarskammti), N-alkýlsvipt umbrotsefni (3,6% af heildarskammti) og umbrotsefni myndað með oxun við benzýlkolefnið (3,0% af heildarskammti).

Abacavír umbrotnar aðallega í lifur. Um það bil 2% af gefnum skammti eru skilin út um nýru sem óbreytt lyf. Helstu efnaferli umbrota hjá mönnum eiga sér stað fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa og með glúkúróníðtengingu, til myndunar á 5'-karboxýlsýru og 5'-glúkúróníði sem svara til u.þ.b. 66% af gefnum skammti. Þessi umbrotsefni eru skilin út í þvagi.

Umbrot eiga ekki stóran þátt í brotthvarfi s. Úthreinsun fer aðallega fram með útskilnaði óbreytts lamivúdíns í þvagi. Litlar líkur eru á umbrotamilliverkunum við lamivúdín, vegna lítills umfangs umbrota í lifur (5-10%).

### Milliverkanir lyfja

*In vitro* sýndi dolutegravír engin eða lítil bein hindrandi áhrif ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) á cýtókróm P<sub>450</sub> ensímin (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eða UGT2B7, eða ferjurnar Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) eða MRP4. *In vitro* örvaði dolutegravír ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Samkvæmt þessum upplýsingum er ekki búist við að dolutegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða ferja (sjá kafla 4.5).

*In vitro* er dolutegravír ekki hvarfefni OATP 1B1, OATP 1B3 eða OCT 1 úr mönnum.

*In vitro* er abacavír hvorki hemill né virkir CYP ensíma (önnur en CYP1A1 og CYP3A4 [litlar líkur], sjá kafla 4.5) og sýndi enga eða væga hömlun á OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP og P-gp eða MATE2-K. Því er ekki gert ráð fyrir að abacavír hafi áhrif á plasmáþéttni lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma eða flutningspróteina.

Abacavír umbrotnar ekki að ráði fyrir tilstilli CYP ensíma. *In vitro* var abacavír ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 eða MRP4 því er ekki gert ráð fyrir að lyf sem hafa áhrif á þessi flutningsprótein skipti máli fyrir plasmáþéttni abacavírs.

*In vitro* er lamivúdín hvorki hemill né virkir CYP ensíma (t.d. CYP3A4, CYP2C9 eða CYP2D6) og sýnir enga eða væga hömlun OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eða MATE2-K. Því er ekki gert ráð fyrir að lamivúdín hafi áhrif á plasmáþéttni lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma og flutningspróteina.

Lamivúdín umbrotnar ekki að ráði fyrir tilstilli CYP ensíma.

### Brotthvarf



Lokahelmingunartími dolutegravírs er ~14 klst. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) er u.þ.b. 1 l/klst. hjá HIV-sjúklingum samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Meðalhelmingunartími abacavírs er u.þ.b. 1,5 klst. Margfeldismeðaltal fyrir lokahelmingunartíma virka innanfrumuhlutans, karbóvírþrífosfats, er 20,6 klst við jafnvægi. Eftir endurtekna abacavírskammta til inntöku, 300 mg tvisvar á dag, reyndist engin marktæk uppsöfnun á abacavíri. Brotthvarf abacavírs verður með umbrotum í lifur og útskilnaði umbrotsefna, aðallega í þvagi. Umbrotsefnin og óbreytt abacavír í þvagi svara til u.þ.b. 83% af gefnum abacavírskammti. Afgangurinn skilst út með hægðum.

Mældur helmingunartími brotthvarfs fyrir lamivúdín er 18 til 19 klukkustundir. Hjá sjúklingum sem fengu 300 mg af lamivúdíninu einu sinni á dag var lokahelmingunartími lamivúdínþrífosfats, innan frumna, 16 til 19 klst. Meðalúthreinsun lamivúdíns úr blóði er u.þ.b. 0,32 l/klst./kg. Aðallega er um nýrnaúthreinsun að ræða (> 70%) eftir lífræna katjónaflutningskerfinu. Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á brotthvarf lamivúdíns. Minnka þarf skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í slembaðri rannsókn með mismunandi skömmtum, hjá HIV-1-smituðum einstaklingum sem fengu meðferð með dolutegravíri einu sér (ING111521), kom fram hröð og skammtaháð veiruhamlandi virkni, þar sem meðalskerðing á HIV-1-RNA var 2,5 log<sub>10</sub> á degi 11 fyrir 50 mg skammt. Þessi veiruhamlandi svörun hélst í 3-4 daga eftir töku síðasta skammts hjá 50 mg hópnun.

### Lyfjahvörf í frumum

Margfeldismeðaltal lokahelmingunartíma karbóvírþrífosfats, við jafnvægi innan frumna, var 20,6 klukkustundir, samanborið við margfeldismeðaltal helmingunartíma abacavírs í plasma sem var 2,6 klukkustundir. Lokahelmingunartími lamivúdínþrífosfats innan frumna lengdist í 16-19 klukkustundir, sem gerir skömmtun ABC og 3TC einu sinni á dag mögulega.

### Sérstakir hópar

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar fyrir dolutegravír, abacavír og lamivúdín, hvert í sínu lagi.

Umbrot og brotthvarf dolutegravírs fara aðallega fram í lifur. Stakur 50 mg skammtur af dolutegravíri var gefinn 8 einstaklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur B) sem paraðir voru við 8 fullorðna heilbrigða einstaklinga til samanburðar. Þótt heildarþéttni dolutegravírs í plasma væri svipuð reyndist útsetning fyrir óbundnu dolutegravíri 1,5 til 2-falt meiri hjá einstaklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrarstarfsemi á lyfjahvörf dolutegravírs hafa ekki verið rannsökuð.

Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Lyfjahvörf abacavírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig 5-6) eftir að hafa fengið stakan 600 mg skammt. Niðurstöður sýndu að meðaltali 1,89-falda [1,32;2,70] aukningu á AUC fyrir abacavír og 1,58-falda [1,22;2,04] lengingu á helmingunartíma abacavírs. Ekki er hægt að ráðleggja lækkaða skammta handa sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, vegna verulega breytilegrar útsetningar fyrir abacavíri.

Rannsóknir hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi sýna að lyfjahvörf lamivúdíns verða ekki fyrir marktækum áhrifum af skerðingu á lifrarstarfsemi.

Byggt á niðurstöðum fyrir abacavír er notkun Triumeq ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar fyrir dolutegravír, abacavír og lamivúdín, hvert í sínu lagi.

Úthreinsun óbreytts virks efnis um nýru skiptir litlu máli fyrir brotthvarf dolutegravírs. Rannsókn á lyfjahvörfum dolutegravírs var gerð hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl <30 ml/mín.). Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum milli einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) og samsvarandi heilbrigðra einstaklinga. Dolutegravír hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í skilun en þó er ekki reiknað með breyttri útsetningu.

Abacavír umbrotar aðallega í lifur en u.þ.b. 2% af abacavíri útskiljast óbreytt í þvagi. Lyfjahvörf abacavírs hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi eru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Rannsóknir á lamivúdíni sýna að plasmabéttni (AUC) er aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, vegna minnkaðrar úthreinsunar.

Byggt á upplýsingum um lamivúdín er notkun Triumeq ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.

### *Aldraðir*

Samkvæmt þýðisgreining á lyfjahvörfum dolutegravírs með notkun gagna frá HIV-1-smituðum fullorðnum hafði aldur engin áhrif af klínískri þýðingu á útsetningu fyrir dolutegravíri.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns hjá einstaklingum >65 ára.

### *Börn*

Lyfjahvörf dolutegravír filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna voru metin hjá HIV-1-smituðum ungbörnum, börnum og unglíngum á aldrinum 4 vikna til yngri en 18 ára í tveimur yfirstandandi rannsóknum (IMPAACT P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Meðalgildi AUC<sub>0-24h</sub> og C<sub>24h</sub> fyrir dolutegravír hjá HIV-1-smituðum börnum sem voru a.m.k. 14 kg var sambærilegt og hjá fullorðnum eftir 50 mg einu sinni á dag eða 50 mg tvisvar á dag. Meðalgildi C<sub>max</sub> er hærra hjá börnum en aukningin er ekki talin skipta máli klínískt og öryggi var svipað hjá börnum og fullorðnum.

Upplýsingar eru fyrirliggjandi um lyfjahvörf abacavírs og lamivúdíns hjá börnum og unglíngum sem fengu ráðlagða skammta af mixtúru og töflum. Lyfjahvarfabreytur eru sambærilegar og hjá fullorðnum. Við ráðlagða skammta hjá börnum og unglíngum sem vega 14 kg en innan við 25 kg er áætluð útsetning (AUC<sub>0-24h</sub>) fyrir abacavíri og lamivúdíni í Triumeq dreifitöflum innan áætlaðrar útsetningar fyrir staka þætti samkvæmt lyfjahvarfalíkani og -hermi.

### *Fjölbreytileiki tengdur umbrotsensímum*

Engar vísbendingar eru um að algengur fjölbreytileiki tengdur umbrotsensímum valdi breytingum á lyfjahvörfum dolutegravírs, sem hafa klíníska þýðingu. Í safngreiningu með lyfjaerfðafræðilegum sýnum, sem safnað var úr klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum, voru einstaklingar með arfgerðir UGT1A1 (n=7), sem tengjast slökum dolutegravírbrotum, með 32% minni úthreinsun dolutegravírs og 46% hærra AUC, samanborið við einstaklinga með arfgerðir sem tengjast eðlilegum umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 (n=41).

### *Kyn*

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr safni gagna um lyfjahvörf úr rannsóknum á stigum IIb og III hjá fullorðnum komu ekki fram nein áhrif tengd kyni á útsetningu fyrir dolutegravíri, abacavíri eða lamivúdíni er höfðu klíníska þýðingu.

### *Kynþáttur*

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr safni gagna um lyfjahvörf, úr rannsóknum á stigum IIb og III hjá fullorðnum, komu ekki fram nein áhrif tengd kynþætti á útsetningu fyrir dolutegravíri er höfðu

klíníská þýðingu. Lyfjahvörf dolutegravírs eftir stakan skammt til inntöku virðast svipuð hjá japönskum einstaklingum og þau sem komu fram hjá einstaklingum á Vesturlöndum (Bandaríkjunum). Engar vísbendingar eru um að þörf sé að skammtaaðlögun fyrir dolutegravír, abacavír eða lamivúdín vegna áhrifa kynþáttar á lyfjahvörf.

#### *Samhliða sýking af lifrabólgu B eða C*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til að sýking af lifrabólguveiru C samhliða hefði engin áhrif af klínískri þýðingu á útsetningu fyrir dolutegravíri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B (sjá kafla 4.4).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Að undanskildu neikvæðu smákjarnaprófi *in vivo* í rottum, þar sem áhrif samsettrar meðferðar með abacavíri og lamivúdíni voru könnuð, liggja engar upplýsingar fyrir um samsetta meðferð með abacavíri og lamivúdíni hjá dýrum.

#### Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif

Dolutegravír hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í prófunum *in vitro* á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*.

Hvorki abacavír né lamivúdín ollu stökkbreytingum í bakteríuprófum en eins og aðrar núkleósíðahliðstæður hindruðu þau eftirmyndun DNA í spendýraprófum *in vitro*, svo sem í eitlaæxlaprófi á músum. Niðurstöður smákjarnaprófs *in vivo* í rottum, sem fengu abacavír og lamivúdín samhliða, voru neikvæðar.

Lamivúdín hefur ekki sýnt nein skaðleg erfðafræðileg áhrif í rannsóknum *in vivo*. Abacavír hefur væga tilhneigingu til að valda litningaskemmdum, bæði *in vitro* og *in vivo*, þegar það er prófað við háa þéttni.

Tilhneiging samsettrar meðferðar með abacavíri og lamivúdíni til krabbameinsvaldandi áhrifa hefur ekki verið prófuð. Dolutegravír hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í langtímarannsóknum á músum og rottum. Í langtímarannsóknum á músum og rottum sýndi lamivúdín til inntöku engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum abacavírs til inntöku hjá músum og rottum, var tíðni illkynja og góðkynja æxla aukin. Illkynja æxli fundust í forhúðarkirtlinum hjá karldýrum og snípskirtlinum hjá kvendýrum beggja tegunda, einnig í skjaldkirtli karlrotta og í lifur, þvagblöðru, eitlum og undirhúð hjá kvenrottum.

Meirihluti þessara æxla kom fram við hæstu abacavírskammtana, 330 mg/kg/dag hjá músum og 600 mg/kg/dag hjá rottum. Æxlin í forhúðarkirtlinum voru undantekning. Þau komu fram við 110 mg/kg hjá músum. Útsetning sem hafði engin áhrif á mýs samsvaraði þrefaldri og sjöfaldri útsetningu sem fæst við meðferð hjá mönnum. Á meðan klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt benda þessar upplýsingar til þess að hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum vegi minna en klínískur ávinningur.

#### Eiturhrif endurtekinna skammta

Áhrif daglegrar meðferðar í langan tíma með stórum skömmtum af dolutegravíri hafa verið metin í rannsóknum á eiturverkunum, eftir endurtekna skammta til inntöku hjá rottum (allt að 26 vikur) og hjá öpum (allt að 38 vikur). Helstu áhrif dolutegravírs voru óþol eða erting í meltingarvegi hjá rottum og öpum, við skammta sem gáfu altæka útsetningu sem var um 38-föld og 1,5-föld klínísk útsetning við 50 mg skammt hjá mönnum miðað við AUC. Þar sem óþol í meltingarvegi er talið stafa af staðbundinni gjöf virks efnis, eru mælikvarðarnir mg/kg eða mg/m<sup>2</sup> viðeigandi til að meta öryggismörk fyrir þessar eiturverkanir. Óþol í meltingarvegi kom fram hjá öpum við skammt sem jafngildir 30-földum skammti hjá mönnum í mg/kg (miðað við 50 kg mann) og 11-földum skammti hjá mönnum í mg/m<sup>2</sup>, miðað við 50 mg klínískan dagskammt.

Í eiturefnafræðilegum rannsóknum reyndist abacavír auka lifrarþyngd hjá rottum og öpum. Ekki er vitað hvaða klíníská þýðingu þetta hefur. Í klínískum rannsóknum hefur ekkert komið í ljós sem bendir til að abacavír hafi eiturhrif á lifur. Þess utan hefur örvun abacavírs á eigið umbrot eða annarra lyfja sem umbrotna í lifur ekki greinst hjá mönnum.

Væg hrörnun í hjartavöðva greindist hjá músam og rottum sem fengið höfðu abacavír í tvö ár. Útsetningin samsvaraði 7- til 21-faldri áætlaðri heildarþéttni hjá mönnum. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna hefur ekki verið metin.

### Eiturverkanir á æxlun

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun kom fram að dolutegravír, lamivúdín og abacavír fara yfir fylgju.

Gjöf dolutegravírs til inntöku hjá rottum með fangi, í skömmtum allt að 1.000 mg/kg á dag frá degi 6 til 17 á meðgöngu, hafði ekki eiturverkanir á meðgöngu, eiturverkanir á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (50-föld útsetning við 50 mg skammta hjá mönnum þegar það var gefið samhliða abacavíri og lamivúdíni miðað við AUC).

Gjöf dolutegravírs til inntöku hjá kanínum með fangi, í skömmtum allt að 1000 mg/kg á dag, frá degi 6 til 18 á meðgöngu, hafði ekki eiturverkanir á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (0,74-föld útsetning við gjöf 50 mg skammta samhliða abacavíri og lamivúdíni, miðað við AUC). Eiturverkanir á móður (minni neysla fæðu, litlar/engar hægðir/þvag, skert þyngdaraukning) komu fram hjá kanínum við 1000 mg/kg (0,74-föld útsetning við 50 mg skammta tvisvar á dag hjá mönnum, miðað við AUC).

Lamivúdín olli ekki vansköpunum í dýratilraunum en merki eru um að það valdi aukningu í fósturvísadauða snemma á meðgöngu hjá kanínum, við tiltölulega lága þéttni í samanburði við þá sem næst hjá mönnum. Svipuð áhrif sáust ekki hjá rottum, jafnvel við mjög háa þéttni.

Abacavír hafði eiturhrif á fósturvísi og fóstur hjá rottum, en ekki kanínum. Niðurstöðurnar sýndu m.a. minnkaða fósturþyngd, fósturbjúg og aukinn breytileika/vansköpun í beinabyggingu, fósturdauða snemma á meðgöngu og andvana fæðingar. Ekki er hægt að draga neinar ályktanir varðandi hugsanleg vanskapani áhrif af völdum abacavírs vegna þessara eituráhrifa á fósturvísi eða fóstur.

Frjósemirannsóknir á rottum leiddu í ljós að dolutegravír, abacavír og lamivúdín hafa engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Mannitól (E421)  
Örkristallaður sellulósi  
Póvidón (K29/32)  
Natríumsterkjuglýkólat  
Magnesíumsterat

#### Töfluhúð

Pólý(vínýl)alkóhól - að hluta vatnsrofið  
Títantvíoxíð  
Makrógól  
Talkúm  
Svart járnnoxíð  
Rautt járnnoxíð

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hvít HDPE glös lokuð með pólyprópýlen barnaöryggislæsingu, með pólyetýlen hitainnsigli. Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og þurrkefni.

Fjölpakkningar sem innihalda 90 (3 pakkningar með 30) filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning með 30 filmuhúðuðum töflum inniheldur þurrkefni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. september 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júní 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dreifitöflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver dreifitafla inniheldur 5 mg af dolutegravíri (sem natríum), 60 mg af abacavíri (sem súlfat) og 30 mg af lamivúdíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Dreifitafla

Gular, tvíkúptar, hylkjalaga dreifitöflur u.þ.b. 14 x 7 mm, með ígreyptri áletrun „SV WTU“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Triumeq er ætlað til meðferðar við HIV-sýkingu (*Human Immunodeficiency Virus*) hjá börnum sem veга a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Áður en meðferð með lyfjum sem innihalda abacavír er hafin skal skima fyrir HLA-B\*5701-samsætunni hjá sérhverjum HIV-sjúklingi, óháð kynþætti (sjá kafla 4.4). Ekki skal nota abacavír hjá sjúklingum sem vitað er að bera HLA-B\*5701-samsætuna.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal ávísað af sérfræðingi í smitsjúkdómum, sem hefur reynslu af meðferð HIV-sýkingar.

#### Skammtar

*Börn (sem veга a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg)*

Ráðlagður skammtur af Triumeq dreifitöflum er ákveðinn út frá þyngd (sjá töflu 1).

**Tafla 1 Ráðlagður skammtur fyrir dreifitöflur hjá börnum sem veга a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg**

Líkamsþyngd (kg)	Dagskammtur	Fjöldi taflna
14 en innan við 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC einu sinni á dag	Fimm
20 en innan við 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC einu sinni á dag	Sex

DTG= dolutegravír, ABC= abacavír, 3TC= lamivúdín.

Börn (sem vege a.m.k. 14 kg) sem fá öfluga ensímörva samhliða

Ráðlögðum skammti af dolutegravíri á að breyta þegar Triumeq dreifitöflur eru gefnar ásamt etravíríni (án örvaðra próteasahemla), efavírenzi, nevírapíni, rífampicíni, tipranavíri/rítónavíri, karbamazepíni, fenýtóini, fenóbarbitali og jóhannesarjurt (sjá töflu 2).

**Tafla 2 Skammtaleiðbeiningar fyrir dreifitöflur hjá börnum sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg við gjöf samhliða öflugum ensímörvum**

Líkamsþyngd (kg)	Dagskammtur	Fjöldi taflna
14 en innan við 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC einu sinni á dag  <b>OG</b> Viðbótar 25 mg skammtur af dolutegravír dreifitöflum gefinn u.þ.b. 12 klst. eftir Triumeq.* <b>EDA</b> Viðbótar 40 mg skammtur af dolutegravír filmuhúðuðum töflum gefinn u.þ.b. 12 klst. eftir Triumeq.*	Fimm  <b>OG</b> Sjá lyfjaupplýsingar fyrir dolutegravír dreifitöflur.  <b>EDA</b> Sjá lyfjaupplýsingar fyrir dolutegravír filmuhúðaðar töflur.
20 en innan við 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC einu sinni á dag  <b>OG</b> Viðbótar 30 mg skammtur af dolutegravír dreifitöflum gefinn u.þ.b. 12 klst. eftir Triumeq.*  <b>EDA</b> Viðbótar 50 mg skammtur af dolutegravír filmuhúðuðum töflum gefinn u.þ.b. 12 klst. eftir Triumeq.*	Sex  <b>OG</b> Sjá lyfjaupplýsingar fyrir dolutegravír dreifitöflur.  <b>EDA</b> Sjá lyfjaupplýsingar fyrir dolutegravír filmuhúðaðar töflur.

\*Í þessum tilvikum á lækurinn að leita í samantekt á eiginleikum dolutegravírs.

Lyf sem innihalda dolutegravír, abacavír og lamivúdín hvert í sínu lagi eru til fyrir þau tilvik þar sem hætta þarf meðferð eða aðlaga þarf skammt af einu virku efnanna. Í slíkum tilvikum er læknum vísað á upplýsingar um þessi lyf.

Annar skammtur af dolutegravíri (filmuhúðaðar töflur eða dreifitöflur) á við þegar ábending er fyrir skammtaaðlögun vegna lyfjamilliverkana (t.d. rífampicín, karbamazepín, oxkarbazepín, fenýtóín, fenóbarbital, jóhannesarjurt, etravírín (án örvaðra próteasahemla), efavírenz, nevírapín eða tipranavír/rítónavír (sjá töflu 2 og kafla 4.5).

#### Filmuhúðaðar töflur

Triumeq er fánlegt sem filmuhúðaðar töflur fyrir sjúklinga sem vege a.m.k. 25 kg. Aðgengi dolutegravírs úr filmuhúðuðum töflum og dreifitöflum er ekki sambærilegt og þess vegna má ekki nota annað lyfjaformið í staðinn fyrir hitt (sjá kafla 5.2).

### *Skammtar sem gleymast*

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt af Triumeq, skal hann taka lyfið eins fljótt og hægt er, að því tilskildu að ekki séu innan við 4 klst. þar til taka skal næsta skammt. Ef taka á næsta skammt innan 4 klst. skal sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur einfaldlega halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

### Sérstakir hópar

#### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Engar vísbendingar eru um að nota þurfi annan skammt hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lamivúdíns hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi sem eru innan við 25 kg. Þess vegna er Triumeq ekki ráðlagt til notkunar hjá unglíngum og börnum sem vega a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg með kreatínínúthreinsun sem er minni en 50 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifr starfsemi*

Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifr starfsemi, því er notkun Triumeq ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum nema hún sé talin nauðsynleg. Hjá sjúklingum með vægt skerta lifr starfsemi (Child-Pugh stig 5-6) er þörf á nákvæmu eftirliti ásamt reglulegum mælingum á plasmáþéttni abacavírs ef mögulegt er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Triumeq hjá börnum sem vega innan við 14 kg. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### Lyfjagjöf

#### Til inntöku

Triumeq má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2). Triumeq á að leysa upp í drykkjarvatni. Töfluna á að leysa upp að fullu í 20 ml af drykkjarvatni fyrir inntöku. Töflurnar má hvorki tyggja, skera né mylja. Tilbúinn skammt þarf að taka inn innan 30 mínútna. Ef liðnar eru meira en 30 mínútur á að hella skammtinum niður og útbúa nýjan (sjá kafla 6.6 og leiðbeiningar skref fyrir skref).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun með lyfjum með þröngt meðferðarbil sem eru hvarfefni flutningspróteina lífrænna katjóna (OCT) 2, þ.m.t. en ekki einskorðað við fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin; sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8)

Hætta á ofnæmisviðbrögðum tengist bæði abacavíri og dolutegravíri (sjá kafla 4.8) og einkenni geta verið þau sömu svo sem hiti og/eða útbrot með öðrum einkennum sem benda til þess að mörg líffæri eigi hlut að máli. Ekki er hægt að meta með klínískum aðferðum hvort ofnæmisviðbrögð af völdum Triumeq séu af völdum abacavírs eða dolutegravírs. Ofnæmisviðbrögð hafa oftar komið fram við notkun abacavírs, sum lífshættuleg og mjög sjaldan banvæn ef þau voru ekki meðhöndluð á viðeigandi hátt. Hætta á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri er mikil hjá sjúklingum sem greinast



með HLA-B\*5701-samsætuna. Hins vegar hefur verið greint frá lágri tíðni ofnæmisviðbragða við abacavíri hjá sjúklingum sem ekki hafa þessa samsætu.

Eftirfarandi atriðum skal því alltaf vera fylgt:

- Alltaf skal staðfesta hvort HLA-B\*5701 samsætan sé til staðar áður en meðferð er hafin.
- Aldrei má hefja meðferð með Triumeq hjá sjúklingum sem eru með HLA-B\*5701 samsætuna eða hjá sjúklingum sem ekki eru með HLA-B\*5701 samsætuna en hafa fengið ofnæmisviðbrögð sem talin eru tengjast abacavíri eða meðferð sem abacavír var hluti af.
- **Stöðva verður meðferð með Triumeq án tafar**, jafnvel þó HLA-B\*5701-samsætan sé ekki til staðar, ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum. Ef tefst að hætta meðferð með Triumeq eftir að ofnæmi er farið að koma fram getur það valdið skyndilegum og lífshættulegum viðbrögðum. Hafa skal eftirlit með klínísku ástandi, þ.m.t. lifrar aminótransferösum og bilírúbíni.
- Þegar meðferð með Triumeq hefur verið hætt vegna gruns um ofnæmisviðbrögð **má aldrei hefja meðferð að nýju með Triumeq eða einhverju öðru lyfi sem inniheldur abacavír eða dolutegravír.**
- Ef meðferð með lyfjum sem innihalda abacavír er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða sem talin eru við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækun blóðþrýstings og dauða.
- Til að forðast að notkun abacavírs eða dolutegravírs sé hafin að nýju, skal gefa sjúklingum sem grunur leikur á að hafi fengið ofnæmisviðbrögð fyrirmæli um að farga því sem eftir er af Triumeq töflunum.

#### *Klínísk lýsing á ofnæmisviðbrögðum*

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum hjá <1% sjúklinga sem fengu meðferð með dolutegravíri í klínískum rannsóknum og voru einkennin útbrot, almenn einkenni og stundum starfstruflun í líffærum, þ.m.t. alvarleg viðbrögð í lifur.

Einkenni ofnæmisviðbragða við abacavíri eru vel þekkt úr klínískum rannsóknum og við eftirfylgni eftir að lyfið kom á markað. Einkenni komu yfirleitt fram á fyrstu sex vikunum (miðgildi tíma þar til þau komu fram var 11 dagar) eftir að meðferð með abacavíri var hafin, **þó þessi viðbrögð geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur.**

Næstum öllum ofnæmisviðbrögðum við abacavíri fylgja hiti og/eða útbrot. Öðrum einkennum sem komið hafa fram sem hluti ofnæmisviðbragða við abacavíri er lýst nákvæmlega í kafla 4.8 (Lýsing á völdum aukaverkunum), þ.m.t. einkenni frá öndunarfarum og meltingarfærum, **sem geta leitt til þess að ofnæmi sé ranglega greint sem öndunarfarasjúkdómur (lungnabólga, berkjubólga, hálsbólga) eða maga- og þarmabólga.** Einkenni tengd þessum ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og **geta orðið lífshættuleg.** Þessi einkenni hverfa venjulega þegar meðferð með abacavíri er hætt.

Mjög sjaldan hafa sjúklingar sem hætt hafa notkun abacavírs af öðrum ástæðum en vegna einkenna ofnæmisviðbragða einnig fengið lífshættuleg viðbrögð innan klukkustunda eftir að meðferð með abacavíri er hafin að nýju (sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum). Í slíkum tilvikum verður að hefja meðferð með abacavíri að nýju í umhverfi þar sem læknishjálp er aðgengileg.

#### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu og

líkamsþyngd eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitum og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

### Liffrarsjúkdómar

Öryggi og verkun Triumeq hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi liffrarsjúkdóma. Triumeq er ekki ætlað sjúklingum með miðlungs mikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjá sjúklingum með undirliggjandi skerðingu á lifrarstarfsemi, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og skal hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef merki eru um versnun liffrarsjúkdóma hjá þessum sjúklingum skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni.

### Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru í samsettri retróveirulyfjameðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhlíða meðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Triumeq inniheldur lamivúdín, sem er virkt gegn lifrabólgu B. Abacavír og dolutegravír hafa ekki slíka virkni. Einlyfjameðferð með lamivúdíni er yfirleitt ekki talin fullnægjandi við lifrabólgu B, þar sem hætta á myndun ónæmis lifrabólgu B er mikil. Ef Triumeq er notað hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B er yfirleitt þörf fyrir frekari veirulyfjameðferð. Vísað er í leiðbeiningar um meðferð.

Ef meðferð með Triumeq er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B, er reglulegt eftirlit með lifrarprófum og merkjum um eftirmyndun HBV ráðlagt, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivúdínameðferð er hætt.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð PCP). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Hækkanir á lifrarprófum, sem benda til ónæmisendurvirkjunarheilkennis, komu fram hjá sumum sjúklingum sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B og/eða C í upphafi meðferðar með dolutegravíri. Mælt er með eftirliti lifrarprófa hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða C. (Sjá „Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C“ fyrir í þessum kafla og einnig kafla 4.8).

### Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi,

daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir nukleósíða- og nukleótíðahliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi tilmæli í hverju landi fyrir sig um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

### Hjarta- og æðasjúkdómar

Þótt niðurstöður fyrirbyggjandi gagna úr klínískum rannsóknum og áhorfsrannsóknum með abacavíri sýni ósamræmi þá eru nokkrar rannsóknir sem benda til aukinnar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (einkum hjartadrep) hjá sjúklingum sem fá meðferð með abacavíri. Þess vegna, þegar Triumeq er ávísað skal grípa til aðgerða til að lágmarka alla þá áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háþrýsting og of háa fitu í blóði). Auk þess ætti að íhuga önnur meðferðarúrræði en meðferð með abacavíri fyrir sjúklinga sem eru með mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, bisfosfónata, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamspýngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

### Tækifærissýkingar

Benda skal sjúklingum á að Triumeq sem og önnur retróveirulyf lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og önnur vandamál sem fylgja HIV-sýkingu. Sjúklingar skulu þess vegna vera undir nákvæmu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum sem reynslu hafa af meðhöndlun á þessum HIV-tengdu sjúkdómum.

### Lyfjaónæmi

Notkun Triumeq er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með ónæmi fyrir integrasahemlum vegna þess að ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir til þess að hægt sé að ráðleggja skammt dolutegravírs hjá unglingum, börnum og ungbörnum sem eru með ónæmi fyrir integrasahemlum.

### Milliverkanir lyfja

Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga þegar það er gefið samhliða rifampicíni, karbamazepíni, oxkarbazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitáli, jóhannesarjurt, etravíríni (án örvaðra próteasahemla), efavírenzi, nevírapíni eða tipranavíri/rítónavíri (sjá kafla 4.5).

Triumeq skal ekki gefa samtímis sýrubindandi lyfjum sem innihalda fjölgildar katjónir. Ráðlagt er að gefa Triumeq 2 klst. á undan eða 6 klst. á eftir þessum lyfjum (sjá kafla 4.5).

Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Triumeq þegar það er tekið með mat. Ef Triumeq er gefið á fastandi maga er ráðlagt að taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum 2 klst. eftir eða 6 klst. áður en Triumeq er tekið (sjá kafla 4.5).

Dolutegravír eykur þéttni metformíns. Íhuga skal aðlögun metformínskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravír samhliða metformíni, til að viðhalda blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.5). Metformín hverfur brott um nýru og því er mikilvægt að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi þegar

dolutegravír er notað samhliða. Þessi samsetning getur aukið hættu á mjólkusýrublóðsýringu hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (stig 3a kreatínínúthreinsun [CrCl] 45– 59 ml/mín.) og því ráðlagt að gæta varúðar. Íhuga skal vandlega að minnka metformínskammtinn.

Samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Triumeq skal ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda dolutegravír, abacavír, lamivúdín eða emtricitabín, ef frá er talið þegar ábending er fyrir skammtaaðlögun dolutegravírs vegna lyfjamilliverkana (sjá kafla 4.5).

#### Hjálparefni

Triumeq inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Triumeq inniheldur dolutegravír, abacavír og lamivúdín, því geta allar milliverkanir sem fundist hafa hjá þessum lyfjum hverju fyrir sig haft þýðingu fyrir Triumeq. Ekki er búist við neinum milliverkunum er hafa klíniska þýðingu á milli dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns.

#### Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns

Dolutegravír hverfur brott aðallega með umbrotum fyrir tilstilli UGT 1A1 (uridin diphosphat glucuronosyl transferasi). Dolutegravír er einnig hvarfefni UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp (P-glycoprotein) og BCRP (breast cancer resistance protein). Samtímisgjöf Triumeq og annarra lyfja sem hindra UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, og/eða P-gp, geta því hækkað þéttni dolutegravírs í plasma. Lyf sem örva þessi ensím eða ferjur geta lækkað þéttni dolutegravírs í plasma og minnkað læknanði áhrif dolutegravírs (sjá töflu 3).

Sum sýrubindandi lyf skerða frásog dolutegravírs (sjá töflu 3).

Abacavír er umbrotið af UGT (UGT2B7) og alkóhóldehýdrógenasa; gjöf samhliða UGT-ensímvirkjum (t.d. rifampicín, karbamazepín og fenýtóín) eða -hemlum (t.d. valproic sýra) eða efnasamböndum sem hverfa brott fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa, gæti breytt útsetningu fyrir abacavíri.

Lamivúdín er hreinsað út um nýru. Virk nýrnaseyting á lamivúdíni í þvag verður fyrir tilstilli OCT2 og fjöllyfja- og eiturútpressunarferja (multidrug and toxin extrusion transporters) (MATE1 og MATE2-K). Sýnt hefur verið fram á að trímétóprím (hemill þessara lyfjaferja) auki plasmaþéttni lamivúdíns, hins vegar er aukningin ekki klínískt marktæk (sjá töflu 3). Dolutegravír er OCT2 og MATE1 hemill en þéttni lamivúdíns var hins vegar svipuð með og án samtímisgjafar dolutegravírs samkvæmt víxlgreiningu á rannsóknnum, sem bendir til að dolutegravír hafi engin áhrif á útsetningu fyrir lamivúdíni *in vivo*. Lamivúdín er einnig hvarfefni upptökuflutningspróteina í lifur OCT1. Þar sem brothvarf um lifur er aðeins lítill þáttur í úthreinsun lamivúdíns er ólíklegt að lyfjamilliverkanir vegna OCT1 hömlunar skipti máli klínískt.

Þótt abacavír og lamivúdín séu hvarfefni BCRP og P-gp *in vitro* og gengið sé út frá mikilli nýtingu abacavírs og lamivúdíns (sjá kafla 5.2) er ólíklegt að hömlun þessara útflæðisflutningspróteina hafi klínískt marktæk áhrif á þéttni abacavírs eða lamivúdíns.

#### Áhrif dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns á lyfjahvörf annarra lyfja

*In vivo* hafði dolutegravír ekki áhrif á mídazólám, CYP3A4 könnunarefni. Samkvæmt *in vivo* og/eða *in vitro* gögnum er ekki búist við að dolutegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða ferja svo sem CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.2).

*In vitro* hindraði dolutegravír ferjurnar OCT2 og MATE1 í nýrum. *In vivo* minnkaði kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum um 10-14% (seytti hlutinn er háður flutningi með OCT2 og MATE1). *In vivo* getur dolutegravír aukið plasmabéttni lyfja sem eru háð OCT2 og/eða MATE1 (t.d. fampridins [einnig þekkt sem dalfampridin], metformíns) (sjá töflu 3).

*In vitro* hindraði dolutegravír upptöku lífrænu anjónaferjanna OAT1 og OAT3 í nýrum. Miðað við skort á áhrifum *in vivo*, á lyfjahvörf OAT hvarfefnisins tenófovírs er hindrun OAT1 *in vivo* ólíkleg. Hindrun á OAT3 hefur ekki verið rannsökuð *in vivo*. Dolutegravír getur aukið plasmabéttni lyfja með útskilnað sem er háður OAT3.

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að abacavír getur hamlað CYP1A1 og litlar líkur eru á að abacavír hamli umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4. Abacavír var MATE1 hemill, klínísk þýðing er ekki þekkt.

Lamivúdín var OCT1 og OCT2 hemill *in vitro*, klínísk þýðing er ekki þekkt.

Staðfestar og fræðilega mögulegar milliverkanir valinna retróveirulyfja og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 3.

### Milliverkanatafla

Milliverkanir á milli dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 3 (aukning er sýnd sem „↑“, skerðing sem „↓“, engin breyting sem „↔“, flatarmál undir þéttitímaferli sem „AUC“, hámarksþéttni sem „C<sub>max</sub>“ og þéttni í lok skammtatímabíla sem „C<sub>τ</sub>“). Ekki skal líta á töfluna sem tæmandi en hún er einkennandi fyrir þá flokka sem rannsakaðir voru.

Tafla 3: Milliverkanir lyfja

Lyf eftir verkunarsviði	Milliverkun margfeldismeðaltal breytingar (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
<b>Retróveirulyf</b>		
<i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð</i>		
Etravírín (án örvaðra próteasahemla)/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etravírín ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Etravírín (án örvaðra próteasahemla) lækkar þéttni dolutegravírs í plasma. Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga hjá sjúklingum sem taka etravírín án örvaðra próteasahemla.  <b>Börn sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg:</b> Ráðleggingar um skammta eru í töflu 2 (sjá kafla 4.2)
Lópínavír+rítónavír+etravírín/ Dolutegravír	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  Lópínavír ↔ Rítónavír ↔ Etravírín ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Darúnávír+rítónavír+etravírín/ Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.

	Darúnavír ↔ Rítónavír ↔ Etravírín ↔	
Efavírenz/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavírenz ↔ (eldri samanburður) (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga við notkun samhliða efavírenzi.  <b>Börn sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg:</b> Ráðleggingar um skammta eru í töflu 2 (sjá kafla 4.2)
Nevírapín/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ (Ekki verið rannsakað, gert ráð fyrir svipaðri minnkun í útsetningu og kemur fram með efavírenzi vegna örvunar)	Samtímis gjöf nevírapíns getur lækkað þéttni dolutegravírs í plasma vegna ensímörvunar og hefur ekki verið rannsökuð. Áhrif nevírapíns á útsetningu fyrir dolutegravíri eru líklega svipuð eða minni en fyrir efavírenz. Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga við notkun samhliða nevírapíni.  <b>Börn sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg:</b> Ráðleggingar um skammta eru í töflu 2 (sjá kafla 4.2)
Rilpívírín	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpívírín ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Núkleósíðabakritahemlar</i>		
Tenofóvír  Emtrícítabín, dídanósín, stavúdínn, zídóvúdínn.	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofóvír ↔  Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Triumeq er gefið ásamt núkleósíðabakritahemlum.  Ekki er ráðlagt að nota Triumeq ásamt lyfjum sem innihalda emtrícítabín, þar sem bæði lamívúdínn (í Triumeq) og emtrícítabín eru cýtidínhlíðstæður (þ.e. hætta á innanfrumumilliverkunum (sjá kafla 4.4))
<i>Próteasahemlar</i>		
Atazanavír/Dolutegravír	Dolutegravír ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavír ↔ (eldri samanburður) (hindrun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Atazanavír+ rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↑ AUC ↑ 62%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.

	$C_{\max}$ ↑ 34% $C_{\tau}$ ↑ 121%  Atazanavír ↔ Rítónavír ↔	
Tipranavír+rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 59% $C_{\max}$ ↓ 47% $C_{\tau}$ ↓ 76%  Tipranavír ↔ Rítónavír ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga við notkun samhliða tipranavíri/rítónavíri.  <b>Börn sem veга a.m.k. 14 kg en innan  við 25 kg:</b> Ráðleggingar um skammta eru í töflu 2 (sjá kafla 4.2)
Fosamprenavír+rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 35% $C_{\max}$ ↓ 24% $C_{\tau}$ ↓ 49%  Fosamprenavír ↔ Rítónavír ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Fosamprenavír/rítónavír lækkar þéttni dolutegravírs, en samkvæmt takmörkuðum upplýsingum skerti það ekki verkun í III. stigs rannsóknun. Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Lópínavír+rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↔ AUC ↓ 4% $C_{\max}$ ↔ 0% $C_{24}$ ↓ 6%  Lopinavír ↔ Rítónavír ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Lópínavír+ rítónavír/ Abacavír	Abacavír AUC ↓ 32%	
Darúnavír+rítónavír/ Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 22% $C_{\max}$ ↓ 11% $C_{\tau}$ ↓ 38%  Darúnavír ↔ Rítónavír ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<b>Önnur veirulyf</b>		
Daclatasvír/Dolutegravír	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 33% $C_{\max}$ ↑ 29% $C_{\tau}$ ↑ 45% Daclatasvír ↔	Daclatasvír breytti ekki þéttni dolutegravírs í plasma að því marki að það hefði klíniska þýðingu. Dolutegravír breytti ekki plasmabéttni daclatasvírs. Ekki þörf á skammtaaðlögun.

<b>Sýkingalyf</b>		
Trímetóprím/súlfametoxazól (Co-trimoxazól)/Abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ekki þörf á aðlögun skammta af Triumeq nema sjúklingur sé með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).
Trímetóprím/súlfametoxazól (Co-trimoxazól)/Lamivúdín (160mg/800mg einu sinni á dag í 5 daga/300mg stakur skammtur)	Lamivúdín: AUC ↑43% C <sub>max</sub> ↑7%  Trímetóprím: AUC ↔  Súlfametoxazól: AUC ↔  (hindrun lífrænnar katjónaferju)	
<b>Lyf gegn mýkóbakteríum</b>		
Rífampicín/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga við notkun samhliða rífampicíni.  <b>Börn sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg:</b> Ráðleggingar um skammta eru í töflu 2 (sjá kafla 4.2).
Rífabútín	Dolutegravír ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<b>Krampaleysandi lyf</b>		
Karbamazepín/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga við notkun samhliða karbamazepíni.  <b>Börn sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg:</b> Ráðleggingar um skammta eru í töflu 2 (sjá kafla 4.2)
Fenóbarbital/Dolutegravír Fenyótín/Dolutegravír Oxkarbazepín/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna örvarar UGT1A1 og CYP3A ensíma, búist við svipaðri skerðingu í útsetningu og kom fram með karbamazepíni)	Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga við gjöf samhliða þessum ensímörvum.  <b>Börn sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg:</b> Ráðleggingar um skammta eru í töflu 2 (sjá kafla 4.2)
<b>Andhistamín (histamín H2 viðtakablokkar)</b>		
Ranitidín	Milliverkun ekki rannsökuð.  Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg.	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Címetidín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ekki þörf á skammtaaðlögun.



	Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg.	
<b>Frumueyðandi lyf</b>		
Cladribín/Lamivúdín	Milliverkun ekki rannsókuð  <i>In vitro</i> hindrar lamivúdín innanfrumu-fosförtengingu á cladribíni, sem bendir til hugsanlegrar hættu á minni virkni cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til mögulegrar milliverkunar lamivúdíns og cladribíns.	Samhliða notkun Triumeq og cladribíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
<b>Ópíóíð</b>		
Metadón/Abacavír (40 til 90mg einu sinni á dag í 14 daga/600mg stakur skammtur, síðan 600mg tvisvar á dag í 14 daga)	Abacavír: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadón: CL/F ↑22%	Líklega ekki þörf á aðlögun metadónskammta hjá meirihluta sjúklinga; stöku sinnum getur þurft að aðlaga metadónskammtinn.
<b>Retínóíð</b>		
Retínóíðsambönd (t.d. ísótretínóín)	Milliverkun ekki rannsókuð.  Möguleiki á milliverkun vegna sameiginlegs brotthvarfsferils fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa (abacavír).	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
<b>Ýmislegt</b>		
<i>Áfengi</i>		
Etanól/Dolutegravír Etanól/Lamivúdín  Etanól/Abacavír (0,7 g/kg stakur skammtur/600mg stakur skammtur)	Milliverkun ekki rannsókuð (Hömlun alkóhóldehýdrógenasa)  Abacavír: AUC ↑ 41% Etanól: AUC ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Sorbitól</i>		
Sorbitól lausn (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivúdín	Stakur skammtur af lamivúdín mixtúru, lausn 300 mg  Lamivúdín: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi notkun Triumeq samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölkóhól eða einsykrualkóhól með osmótiska verkun (t.d. xylytól, mannítól, lactítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit

		með HIV-1 veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.
<i>Kalíumgangalokar</i>		
Fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin)/dolutegravír	Fampridin ↑	Samhliða notkun með dolutegravíri getur hugsanlega valdið krömpum vegna aukinnar plasmaþéttni fampridins vegna hömlunar OCT2 flutningspróteins; samhliða notkun hefur ekki verið rannsökuð. Frábending er fyrir samhliða notkun fampridins og Triumeq (sjá kafla 4.3).
<i>Sýrubindandi lyf og bætiefni</i>		
Sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum/ál/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	Sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum/ál skal taka vel aðskilin frá gjöf Triumeq (að lágmarki 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir inntöku Triumeq).
Bætiefni sem innihalda kalsíum/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	- Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Triumeq þegar það er tekið með mat. - Ef Triumeq er tekið á fastandi maga er ráðlagt að taka slík bætiefni a.m.k. 2 klst. eftir eða 6 klst. áður en Triumeq er tekið.
Bætiefni sem innihalda járn/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	Tilgreind lækun í útsetningu fyrir dolutegravíri kom fram þegar inntaka á dolutegravíri og þessum bætiefnum var á fastandi maga. Með mat voru breytingar í útsetningu eftir inntöku ásamt kalsíum- eða járnuppþót aðlagðar samkvæmt áhrifum matar sem leiddi til útsetningar dolutegravírs sem var svipuð þeirri sem kom fram í fastandi ástandi.
Fjölvítamín (sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum)/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Barksterar</i>		
Prednison	Dolutegravír ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.

<i>Sykursýkislyf</i>		
Metformín/Dolutegravír	Metformín ↑ Dolutegravír ↔ Við gjöf samtímis dolutegravíri 50 mg einu sinni á dag: Metformín AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Við gjöf samtímis dolutegravíri 50 mg tvisvar á dag: Metformín AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Íhuga skal aðlögun metformínskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravír samhliða metformíni, til að viðhalda blóðsykursstjórnun. Hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi skal íhuga aðlögun metformínskammta við gjöf samtímis dolutegravíri, þar sem aukin hætta er á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi, vegna aukinnar þéttni metformíns (sjá kafla 4.4).
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt/Dolutegravír	Dolutegravír ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna örvunar UGT1A1 og CYP3A ensíma), búist við svipaðri skerðingu í útsetningu og kom fram með karbamazepíni	Ráðlagðan skammt af dolutegravíri á að aðlaga við gjöf samhliða jóhannesarjurt.  <b>Börn sem vege a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg:</b> Ráðleggingar um skammta eru í töflu 2 (sjá kafla 4.2)
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etinýlestradíól (EE) og Norgestromín (NGMN))/Dolutegravír	Áhrif dolutegravírs: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Áhrif dolutegravírs: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravír hafði engin áhrif á lyfhrif gulbúsörvandi hormóns (LH), eggbúsörvandi hormóns (FSH) eða prógesteróns. Ekki er þörf á aðlögun skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku við notkun samhliða Triumeq.
<i>Blóðþrýstingslækkandi lyf</i>		
Riociguat/Abacavír	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> hamlar abacavír CYP1A1. Samhliðagjöf staks skammts af riociguati (0,5 mg) hjá HIV sjúklingum sem fá Triumeq leiddi til u.þ.b. þrefalt hærri AUC <sub>(0-∞)</sub> fyrir riociguat samanborið við staðfest riociguat AUC <sub>(0-∞)</sub> hjá heilbrigðum einstaklingum.	Hugsanlega þarf að minnka riociguat skammtinn. Sjá lyfjaupplýsingarnar fyrir riociguat fyrir ráðleggingar um skammta.

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur sem geta orðið þungaðar

Konum sem geta orðið þungaðar á að veita ráðgjöf varðandi hugsanlega hættu á göllum í taugapípu við notkun dolutegravírs (hluti af Triumeq, sjá hér á eftir) m.a. á að íhuga örugga getnaðarvörn.

Ef þungun er fyrirhuguð á að ræða við sjúklinginn um ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með Triumeq.

### Meðganga

Reynsla hjá mönnum fengin úr rannsókn á eftirliti með fæðingum í Botswana sýnir lítilsháttar aukningu á göllum í taugapípu; 7 tilvik í 3.591 fæðingu (0,19%; 95% CI 0,09%; 0,40%) hjá börnum mæðra sem voru á meðferð sem innihélt dolutegravír við getnað samanborið við 21 tilvik í 19.361 fæðingu (0,11%; 95% CI 0,07%; 0,17%) hjá börnum mæðra sem ekki notuðu dolutegravír við getnað.

Tíðni galla í taugapípu er almennt 0,5-1 tilvik fyrir hver 1.000 lifandi fædd börn (0,05-0,1%). Yfirleitt koma gallar í taugapípu fram á fyrstu 4 vikum þroskaskeiðs fósturs (u.þ.b. 6 vikum eftir síðustu blæðingar). Við staðfesta þungun á fyrsta þriðjungi meðan á meðferð með Triumeq stendur verður að ræða við sjúklinginn um ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með Triumeq miðað við að skipta yfir í aðra retróveirumeðferð og taka meðgöngualdur ásamt því tímabili sem hætta á göllum í taugapípu er hvað mest með í reikninginn.

Greining upplýsinga úr gagnagrunni fyrir skráningu á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) benda ekki til aukinnar hættu á alvarlegum fæðingargöllum hjá meira en 600 konum sem fengu dolutegravír á meðgöngu, en eru sem stendur ófullnægjandi til að skoða með tilliti til hættu á göllum í taugapípu.

Í dýrarannsóknum á eiturverkun á æxlun með dolutegravíri komu engin skaðleg áhrif á þroska fram þ.m.t. gallar í taugapípu (sjá kafla 5.3).

Engar sannanir sem benda til aukinnar hættu á eiturverkunum á fóstur/nýbura komu fram hjá fleiri en 1.000 nýburum mæðra sem notuðu dolutegravír á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Triumeq má nota á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur réttlætir mögulega hættu fyrir fóstrið.

Dolutegravír fer yfir fylgju hjá mönnum. Hjá barnshafandi konum með HIV var miðgildi þéttni dolutegravírs í naflastreng u.þ.b. 1,3 falt meiri samanborið við útlæga plasmáþéttni hjá móður.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun dolutegravírs hjá nýburum.

Umtalsverðar upplýsingar varðandi lamivúdín (yfir 5.200 fæðingar eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu) benda ekki til vansköpunarvaldandi áhrifa vegna eiturverkana. Miðlungsmiklar upplýsingar (yfir 1.200 fæðingar eftir notkun á fyrsta þriðjungi meðgöngu) benda ekki til vansköpunarvaldandi áhrifa vegna eiturverkana af völdum abacavírs.

Abacavír og lamivúdín geta hugsanlega hindrað eftirmyndun DNA og abacavír hefur sýnt krabbameinsvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

### *Truflun á starfsemi hvatbera*

Sýnt hefur verið fram á að hliðstæður núkleósíða og núkleótíða valda ýmsum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá truflun á hvatberastarfsemi hjá HIV-neikvæðum ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleósíðahlíðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

## Brjóstagjöf

Dolutegravír skilst út í brjóstamjólk í litlu magni (sýnt hefur verið fram á hlutfall dolutegravírs í brjóstamjólk og plasma móður að miðgildi 0,033). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um áhrif dolutegravírs á nýbura/ungbörn.

Abacavír og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Abacavír skilst einnig út í brjóstamjólk kvenna.

Samkvæmt yfir 200 þörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivúdíns í sermi brjóstmylkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (<4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkingar ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi abacavírs og lamivúdíns við gjöf hjá börnum yngri en 3 mánaða.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif dolutegravírs, abacavírs eða lamivúdíns á frjósemi hjá körlum eða konum. Dýrarannsóknir benda ekki til neinna áhrifa dolutegravírs, abacavírs eða lamivúdíns á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Triumeq hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hafi verið frá sundli meðan á meðferð með dolutegravíri stendur.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá sem tengjast dolutegravíri og abacavír/lamivúdíni voru ógleði (12%), svefnleysi (7%), sundl (6%) og höfuðverkur (6%).

Margar af aukaverkununum sem taldar eru upp í töflunni hér á eftir (ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti, svefnhöfgi, útbrot) eru algengar hjá sjúklingum með abacavírofnæmi. Því þarf að athuga vandlega hvort um ofnæmisviðbrögð sé að ræða hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni (sjá kafla 4.4). Örsjaldan hefur verið greint frá regnbogaróðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni eða eitrunardreplosi húðþekju, þar sem ekki var hægt að útiloka abacavírofnæmi. Í slíkum tilvikum skal notkun lyfja sem innihalda abacavír hætt til frambúðar.

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá einstökum sjúklingum og tengdust meðferð með dolutegravíri og abacavír/lamivúdíni voru ofnæmisviðbrögð sem fólu í sér m.a. útbrot og alvarleg áhrif á lifur (sjá kafla 4.4 og Lýsing á völdum aukaverkunum í þessum kafla).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir virkra efna Triumeq í klínískum rannsóknum og reynslu eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp í töflu 4 samkvæmt líffærakerfum, líffærum og heildartíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Tafla 4: Tafla yfir aukaverkanir tengdar samsetningu dolutegravírs + abacavírs/lamivúdíns í greiningu á safni upplýsinga úr: klínískum IIB til IIIb stigs rannsóknum eða reynslu eftir markaðssetningu; og aukaverkanir við meðferð með dolutegravíri, abacavíri og lamivúdíni úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu við notkun ásamt öðrum retróveirulyfjum

<b>Tíðni</b>	<b>Aukaverkun</b>
<i>Blóð og eitlar:</i>	
Sjaldgæfar:	daufkyrningafæð <sup>1</sup> , blóðleysi <sup>1</sup> , blóðflagnafæð <sup>1</sup>
Koma örsjaldan fyrir:	einangruð vanmyndun (aplasia) rauðra blóðkorna <sup>1</sup>
<i>Ónæmiskerfi:</i>	
Algengar:	ofnæmi (sjá kafla 4.4)
Sjaldgæfar:	ónæmisendurvirkjunarheilkenni (sjá kafla 4.4)
<i>Efnaskipti og næring:</i>	
Algengar:	lystarleysi <sup>1</sup>
Sjaldgæfar:	hækkun þríglýseríða í blóði, blóðsykurshækkun
Koma örsjaldan fyrir:	mjólkursýrublóðsýring <sup>1</sup>
<i>Geðræn vandamál:</i>	
Mjög algengar:	svefnleysi
Algengar:	óeðlilegir draumar, þunglyndi, kviði <sup>1</sup> , martraðir, svefntruflanir
Sjaldgæfar:	sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstilraunir (einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm), felmturskast
Mjög sjaldgæfar:	sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm)
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar:	höfuðverkur
Algengar:	sundl, svefndrungi, svefnhöfgi <sup>1</sup>
Koma örsjaldan fyrir:	úttaugakvilli <sup>1</sup> , náladofi <sup>1</sup>
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	
Algengar:	hósti <sup>1</sup> , einkenni frá nefi <sup>1</sup>
<i>Meltingarfæri:</i>	
Mjög algengar:	ógleði, niðurgangur
Algengar:	uppköst, vindgangur, kviðverkur, verkur ofarlega í kvið, þaninn kviður, óþægindi í kvið, maga-vélindisbakflæðissjúkdómur, meltingartruflanir
Mjög sjaldgæfar:	brísbólga <sup>1</sup>
<i>Lifur og gall:</i>	
Algengar:	hækkun alanínamínótransferasa (ALAT) og/eða aspartatamínótransferasa (ASAT)
Sjaldgæfar:	lifrabólga
Mjög sjaldgæfar:	bráð lifrabilun, hækkun bilírúbíns <sup>2</sup>
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar:	útbrot, kláði, hárlos <sup>1</sup>
Koma örsjaldan fyrir:	regnbogaroðasótt <sup>1</sup> , Stevens-Johnson-heilkenni <sup>1</sup> ,

	eitrunardreplos húðþekju <sup>1</sup>
<i>Stoðkerfi og bandvefur:</i>	
Algengar:	liðverkir <sup>1</sup> , vöðvavandamál <sup>1</sup> (þar með talið vöðvaverkir <sup>1</sup> )
Mjög sjaldgæfar:	rákvöðvalýsa <sup>1</sup>
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	
Mjög algengar:	þreyta
Algengar:	þróttleysi, hiti <sup>1</sup> , lasleiki <sup>1</sup>
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	
Algengar:	hækkun kreatínfosfókínasa (CPK), þyngdaraukning
Mjög sjaldgæfar:	amýlasahækkun <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Þessi aukaverkun kom fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu dolutegravírs, abacavírs eða lamivúdíns, þegar þau voru notuð ásamt öðrum retróveirulyfjum eða eftir markaðssetningu Triumeq. <sup>2</sup> ásamt hækkun transamínasa.	

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Ofnæmisviðbrögð*

Bæði abacavír og dolutegravír tengjast hættu á ofnæmisviðbrögðum, sem komu oftast fram með abacavíri. Ofnæmisviðbrögð sem komu fram fyrir hvert þessara lyfja (lýst hér á eftir) hafa nokkur sameiginleg algeng einkenni svo sem hita og/eða útbrot og önnur einkenni sem benda til að mörg líffæri eigi hlut að máli. Tími þar til einkenni komu fram var yfirleitt 10-14 dagar, bæði fyrir viðbrögð tengd abacavíri og dolutegravíri, þó viðbrögð við abacavíri geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Meðferð með Triumeq skal hætt án tafar ef ekki er hægt að útiloka ofnæmisviðbrögð á klínískum forsendum og aldrei hefja aftur meðferð með Triumeq eða öðrum lyfjum sem innihalda abacavír eða dolutegravír. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.4 varðandi meðferð sjúklinga ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum við Triumeq.

#### *Ofnæmi fyrir dolutegravíri*

Einkenni hafa verið m.a. útbrot, almenn einkenni og stundum starfstruflun í líffærum, þ.m.t. alvarleg viðbrögð í lifur.

#### *Ofnæmi fyrir abacavíri*

Einkenni þessara ofnæmisviðbragða eru talin upp hér á eftir. Þau hafa komið fram annaðhvort í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins. Aukaverkanir sem komu fram hjá a.m.k. 10% sjúklinga sem fengu ofnæmisviðbrögð eru feitletraðar.

Næstum allir sjúklingar sem fá ofnæmisviðbrögð fá hita og/eða útbrot (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláða) sem hluta heilkennisins, hins vegar hafa viðbrögð komið fram án hita eða útbrot. Önnur lykileinkenni eru m.a. frá meltingarfærum, öndunarfærum eða almenn einkenni svo sem svefnhöfgi og lasleiki.

*Húð*

**Útbrot** (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláði)

*Meltingarfæri*

**Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur**, sár í munni

*Öndunarfæri*

**Mæði, hósti**, særindi í hálsi, andnaðarheilkenni hjá fullorðnum (adult respiratory distress syndrome), öndunarbílun

*Ýmislegt*

**Hiti, svefnhöfgi, lasleiki**, bjúgur, eitlakvilli, lágþrýstingur, tárubólga, bráðaofnæmi

<i>Taugakerfi/Geðræn vandamál</i>	<b>Höfuðverkur</b> , náladofi
<i>Blóð</i>	Eitilfrumnafæð
<i>Lifur/bris</i>	<b>Hækkun lifrarprófa</b> , lifrabólga, lifrabílu
<i>Stoðkerfi</i>	<b>Vöðvaverkir</b> , mjög sjaldan vöðvalýsa, liðverkir, hækkun kreatínfosfókínasa
<i>Dvagfæri</i>	Hækkun kreatíníns, nýrnabilun

Einkenni tengd þessum ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn.

Ef meðferð með abacavíri er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækun blóðþrýstings og dauða. Svipuð viðbrögð hafa einnig sjaldan komið fram eftir að notkun abacavírs er hafin að nýju hjá sjúklingum sem aðeins fengu eitt lykileinkenna ofnæmisins (sjá hér að framan) áður en notkun abacavírs var hætt; og örsjaldan einnig hjá sjúklingum sem hafa hafið meðferð að nýju án þess að hafa áður fengið nein einkenni ofnæmisviðbragða (þ.e. sjúklingum sem áður voru taldir þola abacavír).

#### *Efnaskiptabreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

#### *Beindrep*

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### *Ónæmisendurvirkjunarheilkenni*

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (svo sem Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga); tíminn þar til þeir koma fram er hins vegar breytilegri og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

#### Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Hækkunir á kreatíníni í sermi komu fram í fyrstu viku meðferðar með dolutegravíri og héldust stöðugar í 96 vikur. Í SINGLE rannsókninni kom fram meðalbreyting frá upphaflegu gildi 12,6  $\mu\text{mól/l}$  eftir meðferð í 96 vikur. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu því þær endurspeglu ekki breytingu á gaukslíunarahraða.

Einnig hefur verið greint frá einkennalausum hækkunum kreatínfosfókínasa (CPK), aðallega í tengslum við áreynslu, við meðferð með dolutegravíri.

#### Samhliða sýking af völdum lifrabólgu B eða C

Sjúklingum með lifrabólgu B og/eða C var heimiluð þátttaka í III. stigs rannsóknum með dolutegravíri, að því tilskyldu að grunnildi lifrarprófa væru ekki yfir 5 sinnum eðlilegum efri mörkum (ULN). Í öllum meðferðarhópum var almennt aukaverkanamynstur hjá sjúklingum með samhliða sýkingu lifrabólgu B og/eða C svipað og hjá sjúklingum sem ekki voru einnig sýktir af lifrabólgu B og/eða C, þó tíðni frávíka í AST og ALT væri hærri í undirhópnum með samhliða sýkingu lifrabólgu B og/eða C í öllum meðferðarhópum.



## Börn

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Triumeq hjá börnum. Virku efnin hvert fyrir sig hafa verið rannsökuð hjá ungbörnum, börnum og unglingum.

Samkvæmt fyrirbyggjandi upplýsingum um notkun dolutegravírs ásamt öðrum retróveirulyfjum við meðferð hjá ungbörnum, börnum og unglingum voru engin önnur vandamál varðandi öryggi umfram það sem kom fram hjá fullorðnum.

Sérlyf með virku efnunum abacavíri og lamivúdín hafa verið rannsökuð ein sér og sem tvíþætt núkleósíðaundirstöðumeðferð, í samsettri retróveirulyfjameðferð hjá HIV sýktum börnum, bæði með og án reynslu af notkun retróveirulyfja (upplýsingar um notkun abacavírs og lamivúdíns hjá ungbörnum yngri en þriggja mánaða eru takmarkaðar). Engar viðbótartegundir aukaverkana komu fram, umfram þær sem þekktar eru hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin sérstök einkenni eða merki hafa verið greind eftir bráða ofskömmun með dolutegravíri, abacavíri eða lamivúdín, fyrir utan þau sem talin eru upp sem aukaverkanir.

Frekari meðferð skal vera samkvæmt klínískum ábendingum eða samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð, þar sem þær eru aðgengilegar. Engin sértæk meðferð er til við ofskömmun Triumeq. Ef ofskömmun verður skal sjúklingurinn fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með himnuskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmun, þó svo að það hafi ekki verið prófað. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja abacavír með kviðskilun eða blóðskilun. Þar sem dolutegravír er að verulegu leyti próteinbundið í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það að verulegu marki með skilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR13.

#### Verkunarháttur

Dolutegravír hindrar HIV-integrasa með því að bindast virku seti integrasans og blokkar flutningsþrep retróveiru-DNA-samþættingar, sem er HIV-afritunarlotunni nauðsynlegt.

Abacavír og lamivúdín eru öflugir sértækir hemlar á HIV-1 og HIV-2. Bæði abacavír og lamivúdín eru umbrotin af innanfrumukínösóm í samsvarandi 5'-þrífosföt (TP), sem eru virku hlutarnir með lengri innanfrumuhelmingunartíma, sem gera skömmun einu sinni á dag mögulega (sjá kafla 5.2). Lamivúdínþrífosfat (cýtidín-hliðstæða) og karbóvírþrífosfat (hið virka þrífosfatform abacavírs, gúanósín-hliðstæða) eru hvarfefni fyrir og samkeppnishemlar HIV-bakrita (RT). Hins vegar byggist veiruhamlandi virkni þeirra aðallega á innlimun einfosfatformsins inn í DNA-keðju veirunnar en það veldur lokun keðjunnar. Abacavír- og lamivúdín-þrífosföt sýna afgerandi minni sækni í DNA-pólýmerasa hýsilfrumunnar.

## Lyfhrif

### *Veiruhamlandi virkni in vitro*

Sýnt hefur verið fram á að dolutegravír, abacavír og lamivúdín hindra afritun rannsóknastofustofna og klínískra einangraðra stofna af HIV í mörgum frumtegundum, þ.m.t. ummynduðum T-frumulínum, frumulínum frá einkjörnungum/stórátfrumum og frumurækt með virkjuðum, útlægum blóðeitilfrumum og einkjörnungum/stórátfrumum. Styrkur virks efnis sem þurfti til að hafa 50% áhrif á afritun veiranna ( $IC_{50}$  - miðgildisheftistyrkur), var mismunandi eftir veirustofni og hýsilfrumtegundinni.

$IC_{50}$  fyrir dolutegravír í ýmsum rannsóknastofustofnum, með notkun einkyrninga í blóði (PBMC), var 0,5 nM og á bilinu 0,7-2 nM með notkun MT-4-frumna. Svipuð  $IC_{50}$ -gildi komu fram fyrir einangaða veirustofna frá sjúklingum, án verulegs munar á milli undirtegunda; í safni 24 einangraðra HIV-1-stofna úr klösum (clades) A, B, C, D, E, F og G og hópi O var  $IC_{50}$  að meðaltali 0,2 nM (á bilinu 0,02-2,14).  $IC_{50}$  fyrir 3 HIV-2-stofna var 0,18 mM (á bilinu 0,09-0,61).

Meðaltal  $IC_{50}$  fyrir abacavír, gegn rannsóknastofustofnum af HIV-1IIIB og HIV-1HXB2, var á bilinu frá 1,4 til 5,8  $\mu$ M. Miðgildi eða meðaltal  $IC_{50}$  fyrir lamivúdín, gegn rannsóknastofustofnum af HIV-1, voru á bilinu 0,007 til 2,3  $\mu$ M. Meðaltal  $IC_{50}$ , gegn rannsóknastofustofnum af HIV-2 (LAV2 og EHO), var á bilinu 1,57 til 7,5  $\mu$ M fyrir abacavír og 0,16 til 0,51  $\mu$ M fyrir lamivúdín.

$IC_{50}$ -gildi fyrir abacavír, gegn HIV-1-undirtegundum (A-G) í flokki M, voru á bilinu 0,002 til 1,179  $\mu$ M, gegn flokki O frá 0,022 til 1,21  $\mu$ M og gegn einangruðum HIV-2-stofnum frá 0,024 til 0,49  $\mu$ M.  $IC_{50}$ -gildi fyrir lamivúdín, gegn HIV-1-undirtegundum (A-G), voru á bilinu 0,001 til 0,170  $\mu$ M, gegn flokki O frá 0,030 til 0,160  $\mu$ M og gegn einangruðum HIV-2 stofnum frá 0,002 til 0,120  $\mu$ M í einkjarna frumum í útæðablóði.

Einangraðir HIV-1-stofnar (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; og undirtegund C eða CRF\_AC, n=13) frá 37 sjúklingum í Afríku og Asíu sem ekki höfðu fengið meðferð og voru næmir fyrir abacavíri (margfeldi breytinga á  $IC_{50} < 2,5$ ) og lamivúdíni (margfeldi breytinga á  $IC_{50} < 3,0$ ), nema fyrir tvo einangraða CRF02\_AG-stofna með margfeldi breytinga 2,9 og 3,4 fyrir abacavír. Einangraðir stofnar í flokki O, frá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með veirulyfjum áður og prófaðir voru fyrir virkni lamivúdíns, reyndust mjög næmir.

Sýnt hefur verið fram á veiruhamlandi virkni samsetningar af abacavíri og lamivúdíni í frumurækt, gegn einangruðum stofnum sem ekki eru af undirflokki B og einangruðum HIV-2-stofnum, með jafnmikla veiruhamlandi virkni og fyrir einangraða stofna af undirflokki B.

### *Veiruhamlandi virkni við notkun ásamt öðrum veirulyfjum*

Engin mótverkandi áhrif komu fram *in vitro* við notkun dolutegravírs samhliða öðrum retróveirulyfjum (prófuð voru: stavúdín, abacavír, efavírenz, nevírapín, lópínavír, amprenavír, enfúvirtíð, maravíroc og raltegravír). Auk þess hafði ribavírín engin greinileg áhrif á virkni dolutegravírs.

Veiruhamlandi virkni abacavírs í frumurækt skertist ekki við notkun ásamt núkleósíðabakritahemlunum dídanósíni, emtrícítabíni, lamivúdíni, stavúdíni, tenofóvíri, zalcítabíni eða zídóvúdíni, bakritahemlinum sem er ekki núkleósíð, nevírapíni eða próteasahemlinum amprenavíri.

Engin mótverkandi áhrif komu fram *in vitro* við notkun lamivúdíns og annarra retróveirulyfja (prófuð voru: abacavír, dídanósín, nevírapín, zalcítabín og zídóvúdín).

### *Áhrif mannafermis*

Í 100% mannafermi var meðalhliðrun próteinsvipmótunar 75-föld fyrir virkni dolutegravírs, sem leiddi til 0,064 ug/ml próteinaðlagaðs  $IC_{90}$ . Rannsóknir á plasmapróteinbindingu *in vitro* benda til að próteinbinding abacavírs í plasma hjá mönnum sé aðeins lítil eða miðlungsmikil (~49%) við

meðferðarþéttni. Lyfjahvörf lamivúdins eru línuleg yfir meðferðarskammtabilið og próteinbinding í plasma er lítil (innan við 36%).

### Ónæmi

#### *Ónæmi in vitro: (dolutegravír)*

Raðræktanir eru notaðar til að rannsaka þróun ónæmis *in vitro*. Þegar rannsóknarstofustofninn HIVIII er notaður við ræktun í 112 daga, birtast valdar stökkbreytingar hægt, með útskiptingum í stöðum S153Y og F. Þessar stökkbreytingar komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegravíri í klínísku rannsóknunum. Með notkun NL432-stofns komu fram stökkbreytingarnar E92Q (3-föld breyting) og G193E (einnig 3-föld breyting). E92Q-stökkbreytingin kom fram hjá sjúklingum með raltegravírónæmi fyrir, sem voru síðan meðhöndlaðir með dolutegravíri (skráð sem afleidd stökkbreyting fyrir dolutegravíri).

Í frekari valtilraunum með notkun klínískra stofna af undirtegund B, sást stökkbreytingin R263K í öllum fimm stofnum (eftir 20 vikur og áfram). Í undirtegund C (n=2) og A/G (n=2) var integrasaútskiptingin R263K valin í einum stofni og G118R í tveimur stofnum. Greint var frá R263K hjá tveimur sjúklingum með undirtegundir B og C, í klínísku áætluninni fyrir þá sem fengið höfðu meðferð með retróveirulyfjum en ekki integrasahemlum, en án þess að áhrif kæmu fram á næmi fyrir dolutegravíri *in vitro*. G118R minnkar næmi fyrir dolutegravíri í sætismiðuðum stökkbrigðum (10-föld breyting) en greindist ekki hjá sjúklingum sem fengu dolutegravír í III. stigs þróunarferlinu.

Frumkomnar stökkbreytingar fyrir raltegravír/elvítegravír (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) höfðu ekki áhrif á næmi fyrir dolutegravíri *in vitro* sem stakar stökkbreytingar. Þegar stökkbreytingum, sem skráðar eru sem afleiddar stökkbreytingar tengdar integrasahemli (fyrir raltegravír/elvítegravír), er bætt við frumstökkbreytingar (að undanskilinni Q148), í tilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum, er næmi fyrir dolutegravíri enn það sama eða næstum það sama og fyrir villigerð veirunnar. Þegar um er að ræða Q148-stökkbreyttar veirur sést aukið margfeldi breytinga fyrir dolutegravír eftir því sem afleiddum stökkbreytingum fjölgar. Áhrif Q148-stökkbreytinganna (H/R/K) voru einnig staðfest í ræktunartilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum. Í raðræktun með stofni NL432, þar sem byrjað var með stofna með sætismiðuðum stökkbrigðum með N155H eða E92Q, kom ekki fram frekara ónæmisval (margfeldi breytinga óbreytt í kringum 1). Hins vegar ef byrjað var með stökkbrigði með stökkbreytinguna Q148H (margfeldi breytinga 1), komu ýmsar tegundir afleiddra stökkbreytinga fram sem hækkuðu margfeldi breytinga upp í gildi >10. Viðmiðunargildi af klínískri þýðingu fyrir svipgerðina (margfeldi breytinga samanborið við villigerð veirunnar) hefur ekki verið ákvarðað; arfgerðarónæmi hafði meira forspárgildi varðandi niðurstöður.

Sjöhundruð og fimm ónæmir stofnar fyrir raltegravíri, úr sjúklingum sem notað höfðu raltegravír, voru rannsakaðir með tilliti til næmis fyrir dolutegravíri. Dolutegravír reyndist með <10-falda breytingu gegn 94% klínísku stofnanna 705.

#### *Ónæmi in vivo: (dolutegravír)*

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu dolutegravír + 2 núkleósíðabakritahemla, í rannsóknum á stigi IIb og III, kom ekki fram nein þróun ónæmis gegn integrasaflokknum eða bakritahemlaflokknum (n=876, eftirfylgni í 48-96 vikur).

Hjá sjúklingum sem fengið höfðu árangurslausa meðferð en höfðu ekki fengið lyf úr integrasaflokknum áður (SAILING-rannsóknin) komu integrasahemilsútskiptingar fram hjá 4/354 sjúklingum (eftirfylgni í 48 vikur) sem fengu meðferð með dolutegravíri, sem var gefið ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Af þessum fjórum höfðu tveir einstaka R263K-integrasaútskiptingu, með margfeldi breytinga að hámarki 1,93, einn var með margbreytilega V151V/I-integrasaútskiptingu, með margfeldi breytinga að hámarki 0,92 og einn var með integrasastökkbreytingar fyrir og er talinn hafa fengið integrasa áður eða smitaður af integrasaónæmri veiru. R263K-stökkbreytingin var einnig valin *in vitro* (sjá hér að framan).

#### *Ónæmi in vitro og in vivo: (abacavír og lamivúdín)*

HIV-1-stofnar, ónæmir fyrir abacavíri, hafa verið valdir *in vitro* og *in vivo* og tengjast tilteknum arfgerðarbreytingum á táknavæði gensins fyrir bakrita (táknar M184Vm, K65R, L74V og Y115F). Við abacavírval *in vitro* kom M184V-stökkbreytingin fyrst fram og leiddi til u.þ.b. tvöföldunar á IC<sub>50</sub>, en það er minna en 4,5-földun, sem eru mörkin fyrir klínísk áhrif abacavírs. Áframhaldandi færsla (passage) við vaxandi þéttni lyfsins olli vali á stofnum með tvöföldum bakritastökkbreytingum, 65R/184V og 74V/184V eða stofni með þrefaldri bakritastökkbreytingu, 74V/115Y/184V. Tvær stökkbreytingar ollu því að næmi fyrir abacavíri breyttist 7 til 8-falt og þrjár stökkbreytingar saman þurfti til að valda meira en 8-faldri breytingu á næmi.

HIV-1-ónæmi fyrir lamivúdíni tengist aminósýrubreytingu á M184I eða M184V, nálægt virka setinu á bakrita veirunnar. Þetta afbrigði kemur fram bæði *in vitro* og hjá HIV-sjúklingum í retróveirumeðferð sem inniheldur lamivúdín. Næmi M184V stökkbrigða fyrir lamivúdíni er verulega skert og eftirmyndunarhæfni veirunnar minni *in vitro*. M184V tengist u.þ.b. tvöföldun ónæmis fyrir abacavíri, en veldur ekki klínísku ónæmi fyrir abacavíri.

Skert næmi fyrir lamivúdíni getur einnig komið fram hjá stofnum sem eru ónæmir fyrir abacavíri. Minna næmi fyrir samsetningu abacavírs/lamivúdíns hefur komið fram hjá veirum með K65R-útskiptingar með eða án M184V/I-útskiptingar og veirum með útskiptingu í L74V ásamt M184V/I.

Ólíklegt er að víxlónæmi verði á milli dolutegravírs eða abacavírs og retróveirulyfja úr öðrum flokkum, þ.e. próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru núkleósíð.

#### Áhrif á hjartalínurit

Engin marktæk áhrif á QTc-bil komu fram, með um þrisvar sinnum stærri dolutegravírskömmtum en við klínísku notkun. Sambærilegar rannsóknir hafa hvorki verið gerðar fyrir abacavír né lamivúdín.

#### Verkun og öryggi

Verkun Triumeq hjá HIV-sýktum einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, er byggð á greiningu á upplýsingum úr nokkrum rannsóknum. Greiningin fól í sér tvær slembaðar, alþjóðlegar, tvíblindar rannsóknir með virkum samanburði SINGLE (ING114467) og SPRING-2 (ING113086), alþjóðlega opna rannsókn með virkum samanburði, FLAMINGO (ING114915) og slembaða, opna, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði til að sýna að verkun sé ekki lakari ARIA (ING117172).

STRIVING rannsóknin (201147) var slembuð, opin, fjölsetra víxlrannsókn með virkum samanburði til að sýna að verkun sé ekki lakari hjá veirufræðilega bældum einstaklingum með enga skráða sögu um ónæmi gegn neinum flokki.

Í SINGLE, fengu 833 sjúklingar meðferð með dolutegravíri 50 mg filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag ásamt ákveðnum skammti af abacavíri-lamivúdíni (DTG + ABC/3TC) eða ákveðnum skammti af efavirenzi-tenofovíri-emtricitabíni (EFV/TDF/FTC). Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 35 ár, 16% voru konur, 32% voru ekki af hvíta kynþættinum, 7% voru einnig með lifrabólgu C og 4% voru í CDC-flokki C. Þessi sérkenni voru svipuð hjá báðum meðferðarhópum. Niðurstöður í viku 48 (þ.m.t. niðurstöður samkvæmt lykilstýribreytum í upphafi) eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5: Veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í SINGLE eftir 48 vikur (örreiknirit)

	48 vikur	
	DTG 50 mg + ABC/3TC einu sinni á dag N=414	EFV/TDF/FTC einu sinni á dag N=419
<b>HIV-1-RNA &lt;50 eintök/ml</b>	88%	81%
<b>Meðferðarmunur*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%; 12,3%)	
<b>Engin veirusvörun†</b>	5%	6%
<b>Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48</b>	7%	13%
<b>Ástæður</b>		
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls‡	2%	10%
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum§	5%	3%
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti, en enn í rannsókninni	0	<1%
<b>HIV-1-RNA &lt;50 eintök/ml samkvæmt stýribreytum í upphafi</b>		
<b>Veirufjöldi í plasma í upphafi (eintök/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4+ í upphafi (frumur/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 til <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Kyn</b>		
Karlar	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Konur	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Kynþáttur</b>		
Hvítur	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrísk-amerískur/afrískur/ annar	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Aldur (ár)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi.  † Þ.m.t. einstaklingar sem hættu þátttöku fyrir viku 48 vegna skorts eða taps á verkun og einstaklingar sem voru með ≥50 eintök í viku 48.  ‡ Þ.m.t. einstaklingar sem hættu vegna aukaverkunar eða dauðsfalls á einhverjum tímapunkti frá degi 1 til loka viku 48 ef engar veirufræðilegar upplýsingar komu fram um meðferð á tímabilinu.  § M.a. ástæður eins og hætt við samþykki, skortur á eftirfylgni, flutningar, frávik frá rannsóknaráætlun.  Ath.: ABC/3TC = abacavír 600 mg, lamivúdín 300 mg í formi Kivexa/Epzicom fastrar skammtasamsetningar (FDC)  EFV/TDF/FTC = efavírenz 600 mg, tenofovír disoproxil 245 mg, emtricitabín 200 mg í formi Atripla FDC.</p>		

Í aðalgreiningunni í viku 48 var hlutfall sjúklinga með veirufræðilega bælingu betra hjá hópnum sem fékk dolutegravír + ABC/3TC en hjá EFV/TDF/FTC-hópnum, p=0,003, sami meðferðarmunur kom

fram hjá einstaklingum sem voru skilgreindir samkvæmt HIV-RNA-magni í upphafi (< eða > en 100.000 eintök/ml). Miðgildi tíma að veirubælingu var styttra fyrir ABC/3TC + DTG (28 samanborið við 84 daga,  $p < 0,0001$ ). Aðlöguð meðalbreyting á fjölda CD4+ T-frumna var 267 frumur samanborið við 208 frumur/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Bæði greiningar á tíma að veirubælingu og breytingum frá upphafsgildum voru skilgreindar fyrirfram og aðlagðar miðað við fjölbreytileika. Í viku 96 var svörunin annars vegar 80% og hins vegar 72%. Munurinn í endapunktinum var áfram tölfræðilega marktækur ( $p = 0,006$ ). Tölfræðilega meiri svörun við DTG + ABC/3TC skýrðist af herra brottfallshlutfalli vegna aukaverkana í EFV/TDF/FTC-hópnum, óháð lagskiptingu samkvæmt veirufjölda í upphafi. Heildarmeðferðarmunur í viku 96 átti við um sjúklinga með mikinn og lítinn veirufjölda í upphafi. Eftir 144 vikur í opna fasanum í SINGLE var veirufræðileg bæling viðvarandi, DTG + ABC/3TC hópurnir (71%) hafði yfirburði miðað við EFV/TDF/FTC hópinn (63%), meðferðarmunur var 8,3% (2,0; 14,6).

Í SPRING-2 fengu 822 sjúklingar meðferð með annaðhvort 50 mg af dolutegravír filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag eða 400 mg af raltegravíri tvisvar á dag, í báðum tilvikum með ákveðnum skammti af ABC/3TC ( um 40%) eða TDF/FTC (um 60%), gefið óblindað. Lýðfræðiupplýsingar og niðurstöður eru teknar saman í töflu 6. Dolutegravír var ekki síðra en raltegravír, þ. á m. hjá undirflokki sjúklinga sem fékk bakgrunnsmeðferð með abacavíri/lamivúdíni.

Tafla 6: Lýðfræðiupplýsingar og veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í SPRING-2

(örreiknirit)

	<b>DTG 50 mg einu sinni á dag + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400mg tvisvar á dag + 2 NRTI N=411</b>
<b>Lýðfræðiupplýsingar</b>		
Miðgildi aldurs (ár)	37	35
Konur	15%	14%
Ekki hvítir	16%	14%
Lifrabólga B og/eða C	13%	11%
CDC-flokkur C	2%	2%
ABC/3TC-bakgrunnsmeðferð	41%	40%
<b>Verkun í viku 48</b>		
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	88%	85%
Meðferðarmunur*	2,5% (95% CI: -2,2%; 7,1%)	
Engin veirusvörun†	5%	8%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	7%	7%
<b>Ástæður</b>		
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls‡	2%	1%
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum§	5%	6%
HIV-1-RNA <50 eintök/ml fyrir þá sem nota ABC/3TC	86%	87%
<b>Verkun í viku 96</b>		
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	81%	76%
Meðferðarmunur*	4,5% (95% CI: -1,1%; 10,0%)	
HIV-1-RNA <50 eintök/ml fyrir þá sem fengu ABC/3TC	74%	76%
* Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi. † Þ.m.t. einstaklingar sem hættu þátttöku fyrir viku 48 vegna skorts eða taps á verkun og einstaklingar sem voru með ≥50 eintök í viku 48. ‡ Þ.m.t. einstaklingar sem hættu vegna aukaverkunar eða dauðsfalls á einhverjum tímamarki frá degi 1 til loka viku 48 ef engar veirufræðilegar upplýsingar komu fram um meðferð á rannsóknartímabilinu. § Ástæður eins og frávik frá rannsóknaráætlun, skortur á eftirfylgni, hætt við samþykki. Ath.: DTG = dolutegravír, RAL = raltegravír.		

Í FLAMINGO fengu 485 sjúklingar meðferð með annaðhvort 50 mg af dolutegravír filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag eða 800 mg/100 mg af darúnavíri/rítónavíri (DRV/r), einu sinni á dag, í báðum tilvikum með ABC/3TC ( um 33%) eða TDF/FTC (um 67%). Allar meðferðir voru gefnar á opinn hátt. Helstu lýðfræðiupplýsingar og niðurstöður eru teknar saman í töflu 7.

Tafla 7: Lýðfræðiupplýsingar og 48 vikna veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í

FLAMINGO (örreiknirit)

	<b>DTG 50 mg einu sinni á dag + 2 NRTI N=242</b>	<b>DRV+RTV 800mg + 100mg einu sinni á dag +2 NRTI N=242</b>
<b>Lýðfræðiupplýsingar</b>		
Miðgildi aldurs(ár)	34	34
Konur	13%	17%
Ekki hvítir	28%	27%
Lifrabólga B og/eða C	11%	8%
CDC-flokkur C	4%	2%
ABC/3TC-bakgrunnsmeðferð	33%	33%

<b>Verkun í viku 48</b>		
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	90%	83%
Meðferðarmunur*	7,1% (95% CI: 0,9%; 13,2%)	
Engin veirusvörun†	6%	7%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	4%	10%
<u>Ástæður</u>		
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls‡	1%	4%
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum§	2%	5%
Vantar upplýsingar á þessum tímamarki, þó enn í rannsókninni	<1%	2%
HIV-1-RNA <50 eintök/ml fyrir þá sem nota ABC/3TC	90%	85%
Miðgildi tíma að veirubælingu**	28 dagar	85 dagar
<p>* Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi, p=0,025.            † Þ.m.t. einstaklingar sem hættu þátttöku fyrir viku 48 vegna skorts eða taps á verkun og einstaklingar sem voru með ≥50 eintök í viku 48.            ‡ Þ.m.t. einstaklingar sem hættu vegna aukaverkunar eða dauðsfalls á einhverjum tímamarki frá degi 1 til loka viku 48 ef engar veirufræðilegar upplýsingar komu fram um meðferð á tímabilinu.            § Ástæður eins og hætt við samþykki, skortur á eftirfylgni, frávik frá rannsóknaráætlun.            ** p&lt;0,001.            Aths.: DRV+RTV = darúnavír + rítónavír, DTG = dolutegravír.</p>		

Eftir 96 vikur var veirufræðileg bæling hjá dolutegravír hópnum (80%) meiri en hjá DRV/r hópnum (68%), (aðlagður meðferðarmunur [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]). Tíðni svörunar í viku 96 var 82% fyrir DTG+ABC/3TC og 75% fyrir DRV/r+ABC/3TC.

Í ARIA (ING117172), slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði, samhliða hópnum til að sýna fram á að verkun sé ekki lakari var 499 fullorðnum konum með HIV-1 sýkingu, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með retróveirulyfjum, slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort DTG/ABC/3TC FDC filmuhúðaðar töflur 50 mg/600 mg/300 mg eða atazanavír 300 mg ásamt rítónavíri 100 mg auk tenofovír disproxil / emtricitabín 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC) allt gefið einu sinni á sólarhring.

Tafla 8: Lýðfræðiupplýsingar og 48 vikna veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í ARIA (örreiknirit)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Lýðfræðiupplýsingar</b>		
Miðgildi aldurs (ár)	37	37



Konur	100 %	100 %
Ekki-hvítir	54 %	57 %
Lifrabólga B og/eða C	6 %	9 %
CDC flokkur C	4 %	4 %
<b>Verkun í viku 48</b>		
HIV-1 RNA <50 eintök/ml	82 %	71 %
Meðferðarmunur	10,5 (3,1% til 17,8%) [p=0,005].	
Veirufræðilegur brestur	6 %	14 %
<u>Ástæður</u>		
Upplýsingar á þessum tímapunkti ekki undir 50 eintök/ml þröskuldi	2 %	6 %
Hætt vegna skort á verkun	2 %	<1 %
Hætt af öðrum ástæðum meðan ekki undir þröskuldi	3 %	7 %
Engin veirufræðileg gögn	12 %	15 %
Hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	4 %	7 %
Hætt af öðrum ástæðum	6 %	6 %
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti en er enn í rannsókninni	2 %	2 %
HIV-1 - human immunodeficiency virus tegund 1 DTG/ABC/3TC FDC - abacavír/dolutegravír/lamivúdín samsetning fastir skammtar ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atazanavír + rítónavír + tenofovír disproxil/emtrícítabín samsetning fastir skammtar		

STRIIVING (201147) er 48-vikna slembuð, opin, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði til að sýna að verkun sé ekki lakari hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferðarrest og eru ekki með skráð ónæmi gegn einhverjum flokki. Veirubældum einstaklingum (HIV-1 RNA<50 eintök/ml) var slembiraðað (1:1) til að halda áfram á núverandi retróveirulyfjameðferð (2 NRTI annaðhvort PI, NNRTI eða INI) eða víxlað í ABC/DTG/3TC FDC filmuhúðaðar töflur einu sinni á sólarhring (snemmbúin víxlun). Samhliða sýking með lifrabólgu B var eitt aðal útilokunarskilyrðið. Sjúklingar voru aðallega hvítir (66%) eða svartir (28%) karlkyns (87%). Helstu fyrri smitleiðir voru samkynhneigð (73%) eða gagnkynhneigð (29%) snertismit. Hlutfallið með jákvætt HCV í sermi var 7%. Miðgildi tíma frá því retróveirulyfjameðferð hófst fyrst var u.þ.b. 4,5 ár.

Tafla 9: Niðurstöður eftir slembaða meðferð í STRIIVING (örreiknirit)

<b>Niðurstöður rannsókna (Plasma HIV-1 RNA &lt;50 eintök/ml) í viku 24 og viku 48 – Örgreining (útsett þýði sem á að meðhöndla)</b>				
	<b>ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Núverandi retróveirulyfja -meðferð N=278 n (%)</b>	<b>Snemmbúin víxlun ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Síðbúin víxlun ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)</b>
<b>Niðurstöður tímapunktur</b>	<b>Dagur 1 til viku 24</b>	<b>Dagur 1 til viku 24</b>	<b>Dagur 1 til viku 48</b>	<b>Vika 24 til viku 48</b>
<b>Veirufræðilegur árangur</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Veirufræðilegur brestur</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Ástæður</u>				
Upplýsingar á þessum tímapunkti ekki undir þröskuldi	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Engar veirufræðilegar upplýsingar</b>	14 %	10 %	17 %	7 %

Hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	4 %	0 %	4 %	2 %
Hætt af öðrum ástæðum	9 %	10 %	12 %	3 %
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti en er enn í rannsókninni	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavír/dolutegravír/lamivúdín samsetning fastir skammtar; HIV-1 = human immunodeficiency virus tegund 1				

Veirufræðileg bæling (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) í ABC/DTC/3TC FDC hópnum (85%) var tölfræðilega ekki lakari en núverandi retróveirulyfjaflokkarnir (88%) við viku 24. Aðlagður munur á hlutfalli og 95%CI [ABC/DTG/3TC á móti núverandi retróveirulyfjameðferð] var 3,4%; 95%CI [-9,1; 2,4]. Eftir 24 vikur víxluðu allir þátttakendur sem voru eftir í ABC/DTG/3TC FDC (síðbúin víxlun). Svipuð gildi á veirufræðilegri bælingu héldust í báðum hópnum, með snemmbúna og síðbúna víxlun við viku 48.

### Ónæmi vegna nýrra stökkbreytinga (*de novo*) hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð í SINGLE, SPRING-2 og FLAMINGO

Ónæmi vegna nýrra stökkbreytinga kom ekki fram gagnvart integrasaflokknum eða NRTI-flokknum hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegravíri + abacavíri/lamivúdíni, í rannsóknunum þremur sem nefndar voru.

Fyrir samanburðarlyfin greindist dæmigert ónæmi með TDF/FTC/EFV (SINGLE; sex með ónæmi tengt NNRTI og einn með meiriháttar NRTI-ónæmi) og með 2 NRTI-lyfjum + raltegravíri (SPRING-2; fjórir með meiriháttar NRTI-ónæmi og einn með raltegravírónæmi), á meðan ekkert ónæmi vegna nýrra stökkbreytinga greindist hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 2 NRTI-lyfjum + DRV/RTV (FLAMINGO).

### Börn

Í yfirstandandi 48 vikna, fjölsetra, opinni I./II. stigs rannsókn (IMPAACT P1093/ING112578) var lagt mat á lyfjahvarfabreytur, öryggi, þol og verkun dolutegravírs, í samsettum meðferðaráætlunum hjá HIV-1-smituðum ungbörnum, börnum og unglíngum frá 4 vikna aldri en yngri en 18 ára þar sem meirihlutinn hafði fengið meðferð áður.

Dolutegravír ásamt öðrum retróveirulyfjum var metið í yfirstandandi opinni, fjölsetra, klínískri rannsókn sem var gerð til að finna skammt, IMPAACT P1093 hjá HIV-1-smituðum einstaklingum 4 vikna til 18 ára sem höfðu ekki eða höfðu fengið meðferð áður, höfðu ekki fengið meðferð með integrasahemli. Þátttakendum var lagskipt eftir aldri; þátttakendur frá 12 ára aldri en yngri en 18 ára voru í hóp I og börn frá 6 ára aldri en yngri en 12 ára voru í hóp IIA. Í báðum hópnum náðu 67% (16/24) þátttakenda sem höfðu fengið ráðlagðan skammt (ákveðinn út frá þyngd og aldri) HIV-1 RNA innan við 50 eintökum/ml í viku 48 (örreiknirit).

Abacavír og lamivúdín, gefin einu sinni á dag ásamt þriðja retróveirulyfinu, var metið í slembaðri, fjölsetra rannsókn (ARROW) hjá HIV-1-smituðum einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður. Þátttakendum var slembiraðað og fengu skammt einu sinni á dag (n = 331) og þeir sem voru a.m.k. 25 kg fengu abacavír 600 mg og lamivúdín 300 mg, annaðhvort eitt sér eða í ákveðinni samsetningu. Í viku 96 höfðu 69% þeirra sem fengu abacavír og lamivúdín einu sinni á dag ásamt þriðja retróveirulyfinu HIV-1 RNA innan við 80 eintök/ml.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Sýnt hefur verið fram á að Triumeq filmuhúðuð tafla er jafngild, hvað aðgengi varðar, filmuhúðaðri töflu með dolutegravíri einu sér og samsettri töflu með stökum skömmtum af abacavíri/lamivúdíni (ABC/3TC) gefnum sitt í hvoru lagi. Sýnt var fram á þetta í stakskammtarannsókn á aðgengi með tvöfaldri víxlun (crossover), með Triumeq (fastandi) samanborið við 1 x 50 mg töflu af dolutegravíri

og 1 x 600 mg af abacavíri/300 mg af lamivúdíni (fastandi) hjá heilbrigðum einstaklingum (n=66).

Afstætt aðgengi abacavírs og lamivúdíns gefið sem dreifitafla er sambærilegt og fyrir filmuhúðaðar töflur. Afstætt aðgengi dolutegravírs gefið sem dreifitafla er u.þ.b. 1,7 falt hærra en fyrir filmuhúðaðar töflur. Þess vegna er ekki hægt að skipta Triumeq dreifitöflum út fyrir Triumeq filmuhúðaðar töflur (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörfum dolutegravírs, lamivúdíns og abacavírs er lýst hér á eftir.

### Frásög

Dolutegravír, abacavír og lamivúdín frásogast hratt eftir inntöku. Nýting dolutegravírs hefur ekki verið staðfest. Nýting eftir inntöku hjá fullorðnum er u.þ.b. 83% fyrir abacavír og 80-85% fyrir lamivúdín. Meðaltímalengd að hámarksblóðþéttni ( $t_{max}$ ) er u.þ.b. 2 til 3 klst. fyrir dolutegravír (eftir inntöku töflu), 1,5 klst. fyrir abacavír og 1,0 klst. fyrir lamivúdín.

Útsetning fyrir dolutegravíri var almennt svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-1-sýktum einstaklingum. Hjá HIV-1-sýktum fullorðnum einstaklingum, eftir töku dolutegravír 50 mg filmuhúðaðra taflna einu sinni á dag, eru lyfjahlvörfum (margfeldismeðaltöl [%CV]) samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum,  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g.klst./ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g/ml}$  og  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g/ml}$ . Eftir einn 600 mg skammt af abacavíri er meðalgildi (CV)  $C_{max}$  4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) og meðalgildi (CV)  $AUC_{\infty}$  er 11,95  $\mu\text{g.klst./ml}$  (21%). Eftir endurtekna skammta til inntöku, af 300 mg af lamivúdíni einu sinni á dag í sjö daga, er meðalgildi (CV)  $C_{max}$  við jafnvægi 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%) og meðalgildi (CV)  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g.klst./ml}$  (21%).

Áhrif fituríkrar máltíðar á Triumeq dreifitöflu voru metin með stökum skammti í tveggja hópa víxlrannsókn. Eftir gjöf Triumeq dreifitaflna með fituríkri máltíð lækkaði  $C_{max}$  í plasma fyrir dolutegravír (29%), abacavír (55%) og lamivúdín (36%). Fæða hafði engin áhrif á AUC fyrir öll 3 efnin. Þessar niðurstöður benda til að Triumeq dreifitöflur megi taka með eða án fæðu.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál dolutegravírs (eftir inntöku dreifu, Vd/F) er áætlað 12,5 l. Rannsóknir á abacavíri og lamivúdíni gefnum í æð sýndu að reiknað dreifingarrúmmál er að meðaltali 0,8 og 1,3 l/kg.

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* er próteinbinding dolutegravírs í plasma hjá mönnum veruleg (>99%). Próteinbinding dolutegravírs í plasma er óháð þéttni dolutegravírs. Hlutföll lyfjatengdrar geislavirkni í blóði og plasma til samans voru að meðaltali á milli 0,441 til 0,535, sem bendir til þess að tengsl geislavirkni við blóðfrumubætti séu í lágmarki. Hlutfall óbundins dolutegravírs í plasma hækkar við lága albúmínþéttni í sermi (<35 g/l) eins og kemur fram hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Rannsóknir á próteinbindingu í blóði *in vitro* sýna að abacavír binst aðeins lítillega eða miðlungsmikið (~49%) við plasmaprótein hjá mönnum við ráðlagða skammta. Lyfjahlvörf lamivúdíns eru línuleg á ráðlögðu skammtabili og próteinbinding *in vitro* er takmörkuð (< 36%).

Dolutegravír, abacavír og lamivúdín eru til staðar í heila- og mænuvökva.

Hjá 13 einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru í stöðugri meðferð með dolutegravíri og abacavíri/lamivúdíni, var þéttni dolutegravírs í heila- og mænuvökva að meðaltali 18 ng/ml (svipuð og þéttni óbundins lyfs í plasma og yfir  $IC_{50}$ ). Rannsóknir á abacavíri sýna að AUC-hlutfall heila- og mænuvökva á móti plasma er á bilinu 30 til 44%. Mæld gildi fyrir hámarksþéttni voru 9 sinnum hærra en  $IC_{50}$  fyrir abacavír, sem er 0,08  $\mu\text{g/ml}$  eða 0,26  $\mu\text{M}$  þegar abacavír er gefið í 600 mg skömmtum tvisvar á dag. Meðalhlutfall fyrir þéttni lamivúdíns í heila- og mænuvökva/sermi, 2-4 klst. eftir inntöku, var u.þ.b. 12%. Í hve miklum mæli lamivúdín kemst raunverulega inn í miðtaugakerfið og samband þessa við klíniska verkun er ekki þekkt.

Dolutegravír er til staðar í kynfærum kvenna og karla. AUC í legháls- leggangaþökva, leghálsvef og leggangaþef var 6-10% af samsvarandi plasmabéttni við jafnvægi. AUC í sæði var 7% og í endaparmsvef 17% af samsvarandi plasmabéttni við jafnvægi.

### Umbrot

Umbrot dolutegravírs fara aðallega fram fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti CYP3A (9,7% af heildarskammti sem gefinn var í massajafnvægisrannsókn hjá mönnum). Dolutegravír er aðalefnið sem finnst í blóðrás; brotthvarf óbreytts virks efnis um nýru er lítið (<1% af skammti). Fimmtíu og þrjú prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út óbreytt í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta er allt eða að hluta ófrásogað virkt efni eða útskilnaður á glúkúróníðsamtenginu með galli, sem getur umbrotnað frekar og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Þrjátíu og tvö prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út í þvagi, sem eterglúkúróníð dolutegravírs (18,9% af heildarskammti), N-alkýlsvipt umbrotsefni (3,6% af heildarskammti) og umbrotsefni myndað með oxun við benzýlkolefnið (3,0% af heildarskammti).

Abacavír umbrotnar aðallega í lifur. Um það bil 2% af gefnum skammti eru skilin út um nýru sem óbreytt lyf. Helstu efnaferli umbrota hjá mönnum eiga sér stað fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa og með glúkúróníðtengingu, til myndunar á 5'-karboxýlsýru og 5'-glúkúróníði sem svara til u.þ.b. 66% af gefnum skammti. Þessi umbrotsefni eru skilin út í þvagi.

Umbrot eiga ekki stóran þátt í brotthvarfi s. Úthreinsun fer aðallega fram með útskilnaði óbreytts lamivúdíns í þvagi. Litlar líkur eru á umbrotamilliverkunum við lamivúdín, vegna lítills umfangs umbrota í lifur (5-10%).

### Milliverkanir lyfja

*In vitro* sýndi dolutegravír engin eða lítil bein hindrandi áhrif ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) á cýtókróm P<sub>450</sub> ensímin (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eða UGT2B7, eða ferjurnar Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) eða MRP4. *In vitro* örvaði dolutegravír ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Samkvæmt þessum upplýsingum er ekki búist við að dolutegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða ferja (sjá kafla 4.5).

*In vitro* er dolutegravír ekki hvarfefni OATP 1B1, OATP 1B3 eða OCT 1 úr mönnum.

*In vitro* er abacavír hvorki hemill né virkir CYP ensíma (önnur en CYP1A1 og CYP3A4 [litlar líkur], sjá kafla 4.5) og sýndi enga eða væga hömlun á OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP og P-gp eða MATE2-K. Því er ekki gert ráð fyrir að abacavír hafi áhrif á plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma eða flutningspróteina.

Abacavír umbrotnar ekki að ráði fyrir tilstilli CYP ensíma. *In vitro* var abacavír ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 eða MRP4 því er ekki gert ráð fyrir að lyf sem hafa áhrif á þessi flutningsprótein skipti máli fyrir plasmabéttni abacavírs.

*In vitro* er lamivúdín hvorki hemill né virkir CYP ensíma (t.d. CYP3A4, CYP2C9 eða CYP2D6) og sýnir enga eða væga hömlun OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eða MATE2-K. Því er ekki gert ráð fyrir að lamivúdín hafi áhrif á plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma og flutningspróteina.

Lamivúdín umbrotnar ekki að ráði fyrir tilstilli CYP ensíma.

### Brotthvarf

Lokahelmingunartími dolutegravírs er ~14 klst. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) er u.þ.b. 1 l/klst. hjá HIV-sjúklingum samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Meðalhelmingunartími abacavírs er u.þ.b. 1,5 klst. Margfeldismeðaltal fyrir lokahelmingunartíma virka innanfrumhlytans, karbóvírþrífosfats, er 20,6 klst við jafnvægi. Eftir endurtekna abacavírskammta til inntöku, 300 mg tvisvar á dag, reyndist engin marktæk uppsöfnun á abacavíri. Brotthvarf abacavírs verður með umbrotum í lifur og útskilnaði umbrotsefna, aðallega í þvagi. Umbrotsefnin og óbreytt abacavír í þvagi svara til u.þ.b. 83% af gefnum abacavírskammti. Afgangurinn skilst út með hægðum.

Mældur helmingunartími brotthvarfs fyrir lamivúdín er 18 til 19 klst. Hjá sjúklingum sem fengu 300 mg af lamivúdín einu sinni á dag var lokahelmingunartími lamivúdínþrífosfats, innan frumna, 16 til 19 klst. Meðalúthreinsun lamivúdíns úr blóði er u.þ.b. 0,32 l/klst./kg. Aðallega er um nýrnaúthreinsun að ræða (> 70%) eftir lífræna katjónaflutningskerfinu. Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á brotthvarf lamivúdíns. Minnka þarf skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í slembaðri rannsókn með mismunandi skömmtum, hjá HIV-1-smituðum einstaklingum sem fengu meðferð með dolutegravíri einu sér (ING111521), kom fram hröð og skammtaháð veiruhamlandi virkni, þar sem meðalskerðing á HIV-1-RNA var 2,5 log<sub>10</sub> á degi 11 fyrir 50 mg skammt. Þessi veiruhamlandi svörun hélst í 3-4 daga eftir töku síðasta skammts hjá 50 mg hópnum.

### Lyfjahvörf í frumum

Margfeldismeðaltal lokahelmingunartíma karbóvírþrífosfats, við jafnvægi innan frumna, var 20,6 klst. samanborett við margfeldismeðaltal helmingunartíma abacavírs í plasma sem var 2,6 klst. Lokahelmingunartími lamivúdínþrífosfats innan frumna lengdist í 16-19 klst. sem gerir skömmtun ABC og 3TC einu sinni á dag mögulega.

### Sérstakir hópar

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar fyrir dolutegravír, abacavír og lamivúdín, hvert í sínu lagi.

Umbrot og brotthvarf dolutegravírs fara aðallega fram í lifur. Stakur 50 mg skammtur af dolutegravíri var gefinn 8 einstaklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur B) sem paraðir voru við 8 fullorðna heilbrigða einstaklinga til samanburðar. Þótt heildarþéttni dolutegravírs í plasma væri svipuð reyndist útsetning fyrir óbundnu dolutegravíri 1,5 til 2-falt meiri hjá einstaklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi samanborett við heilbrigða einstaklinga. Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrarstarfsemi á lyfjahvörf dolutegravírs hafa ekki verið rannsökuð.

Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Lyfjahvörf abacavírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig 5-6) eftir að hafa fengið stakan 600 mg skammt. Niðurstöður sýndu að meðaltali 1,89-falda [1,32;2,70] aukningu á AUC fyrir abacavír og 1,58-falda [1,22;2,04] lengingu á helmingunartíma abacavírs. Ekki er hægt að ráðleggja lækkaða skammta handa sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, vegna verulega breytilegrar útsetningar fyrir abacavíri.

Rannsóknir hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi sýna að lyfjahvörf lamivúdíns verða ekki fyrir marktækum áhrifum af skerðingu á lifrarstarfsemi.

Byggt á niðurstöðum fyrir abacavír er notkun Triumeq ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungs- eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar fyrir dolutegravír, abacavír og lamivúdín, hvert í sínu lagi.

Úthreinsun óbreytts virks efnis um nýru skiptir litlu máli fyrir brotthvarf dolutegravírs. Rannsókn á lyfjahvörfum dolutegravírs var gerð hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl <30 ml/mín.). Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum milli einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) og samsvarandi heilbrigðra einstaklinga. Dolutegravír hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í skilun en þó er ekki reiknað með breyttri útsetningu.

Abacavír umbrotar aðallega í lifur en u.þ.b. 2% af abacavíri útskiljast óbreytt í þvagi. Lyfjahvörf abacavírs hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi eru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Rannsóknir á lamivúdíni sýna að plasmabéttni (AUC) er aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, vegna minnkaðrar úthreinsunar.

Byggt á upplýsingum um lamivúdín er notkun Triumeq dreifitaflna ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

#### *Aldraðir*

Samkvæmt þýðisgreining á lyfjahvörfum dolutegravírs með notkun gagna frá HIV-1-smituðum fullorðnum hafði aldur engin áhrif af klínískri þýðingu á útsetningu fyrir dolutegravíri.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf dolutegravírs, abacavírs og lamivúdíns hjá einstaklingum >65 ára.

#### *Börn*

Lyfjahvörf dolutegravír filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna voru metin hjá HIV-1-smituðum ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum 4 vikna til yngri en 18 ára í tveimur yfirstandandi rannsóknum (IMPAACT P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Meðalgildi AUC<sub>0-24h</sub> og C<sub>24h</sub> fyrir dolutegravír hjá HIV-1-smituðum börnum sem voru a.m.k. 14 kg var sambærilegt og hjá fullorðnum eftir 50 mg einu sinni á dag eða 50 mg tvisvar á dag. Meðalgildi C<sub>max</sub> er hærra hjá börnum en aukningin er ekki talin skipta máli klínískt og öryggi var svipað hjá börnum og fullorðnum.

Upplýsingar eru fyrirliggjandi um lyfjahvörf abacavírs og lamivúdíns hjá börnum og unglingum sem fengu ráðlagða skammta af mixtúru og töflum. Lyfjahvarfabreytur eru sambærilegar og hjá fullorðnum. Við ráðlagða skammta hjá börnum og unglingum sem vega 14 kg en innan við 25 kg er áætluð útsetning (AUC<sub>0-24h</sub>) fyrir abacavíri og lamivúdíni í Triumeq dreifitöflum innan áætlaðrar útsetningar fyrir staka þætti samkvæmt lyfjahvarfalíkani og -hermi.

#### *Fjölbreytileiki tengdur umbrotsensímum*

Engar vísbendingar eru um að algengur fjölbreytileiki tengdur umbrotsensímum valdi breytingum á lyfjahvörfum dolutegravírs, sem hafa klíníska þýðingu. Í safngreiningu með lyfjaerfðafræðilegum sýnum, sem safnað var úr klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum, voru einstaklingar með arfgerðir UGT1A1 (n=7), sem tengjast slökum dolutegravírumbrotum, með 32% minni úthreinsun dolutegravírs og 46% hærra AUC, samanborið við einstaklinga með arfgerðir sem tengjast eðlilegum umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 (n=41).

#### *Kyn*

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr safni gagna um lyfjahvörf úr rannsóknum á stigum IIb og III hjá fullorðnum komu ekki fram nein áhrif tengd kyni á útsetningu fyrir dolutegravíri, abacavíri eða lamivúdíni er höfðu klíníska þýðingu.

#### *Kynþáttur*

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr safni gagna um lyfjahvörf, úr rannsóknum á stigum IIb og III hjá fullorðnum, komu ekki fram nein áhrif tengd kynþætti á útsetningu fyrir dolutegravíri er höfðu klíníska þýðingu. Lyfjahvörf dolutegravírs eftir stakan skammt til inntöku virðast svipuð hjá japönskum einstaklingum og þau sem komu fram hjá einstaklingum á Vesturlöndum (Bandaríkjunum).

Engar vísbendingar eru um að þörf sé að skammtaaðlögun fyrir dolutegravír, abacavír eða lamivúdín vegna áhrifa kynþáttar á lyfjahlörf.

#### *Samhliða sýking af lifrabólgu B eða C*

Þýðisgreining á lyfjahlörfum benti til að sýking af lifrabólguveiru C samhliða hefði engin áhrif af klínískri þýðingu á útsetningu fyrir dolutegravíri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B (sjá kafla 4.4).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Að undanskildu neikvæðu smákjarnaprófi *in vivo* í rottum, þar sem áhrif samsettrar meðferðar með abacavíri og lamivúdíni voru könnuð, liggja engar upplýsingar fyrir um samsetta meðferð með abacavíri og lamivúdíni hjá dýrum.

#### Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif

Dolutegravír hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í prófunum *in vitro* á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*.

Hvorki abacavír né lamivúdín ollu stökkbreytingum í bakteríuprófum en eins og aðrar núkleósíðahliðstæður hindruðu þau eftirmyndun DNA í spendýraprófum *in vitro*, svo sem í eitlaæxlaprófi á músum. Niðurstöður smákjarnaprófs *in vivo* í rottum, sem fengu abacavír og lamivúdín samhliða, voru neikvæðar.

Lamivúdín hefur ekki sýnt nein skaðleg erfðafræðileg áhrif í rannsóknum *in vivo*. Abacavír hefur væga tilhneigingu til að valda litningaskemmdum, bæði *in vitro* og *in vivo*, þegar það er prófað við háa þéttni.

Tilhneiging samsettrar meðferðar með abacavíri og lamivúdíni til krabbameinsvaldandi áhrifa hefur ekki verið prófuð. Dolutegravír hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í langtímarannsóknum á músum og rottum. Í langtímarannsóknum á músum og rottum sýndi lamivúdín til inntöku engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum abacavírs til inntöku hjá músum og rottum, var tíðni illkynja og góðkynja æxla aukin. Illkynja æxli fundust í forhúðarkirtlinum hjá karldýrum og snípskirtlinum hjá kvendýrum beggja tegunda, einnig í skjaldkirtli karlrotta og í lifur, þvagblöðru, eitlum og undirhúð hjá kvenrottum.

Meirihluti þessara æxla kom fram við hæstu abacavírskammtana, 330 mg/kg/dag hjá músum og 600 mg/kg/dag hjá rottum. Æxlin í forhúðarkirtlinum voru undantekning. Þau komu fram við 110 mg/kg hjá músum. Útsetning sem hafði engin áhrif á mýs samsvaraði þrefaldri og sjöfaldri útsetningu sem fæst við meðferð hjá mönnum. Á meðan klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt benda þessar upplýsingar til þess að hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum vegi minna en klínískur ávinningur.

#### Eiturhrif endurtekinna skammta

Áhrif daglegrar meðferðar í langan tíma með stórum skömmtum af dolutegravíri hafa verið metin í rannsóknum á eiturverkunum, eftir endurtekna skammta til inntöku hjá rottum (allt að 26 vikur) og hjá öpum (allt að 38 vikur). Helstu áhrif dolutegravírs voru óþol eða erting í meltingarvegi hjá rottum og öpum, við skammta sem gáfu altæka útsetningu sem var um 38-föld og 1,5-föld klínísk útsetning við 50 mg skammt hjá mönnum miðað við AUC. Þar sem óþol í meltingarvegi er talið stafa af staðbundinni gjöf virks efnis, eru mælikvarðarnir mg/kg eða mg/m<sup>2</sup> viðeigandi til að meta öryggismörk fyrir þessar eiturverkanir. Óþol í meltingarvegi kom fram hjá öpum við skammt sem jafngildir 30-földum skammti hjá mönnum í mg/kg (miðað við 50 kg mann) og 11-földum skammti hjá mönnum í mg/m<sup>2</sup>, miðað við 50 mg klínískan dagskammt.

Í eiturefnafræðilegum rannsóknum reyndist abacavír auka lifrarþyngd hjá rottum og öpum. Ekki er vitað hvaða klíníska þýðingu þetta hefur. Í klínískum rannsóknum hefur ekkert komið í ljós sem bendir

til að abacavír hafi eiturrhif á lifur. Þess utan hefur örvun abacavírs á eigið umbrot eða annarra lyfja sem umbrotna í lifur ekki greinst hjá mönnum.

Væg hrörnun í hjartavöðva greindist hjá músum og rottum sem fengið höfðu abacavír í tvö ár. Útsetningin samsvaraði 7- til 21-faldri áætlaðri heildarþéttni hjá mönnum. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna hefur ekki verið metin.

### Eiturverkanir á æxlun

Í rannsóknunum á eiturverkunum á æxlun kom fram að dolutegravír, lamivúdín og abacavír fara yfir fylgju.

Gjöf dolutegravírs til inntöku hjá rottum með fangi, í skömmtum allt að 1.000 mg/kg á dag frá degi 6 til 17 á meðgöngu, hafði ekki eiturverkanir á meðgöngu, eiturverkanir á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (50-föld útsetning við 50 mg skammta hjá mönnum þegar það var gefið samhliða abacavíri og lamivúdíni miðað við AUC).

Gjöf dolutegravírs til inntöku hjá kanínum með fangi, í skömmtum allt að 1000 mg/kg á dag, frá degi 6 til 18 á meðgöngu, hafði ekki eiturverkanir á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (0,74-föld útsetning við gjöf 50 mg skammta samhliða abacavíri og lamivúdíni, miðað við AUC). Eiturverkanir á móður (minni neysla fæðu, litlar/engar hægðir/þvag, skert þyngdaraukning) komu fram hjá kanínum við 1000 mg/kg (0,74-föld útsetning við 50 mg skammta tvisvar á dag hjá mönnum, miðað við AUC).

Lamivúdín olli ekki vansköpunum í dýratilraunum en merki eru um að það valdi aukningu í fósturvísadauða snemma á meðgöngu hjá kanínum, við tiltölulega lága þéttni í samanburði við þá sem næst hjá mönnum. Svipuð áhrif sáust ekki hjá rottum, jafnvel við mjög háa þéttni.

Abacavír hafði eiturrhif á fósturvísi og fóstur hjá rottum, en ekki kanínum. Niðurstöðurnar sýndu m.a. minnkaða fósturþyngd, fósturbjúg og aukinn breytileika/vansköpun í beinabyggingu, fósturdauða snemma á meðgöngu og andvana fæðingar. Ekki er hægt að draga neinar ályktanir varðandi hugsanleg vanskapandi áhrif af völdum abacavírs vegna þessara eituráhrifa á fósturvísi eða fóstur.

Frjósemirannsóknir á rottum leiddu í ljós að dolutegravír, abacavír og lamivúdín hafa engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Asesúlfam kalíum

Krospóvídón

Mannítól (E421)

Örkristallaður sellulósi

Póvídón

Kísilrunninn örkristallaður sellulósi (örkristallaður sellulósi og vatnsfrí kísilkvoða)

Natríumsterkjuglýkólat

Natríum sterýlfúmarat

Jarðarberjabragðefni

Súkralósi

#### Töfluhúð

Gult járnnoxíð (E172)

Makrógól

Pólývínýlalkóhól - að hluta vatnsrofið

Talkúm



Títantvíoxíð (E171)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið. Ekki gleypa þurrkefnið.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

Ógegnsæ, hvít HDPE glös lokuð með pólýprópýlen barnaöryggislæsingu, með pólýetýlen hitainnislagsi.

Hvert glas inniheldur 90 dreifitöflur og þurrkefni.

Mælubíkar úr plasti með striki á 5 ml bili á milli 15 ml og 40 ml, er meðfylgjandi.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Dreifitöflurnar á að leysa upp í drykkjarvatni. Töfluna á að leysa upp að fullu í 20 ml af drykkjarvatni fyrir inntöku, sem þarf að vera innan 30 mínútna (sjá kafla 4.2 og notkunarleiðbeiningar skref fyrir skref).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/940/003

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. september 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júní 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur:  
GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura, 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero  
Burgos, 09400  
Spánn

Eða

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR GLAS (AÐEINS STAKAR PAKKNINGAR)**

**1. HEITI LYFS**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur  
dolutegravír/abacavír/lamivúdín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af dolutegravíri (sem natríum), 600 mg af abacavíri (sem súlfat), 300 mg af lamivúdíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort, á því eru mikilvægar öryggisupplýsingar.

**VARNAÐARORÐ**

Ef einhver einkenni koma fram sem benda til ofnæmisviðbragða skal STRAX hafa samband við lækinn.

Þrýstið hér (með öryggiskortið á)



**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/940/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****MÍÐI Á GLAS****1. HEITI LYFS**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg töflur  
dolutegravír/abacavír/lamivúdín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af dolutegravíri (sem natríum), 600 mg af abacavíri (sem súlfat), 300 mg af lamivúdíni.

**3. HJÁLPAEFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR GLAS (AÐEINS FJÖLPAKKNING - MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur  
dolutegravír/abacavír/lamivúdín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af dolutegravíri (sem natríum), 600 mg af abacavíri (sem súlfat), 300 mg af lamivúdín.

**3. HJÁLPAFENI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 90 (3 pakkar með 30) filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ! Ef einhver einkenni koma fram sem benda til ofnæmisviðbragða skal STRAX hafa samband við lækinn.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/940/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MILLIASKJA (ÁN BLUE BOX - HLUTI FJÖLPAKKNINGAR)

#### 1. HEITI LYFS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur  
dolutegravír/abacavír/lamivúdín

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af dolutegravíri (sem natríum), 600 mg af abacavíri (sem súlfat), 300 mg af lamivúdíni.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur. Hluti fjölpakkingar, má ekki selja einan sér.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort, á því eru mikilvægar öryggisupplýsingar.

#### VARNAÐARORÐ

Ef einhver einkenni koma fram sem benda til ofnæmisviðbragða skal STRAX hafa samband við lækinn.

Þrýstið hér (með öryggiskortið á)

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/940/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Triumeq 50 mg:600 mg:300g

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**YTRI ASKJA 5 mg/60 mg/30 mg dreifitöflur**

### 1. HEITI LYFS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dreifitöflur  
dolutegravír/abacavír/lamivúdín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 5 mg af dolutegravíri (sem natríum), 60 mg af abacavíri (sem súlfat), 30 mg af lamivúdíni.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitafla  
90 dreifitöflur

Pakkningin inniheldur mælibikar.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort, á því eru mikilvægar öryggisupplýsingar.

#### VARNAÐARORÐ

Ef einhver einkenni koma fram sem benda til ofnæmisviðbragða skal STRAX hafa samband við lækinn.

Þrýstið hér (með öryggiskortið á)



**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið. Ekki gleypa þurrkefnið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/940/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

**MIDI Á GLAS 5 mg/60 mg/30 mg dreifitöflur**

### 1. HEITI LYFS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dreifitöflur  
dolutegravír/abacavír/lamivúdín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 5 mg af dolutegravíri (sem natríum), 60 mg af abacavíri (sem súlfat), 30 mg af lamivúdíni.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitafla  
90 dreifitöflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið glasið vel lokað.  
Ekki fjarlægja þurrkefnið.  
Ekki gleypa þurrkefnið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/940/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## ADVÖRUNARKORT SJÚKLINGS FYRIR TRIUMEQ TÖFLUR OG DREIFITÖFLUR

### FRAMHLIÐ

**MIKILVÆGT - ADVÖRUNARKORT SJÚKLINGS**  
**Triumeq (dolutegravír / abacavír / lamivúdín) töflur og dreifitöflur**  
**Hafðu þetta kort ávallt meðferðis**

Þar sem Triumeq inniheldur abacavír geta sumir sjúklingar sem taka Triumeq fengið ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi). Þessi viðbrögð **geta reynst lífshættuleg** ef meðferð með Triumeq er haldið áfram. **HAFÐU SAMSTUNDIS SAMBAND VIÐ LÆKNINN og fáðu ráðleggingar um hvort þú eigir að hætta að taka Triumeq ef:**

- 1) þú færð húðútbrot EÐA
- 2) fram koma eitt eða fleiri einkenni sem eiga við a.m.k. TVÖ liði hér á eftir
  - hiti
  - mæði, særindi í hálsi eða hósti
  - ógleði eða uppköst eða niðurgangur eða kviðverkir
  - mikil þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan

Ef þú hefur hætt að taka Triumeq vegna þessara viðbragða **MÁTTU ALDREI TAKA** Triumeq eða önnur lyf sem innihalda abacavír aftur, þar sem það gæti valdið lífshættulegu blóðþrýstingsfalli og dauða **innan fárra klukkustunda**.

(sjá bakhlið kortsins)

### BAKHLIÐ

Hafðu strax samband við lækinn ef þú telur að þú sért að fá ofnæmi fyrir Triumeq. Skrifaðu upplýsingar um lækinn hér fyrir neðan:

Læknir:..... Símanúmer:.....

**Ef ekki næst í lækinn þinn verður þú tafarlaust að leita annarrar læknishjálpar (t.d. á neyðarmóttöku á næsta sjúkrahúsi).**

Almennar upplýsingar um Triumeq má fá hjá:

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur dolutegravír/abacavír/lamivúdín

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Triumeq og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Triumeq
3. Hvernig nota á Triumeq
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Triumeq
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Triumeq og við hverju það er notað

Triumeq er lyf sem inniheldur þrjú virk efni notuð til meðferðar við HIV-sýkingu: abacavír, lamivúdín og dolutegravír. Abacavír og lamivúdín tilheyra flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar (NRTIs)* og dolutegravír tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *integrásahemlar (INIs)*.

Triumeq er notað við **HIV-sýkingu** hjá fullorðnum, unglíngum og börnum sem eru a.m.k. 25 kg að þyngd.

Áður en Triumeq er ávísað mun læknirinn láta framkvæma rannsókn til að kanna hvort þú sért með ákveðna tegund af geni sem kallast HLA-B\*5701. Ekki skal nota Triumeq hjá sjúklingum sem vitað er að hafa HLA-B\*5701 genið. Sjúklingar sem bera þetta gen eru í mikilli hættu á að fá alvarleg ofnæmisviðbrögð ef þeir nota Triumeq (sjá „Ofnæmisviðbrögð“ í kafla 4).

Triumeq læknar ekki HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það eykur einnig fjölda CD4-frumna í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvíttra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Triumeq á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Triumeq

##### Ekki má nota Triumeq

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir dolutegravíri, abacavíri (eða öðrum lyfjum sem innihalda abacavír) eða lamivúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

**Lesið vandlega allar upplýsingar um ofnæmi í kafla 4.**

- ef þú tekur lyf sem kallast **fampridin** (einnig þekkt sem dalfampridin; notað við MS-sjúkdómi).  
→ Láttu lækninn vita ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

## ÁRÍÐANDI — Ofnæmisviðbrögð

**Triumeq inniheldur abacavír og dolutegravír.** Bæði þessi virku efni geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þú mátt aldrei aftur taka abacavír eða lyf sem innihalda abacavír ef þú færð ofnæmisviðbrögð: það getur verið lífshættulegt.

### Lestu vandlega allar upplýsingar undir „Ofnæmisviðbrögð“ í rammanum í kafla 4.

Pakkningin fyrir Triumeq inniheldur **aðvörunarkort** til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmi. **Losaðu þetta kort og berðu á þér öllum stundum.**

### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Triumeq

Sumir sem taka Triumeq eða fá aðra samsetta meðferð við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú ert með miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur einhvern tímann verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talda lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólgu B skaltu ekki hætta að taka Triumeq nema að ráði læknisins, þar sem lifrabólgan getur komið fram aftur)
- ef þú ert með nýrnvandamál  
→**Ræddu við lækninn áður en þú notar Triumeq ef eitthvað af þessu á við um þig.** Þú gætir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

### Ofnæmisviðbrögð við abacavíri

Sjúklingar sem ekki eru með HLA-B\*5701 genið, geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð).

→**Lesið vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmisviðbrögð í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

### Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Ekki er hægt að útiloka möguleikann á að abacavír auki hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum.

→**Láttu lækninn vita** ef þú ert með vandamál tengd hjarta og æðum, ef þú reykir eða ert með annan sjúkdóm sem getur aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum, svo sem háþrýsting eða sykursýki. Ekki hætta að taka Triumeq nema læknirinn ráðleggi það.

### Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem nota lyf við HIV-sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta reynst alvarlegir. Þetta eru m.a.:

- einkenni sýkingar og bólgu
- liðverkir, stirðleiki og beinavandamál

Þú þarft að þekkja þau einkenni sem fylgjast þarf með meðan þú notar Triumeq.

→ **Lesið upplýsingar um „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

### **Börn**

Þetta lyf er ekki ætlað börnum sem vega innan við 25 kg vegna þess að ekki er hægt að aðlaga skammt hvers innihaldsefnis lyfsins að þyngd þeirra.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Triumeq**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki taka Triumeq með eftirtöldu lyfi:

- fampridini (einnig þekkt sem dalfampridin), notað við **MS-sjúkdómi**.

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig Triumeq verkar eða aukið líkur á aukaverkunum. Triumeq getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka.

**Láttu lækninn vita** ef þú notar lyf á *eftirfarandi lista*:

- metformín, við **sykursýki**

- **sýrubindandi lyf, gegn meltingartruflunum og brjóstsviða. Ekki taka sýrubindandi lyf í 6 klukkustundir áður en þú tekur Triumeq eða fyrr en a.m.k. 2 klukkustundum eftir að þú tekur það. (Sjá einnig kafla 3).**
- bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum. **Ef þú tekur Triumeq með mat** getur þú tekið bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Triumeq. **Ef þú tekur Triumeq ekki með mat skaltu ekki taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum í 6 klst. fyrir töku Triumeq eða í a.m.k. 2 klst. eftir töku þess (sjá einnig kafla 3).**
- emtricitabín, etravírín, efavírenz, nevirapín eða tipranavír/rítónavír, gegn **HIV-sýkingu**
- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem innihalda **sorbitól og önnur sykuralcohól** (t.d. xylítól, mannítól, lactítól eða maltítól) ef þau eru notuð að staðaldri
- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, til meðferðar við **HIV-sýkingu eða lifrabólgu B**
- cladribín, notað til meðferðar á **loðfrumuhvítblæði**
- rifampicín, gegn berklum og öðrum **bakteríusýkingum**
- trímétóprím/súlfametoxazól, sýklalyf gegn **bakteríusýkingum**
- fenýtóín og fenóbarbital, gegn **flogaveiki**
- oxkarbazepín og karbamazepín, gegn **flogaveiki og geðvarfasjúkdómi**
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), náttúruylf við **þunglyndi**
- **metadón**, notað í **stað heróíns**. Abacavír eykur hraðann á brotthvarfi metadóns úr líkamanum. Ef þú tekur metadón verður fylgst með því hvort þú fái fráhvarfseinkenni. Það gæti þurft að breyta metadónskammtinum hjá þér.
- **Riociguat** er notað til meðferðar á **háum blóðþrýstingi í æðum** (lungnaslagæðum) sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Læknirinn gæti þurft að minnka riociguat skammtinn, þar sem abacavír getur aukið gildi riociguats í blóði.

→ **Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita** ef þú notar eitthvert þessara lyfja. Læknirinn getur ákveðið að aðlaga skammtinn eða að þörf sé á viðbótareftirliti.

### Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Ræddu við lækninn** um áhættu og ávinning af notkun Triumeq.

Notkun Triumeq þegar þungun á sér stað eða á fyrstu 6 vikum meðgöngu getur aukið hættuna á fæðingargöllum sem kallast galli í taugapípu, svo sem klofinn hryggur (vansköpun á mænu).

Ef þú gætir orðið þunguð á meðan þú færð Triumeq:

→ **Ræddu við lækninn** um það hvort þörf sé á getnaðarvörn eins og smokk eða getnaðarvarnartöflum.

Láttu lækninn strax vita ef þú verður þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð. Læknirinn mun endurskoða meðferðina. Ekki hætta að nota Triumeq án þess að tala við lækninn þar sem það gæti skaðað þig eða ófætt barn þitt.

### Brjóstgjöf

**Ekki er mælt með** brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Lítið magn af innihaldsefnum Triumeq getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er**.

### Akstur og notkun véla

**Triumeq getur valdið sundli** og haft aðrar aukaverkanir sem geta skert árvekni.

→ **Ekki aka eða nota vélar** nema þú sért viss um að árvekni þín sé óskert.

### Triumeq inniheldur natríum



Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Triumeq

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- **Venjulegur skammtur er ein tafla einu sinni á dag**

Gleypið töfluna heila með svolitlum vökva. Triumeq má taka með eða án fæðu.

#### Notkun handa börnum og unglungum

Börn og unglungar sem eru a.m.k. 25 kg að þyngd geta tekið fullorðinsskammt, eina töflu einu sinni á dag.

Börn sem eru innan við 25 kg mega ekki fá Triumeq filmuhúðaðar töflur vegna þess að ekki er hægt að aðlaga skammt hvers innihaldsefnis lyfsins að þyngd barnsins. Lækurinn ætti að ávísa Triumeq dreifitöflum eða hverju innihaldsefni fyrir sig handa barninu.

Triumeq er fáanlegt sem filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur. Filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur eru ekki eins. Þess vegna á ekki að skipta á milli filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna án þess að ræða fyrst við lækinn.

**Ekki taka sýrubindandi lyf í 6 klukkustundir fyrir töku Triumeq eða fyrr en a.m.k. 2 klukkustundum eftir töku þess.** Önnur sýrulækkandi lyf svo sem ranitidín og ómeprazol má taka á sama tíma og Triumeq.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum varðandi notkun sýrubindandi lyfja samhliða Triumeq.

**Ef þú tekur Triumeq með mat getur þú tekið bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Triumeq. Ef þú tekur Triumeq ekki með mat skaltu ekki taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum í 6 klst. fyrir töku Triumeq eða í a.m.k. 2 klst. eftir töku þess.**

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum varðandi notkun bætiefna eða fjölvítamína sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum samhliða Triumeq.

**Ef tekinn er stærri skammtur af Triumeq en mælt er fyrir um**

**Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi** ef teknar eru of margar töflur af Triumeq. Sýnið þeim umbúðirnar utan af Triumeq ef unnt er.

#### Ef gleymist að taka Triumeq

Ef gleymist að taka skammt skal taka hann um leið og það uppgötvast, nema ef innan við 4 klst. eru þar til taka skal næsta skammt. Þá skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka þann næsta á venjulegum tíma. Haldið síðan meðferðinni áfram eins og áður.

→ **Ekki á að tvöfalda skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### Ef þú hefur hætt að nota Triumeq

Ef þú hefur hætt að nota Triumeq af einhverri ástæðu — sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

**Ræddu við lækinn áður en þú byrjar aftur að nota það.** Lækurinn mun athuga hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef lækurinn telur að svo kunnir að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Triumeq eða nein önnur lyf sem innihalda abacavír eða dolutegravír.** Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Ef lækurinn telur að þér sé óhætt að taka Triumeq aftur, verður hugsanlega farið fram á að þú takir fyrstu skammtana þar sem læknishjálpi er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Triumeq eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að ræða við lækinn um allar breytingar á heilsu þinni.**

Abacavír getur valdið ofnæmi (alvarlegum ofnæmisviðbrögðum), sérstaklega hjá fólki sem ber ákveðna tegund gens sem kallast HLA-B\*5701. Sjúklingar sem ekki eru með HLA-B\*5701 genið, geta einnig fengið **ofnæmi**, sem lýst er í þessum fylgiseðli undir fyrirsögninni „Ofnæmisviðbrögð“. **Mjög mikilvægt er að þú lesir og skiljir upplýsingarnar um þessi alvarlegu viðbrögð.**

**Eins og aukaverkanirnar við Triumeq sem taldar eru upp hér á eftir** geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar í þessum kafla undir fyrirsögninni „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“.

#### Ofnæmisviðbrögð

Triumeq inniheldur abacavír og dolutegravír. Bæði þessi virku efni geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Þessi ofnæmisviðbrögð hafa oftar komið fram hjá einstaklingum sem taka lyf sem innihalda abacavír.

#### Hverjir fá þessi viðbrögð?

Allir sem taka Triumeq geta fengið ofnæmisviðbrögð, sem geta verið lífshættuleg ef haldið er áfram að taka Triumeq.

Líklegra er að þú fái þessi viðbrögð ef þú ert með gen sem kallast HLA-B\*5701 (en þú gætir fengið viðbrögð jafnvel þótt þú hafir ekki þetta gen). Það ætti að vera búið að kanna hvort þú hafir þetta gen áður en þér er ávísað Triumeq. Ef þú veist að þú hefur þetta gen skaltu segja læknum frá því.

#### Hver eru einkennin?

Algengustu einkennin eru:

**hiti** og **húðútbrot**.

Önnur algeng einkenni eru:

**ógleði**, uppköst, niðurgangur, verkur í kvið (maga), mikil þreyta.

Meðal annarra einkenna eru:

verkir í liðum eða vöðvum, þroti í hálsi, mæði, særindi í hálsi, hósti, stöku sinnum höfuðverkur, bólga í auga (tárubólga), sár í munn, lágur blóðþrýstingur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum.

#### Hvenær koma þessi einkenni fram?

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Triumeq stendur en þau eru líklegri á fyrstu 6 vikum meðferðar.

#### Hafðu strax samband við lækinn:

**1 ef þú færð húðútbrot, EDA**

**2 ef fram koma einkenni sem eiga við að minnsta kosti tvo liði hér á eftir:**

- **hiti**

- **mæði, særindi í hálsi eða hósti**
- **ógleði eða uppköst, niðurgangur eða kviðverkir**
- **mikil þreyta eða verkir og sársauki eða almenn vanlíðan.**

**Læknirinn kann að ráðleggja þér að hætta að taka Triumeq.**

**Ef þú hefur hætt að taka Triumeq**

Ef þú hefur hætt að taka Triumeq vegna ofnæmisviðbragða **MÁTTU ALDREI AFTUR TAKA Triumeq eða önnur lyf sem innihalda abacavír**. Ef þú gerir það getur blóðþrýstingurinn fallið hættulega mikið innan fárra klst. sem getur valdið dauða. Þú skalt heldur aldrei taka aftur lyf sem innihalda dolutegravír.

Ef þú hefur af einhverjum ástæðum hætt að taka Triumeq — sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

**Ræddu við lækinn áður en þú byrjar aftur.** Læknirinn mun athuga hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo kunni að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Triumeq eða nein önnur lyf sem innihalda abacavír**. Þér gæti einnig verið sagt að taka aldrei aftur nein lyf sem innihalda dolutegravír. Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Stöku sinnum hafa viðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu að taka abacavír aftur en höfðu aðeins eitt einkennanna á aðvörunarkortinu áður en þeir hættu að taka það.

Örsjaldan hafa viðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu að taka abacavír aftur en höfðu engin einkenni áður en þeir hættu að taka það.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að taka Triumeq aftur verður hugsanlega farið fram á að þú takir fyrstu skammtana þar sem læknishjálpi er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

Ef þú ert með ofnæmi fyrir Triumeq skaltu skila öllum ónotuðum Triumeq töflum til öruggrar förgunar. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Pakkningin fyrir Triumeq inniheldur **aðvörunarkort**, til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmisviðbrögð. **Losaðu þetta kort og berðu á þér öllum stundum.**

**Mjög algengar aukaverkanir**

Geta komið fyrir hjá **meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum:**

- höfuðverkur
- niðurgangur
- ógleði
- svefnvandamál
- þróttleysi

**Algengar aukaverkanir**

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:**

- ofnæmisviðbrögð (*sjá „Ofnæmisviðbrögð“ fyrr í þessum kafla*)
- lystarleysi
- útbrot
- kláði
- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- óþægindi í maga (kvið)
- þyngdaraukning
- meltingartruflanir
- vindgangur

- sundl
- óeðlilegir draumar
- martraðir
- þunglyndi (að finna fyrir miklum leiða og tilgangsleysi)
- kvíði
- þreyta
- svefnhöfgi
- hiti
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- hárlos
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- máttleysi
- almenn vanlíðan

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- aukið magn lifrarensíma

### Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum**:

- lifrabólga
- sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða)
- felmturskast

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*)
- fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*) eða fá hvít blóðkorn (*hlutleysiskyrningafæð*)
- hækkun blóðsykurs
- hækkun þríglýseríða (fitute Gund) í blóði

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum**:

- brisbólga
- niðurbrot vöðva
- lifrabilun (einkenni geta m.a. verið gulnun húðar og augnhvítu eða óvenjulega dökkt þvag)
- sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða).

→ **Láttu lækinn strax vita** ef þú finnur fyrir geðrænum vandamálum (sjá einnig önnur geðræn vandamál hér ofar).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- hækkun bilírúbíns (próf á lifrarstarfsemi)
- hækkun á ensími sem nefnist *amylasi*.

### Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum**:

- dofi, náladofi
- máttleysistilfinning í útlimum
- húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líta út eins og lítil skotmörk (dökkir blettir í miðju, umluktir ljósara svæði með dökkan hring umhverfis brúnina) (*regnbogarodasótt*)

- útbreidd útbrot með blöðrum og húðflögnun, einkum í kringum munninn, nefið, augu og kynfæri (*Stevens–Johnson-heilkenni*) og alvarlegra form sem veldur flögnun húðar á yfir 30% af yfirborði líkamans (*eitrunardreplos húðþekju*)
- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði).

Aukaverkanir sem örsjaldan geta komið fram í blóðprófum eru:

- misbrestur í framleiðslu beinmergsins á nýjum rauðum blóðkornum.

Ef þú færð aukaverkanir

→ **Láttu lækninn vita.** Þetta á einnig við um aukaverkanir sem ekki koma fram í þessum fylgiseðli.

### Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð eins og Triumeq getur valdið öðrum kvillum meðan á meðferð við HIV stendur.

#### Einkenni sýkingar og bólgu

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu eða alnæmi hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Slíkar sýkingar gætu hafa verið „duldar“ og því ekki greindar af veika ónæmiskerfinu fyrr en meðferð var hafin. Eftir að meðferð er hafin styrkist ónæmiskerfið og getur það þá farið að ráðast gegn sýkingunum, sem getur valdið einkennum sýkingar eða bólgu. Einkenni eru yfirleitt **hiti**, ásamt einhverjum af eftirfarandi atriðum:

- höfuðverkur
- magaverkur
- öndunarerfiðleikar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ónæmiskerfið styrkist getur það einnig farið að ráðast gegn heilbrigðum líkamsvef (*sjálfsöfnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsöfnæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyfið við HIV-sýkingunni. Einkenni geta verið m.a.:

- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (mikið eirðarleysi og hreyfiþörf)
- máttleysi sem byrjar að koma fram í höndum og fótum og berst að búknum.

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar og bólgu eða ef eitthvert ofangreindra einkenna kemur fram:

→ **Láttu lækninn strax vita.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án samráðs við lækninn.

#### Liðverkir, stirðleiki og beinvandamál

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklega er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir.

#### Meðal einkenna beindreps eru:

- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

→ **Láttu lækninn vita.**

#### Áhrif á líkamsþyngd, blóðfitu og glúkósa

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífstíl og stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun mæla þessar breytingar.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Triumeq

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Triumeq inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru dolutegravír, abacavír og lamivúdín. Hver tafla inniheldur dolutegravír natríum sem jafngildir 50 mg af dolutegravíri, 600 mg af abacavíri (sem súlfat) og 300 mg af lamivúdíni.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), örkrystallaður sellulósi, póvídón (K29/32), natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat, pólý(vínýl)alkóhól - að hluta vatnsrofið, titandíoxíð, makrógól/PEG, talkúm, svart járnóxíð og rautt járnóxíð).
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### Lýsing á útliti Triumeq og pakkningastærðir

Triumeq filmhúðaðar töflur eru fjólubláar, tvíkúptar, sporöskjulaga töflur með ígreyptri áletrun „572 Tri“ á annarri hliðinni.

Filmhúðuðu töflurnar fást í glösum sem innihalda 30 töflur.

Glasið inniheldur þurrkefni til að minnka raka. Eftir að glasið er opnað skal geyma þurrkefnið í því, ekki fjarlægja þurrkefnið.

Fjölpakkningar sem innihalda 90 filmhúðaðar töflur (3 pakkningar með 30 filmhúðuðum töflum) fást einnig.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir fást hér á landi.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

EÐA

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

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: + 40800672524

**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**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dreifitöflur dolutegravír/abacavír/lamivúdín

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað handa barni í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og hjá barninu sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Triumeq og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Triumeq
3. Hvernig gefa á Triumeq
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Triumeq
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar skref fyrir skref

### 1. Upplýsingar um Triumeq og við hverju það er notað

Triumeq er lyf sem inniheldur þrjú virk efni notuð til meðferðar við HIV-sýkingu: abacavír, lamivúdín og dolutegravír. Abacavír og lamivúdín tilheyra flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar (NRTIs)* og dolutegravír tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *integrásahemlar (INIs)*.

Triumeq er notað við **HIV-sýkingu** hjá börnum sem vega a.m.k. 14 kg en innan við 25 kg.

Áður en barnið fær Triumeq lætur læknirinn gera rannsókn til að kanna hvort barnið sé með ákveðna tegund af geni sem kallast HLA-B\*5701. Ekki skal nota Triumeq hjá sjúklingum sem vitað er að hafa HLA-B\*5701 genið. Sjúklingar sem bera þetta gen eru í mikilli hættu á að fá alvarleg ofnæmisviðbrögð ef þeir nota Triumeq (sjá „Ofnæmisviðbrögð“ í kafla 4).

Triumeq læknar ekki HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það eykur einnig fjölda CD4-frumna í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Triumeq á sama hátt. Læknirinn fylgist með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá barninu.

### 2. Áður en byrjað er að nota Triumeq

#### Ekki má nota Triumeq

- ef barnið er með **ofnæmi** fyrir dolutegravíri, abacavíri (eða öðrum lyfjum sem innihalda abacavír) eða lamivúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

**Lesið vandlega allar upplýsingar um ofnæmi í kafla 4.**

- ef barnið tekur lyf sem kallast **fampridín** (einnig þekkt sem dalfampridín; notað við MS-sjúkdómi).

→ Láttu lækninn vita ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við hjá barninu.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

### ÁRÍÐANDI — Ofnæmisviðbrögð

**Triumeq inniheldur abacavír og dolutegravír.** Bæði þessi virku efni geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Barnið má aldrei aftur fá abacavír eða lyf sem innihalda abacavír ef það fær ofnæmisviðbrögð, það getur verið lífshættulegt.

**Lestu vandlega allar upplýsingar undir „Ofnæmisviðbrögð“ í rammanum í kafla 4.**

Pakningin fyrir Triumeq inniheldur **aðvörunarkort** til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmi. **Losaðu þetta kort og berðu á þér öllum stundum.**

### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Triumeq

Sumir sem taka Triumeq eða fá aðra samsetta meðferð við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef barnið er með miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef barnið hefur einhvern tímann verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talda lifrabólgu B eða C (ef barnið er með lifrabólgu B á það ekki að hætta að fá Triumeq nema að ráði læknisins, þar sem lifrabólgan getur komið fram aftur)
- ef barnið er með nýrnvandamál  
→ **Ræddu við lækninn áður en barnið fær Triumeq ef eitthvað af þessu á við.** Það gæti þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan lyfið er tekið. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

### Ofnæmisviðbrögð við abacavíri

Sjúklingar sem ekki eru með HLA-B\*5701 genið, geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð).

→ **Lesið vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmisviðbrögð í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

### Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Ekki er hægt að útiloka möguleika á að abacavír geti aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum.

→ **Láttu lækninn vita** ef barnið er með vandamál tengd hjarta og æðum, ef það reykir eða er með annan sjúkdóm sem getur aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, svo sem háþrýsting eða sykursýki. Ekki hætta að gefa Triumeq nema læknirinn ráðleggi það.

### Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem nota lyf við HIV-sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta reynst alvarlegir. Þetta eru m.a.:

- einkenni sýkingar og bólgu
- liðverkir, stíðleiki og beinavandamál

Þú þarft að þekkja þau einkenni sem fylgjast þarf með þegar þú gefur barninu Triumeq.

→ **Lesið upplýsingar um „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

### **Börn**

Þetta lyf er ekki ætlað börnum sem vega innan við 14 kg vegna þess að ekki er hægt að aðlaga skammt hvers innihaldsefnis lyfsins að þyngd þeirra.

Barnið verður að fara í **áformaðar heimsóknir hjá lækninum** (sjá kafla 3, „Hvernig gefa á Triumeq“ fyrir frekari upplýsingar).

### **Notkun annarra lyfja samhliða Triumeq**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig Triumeq verkar eða aukið líkur á aukaverkunum. Triumeq getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka.

**Láttu lækninn vita** ef barnið notar eftirtalin lyf:

- metformín, við **sykursýki**
- **sýrubindandi lyf, gegn meltingartruflunum og brjóstsviða. Ekki á að taka sýrubindandi lyf í 6 klst. áður en Triumeq er tekið eða fyrr en a.m.k. 2 klst. eftir að þú tekur það. (Sjá einnig kafla 3)**
- bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum. **Ef Triumeq er tekið með mat** má taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Triumeq. **Ef Triumeq er ekki tekið með mat á ekki að taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum í 6 klst. fyrir töku Triumeq eða í a.m.k. 2 klst. eftir töku þess (sjá einnig kafla 3)**
- emtricitabín, etravírín, efavírenz, nevirapín eða tipranavír/rítónavír, gegn **HIV-sýkingu**
- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem innihalda **sorbitól og önnur sykuralkóhól** (t.d. xylítól, mannítól, lactítól eða maltítól) ef þau eru notuð að staðaldri
- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, til meðferðar við **HIV-sýkingu eða lifrabólgu B**
- cladribín, notað til meðferðar á **loðfrumuhvítblæði**
- rífampicín, gegn berklum og öðrum **bakteríusýkingum**
- trímétóprím/súlfametoxazól, sýklalyf gegn **bakteríusýkingum**
- fenýtóín og fenóbarbital, gegn **flogaveiki**
- oxkarbazepín og karbamazepín, gegn **flogaveiki og geðhvarfasjúkdómi**
- **jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)**, náttúrulyf við **þunglyndi**
- **metadón**, notað **í stað heróíns**. Abacavír eykur hraðann á brotthvarfi metadóns úr líkamanum. Ef metadón er notað er fylgst með fráhrarfseinkennum. Það gæti þurft að breyta metadónskammtinum.

→ **Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita** ef barnið notar eitthvert þessara lyfja. Læknirinn getur ákveðið að aðlaga skammtinn eða að þörf sé á viðbótareftirliti.

### Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Ræddu við lækninn** um áhættu og ávinning af notkun Triumeq.

Notkun Triumeq þegar þungun á sér stað eða á fyrstu 6 vikum meðgöngu getur aukið hættuna á fæðingargöllum sem kallast galli í taugapípu, svo sem klofinn hryggur (vansköpun á mænu).

Sjúklingar sem gætu orðið þungaðir meðan á notkun Triumeq stendur:

→ **Ræddu við lækninn** um það hvort þörf sé á getnaðarvörn eins og smokk eða getnaðarvarnartöflum.

Láttu lækninn strax vita ef þú verður þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð. Læknirinn mun endurskoða meðferðina. Ekki hætta að nota Triumeq án þess að tala við lækninn þar sem það gæti skaðað þig eða ófætt barn þitt.

### Brjóstgjöf

**Ekki er mælt með** brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Lítið magn af innihaldsefnum Triumeq getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ihugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er**.

### Akstur og notkun véla

**Triumeq getur valdið sundli** og haft aðrar aukaverkanir sem geta skert árvekni.

→ **Ekki aka eða nota vélar** nema þú sért viss um að árvekni þín sé óskert.

### **Triumeq inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri dreifitöflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig gefa á Triumeq**

Gefið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækurinn ákveður réttan skammt af Triumeq fyrir barnið, sem fer eftir þyngd þess.

Ef barnið er innan við 14 kg, þá hentar Triumeq ekki vegna þess að ekki er þekkt hvort Triumeq sé öruggt og áhrifaríkt. Þá ætti lækurinn að ávísa innihaldsefnum lyfsins sérstaklega handa barninu.

Triumeq má taka **með mat eða án**.

Dreifitöflurnar á að leysa upp í drykkjarvatni. Töflurnar eiga að vera alveg uppleystar áður en lausninni er kyngt. Töflurnar má hvorki tyggja, skera né mylja.

Þegar barnið þyngist þarf að **breyta skammtinum**.

→ Þess vegna er mikilvægt að barnið komi í **áformaðar heimsóknir hjá læknum**.

Triumeq er fáanlegt sem filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur. Filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur eru ekki eins. Þess vegna á ekki að skipta á milli filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna án þess að ræða við læknum.

**Ekki gefa sýrubindandi lyf** í 6 klst. fyrir töku Triumeq eða fyrr en a.m.k. 2 klst.

eftir töku þess. Önnur sýrubindandi lyf svo sem ranitidín og ómeprazol má taka á sama tíma og Triumeq.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum varðandi notkun sýrubindandi lyfja samhliða Triumeq.

**Ef þú gefur Triumeq með mat getur þú gefið bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum** á sama tíma og Triumeq. **Ef þú gefur Triumeq ekki með mat** skaltu ekki gefa bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum í 6 klst. fyrir töku Triumeq eða í a.m.k. 2 klst. eftir töku þess.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum varðandi notkun bætiefna eða fjölvítamína sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum samhliða Triumeq.

**Ef gefinn er stærri skammtur af Triumeq en mælt er fyrir um**

**Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi** ef gefnar eru of margar dreifitöflur af Triumeq. Sýnið þeim umbúðirnar utan af Triumeq ef unnt er.

**Ef gleymist að gefa Triumeq**

Ef gleymist að gefa skammt á að gefa hann um leið og það uppgötvast, nema ef innan við 4 klst. eru þar til gefa skal næsta skammt. Þá skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka þann næsta á venjulegum tíma. Haldið síðan meðferðinni áfram eins og áður.

→ **Ekki á að tvöfalda skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

**Ef þú hefur hætt að gefa Triumeq**

Ef þú hefur hætt að gefa barninu Triumeq af einhverri ástæðu — sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

**Ræddu við læknum áður en þú byrjar aftur að gefa það.** Lækurinn athugar hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef lækurinn telur að svo sé **verður þér sagt að gefa aldrei aftur Triumeq eða önnur lyf sem innihalda abacavír eða dolutegravír**. Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að gefa Triumeq aftur, verður hugsanlega farið fram á að þú gefir fyrstu skammtana þar sem læknishjálpi er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar barnið er í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Triumeq eða annarra lyfja sem það tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að ræða við lækninn um allar breytingar á heilsu barnsins.**

Abacavír getur valdið ofnæmi (alvarlegum ofnæmisviðbrögðum), sérstaklega hjá fólki sem ber ákveðna tegund gens sem kallast HLA-B\*5701. Sjúklingar sem ekki eru með HLA-B\*5701 genið, geta einnig fengið **ofnæmi**, sem lýst er í þessum fylgiseðli undir fyrirsögninni „Ofnæmisviðbrögð“. **Mjög mikilvægt er að þú lesir og skiljir upplýsingarnar um þessi alvarlegu viðbrögð.**

**Eins og aukaverkanirnar við Triumeq sem taldar eru upp hér á eftir** geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar í þessum kafla undir fyrirsögninni „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“.

#### Ofnæmisviðbrögð

Triumeq inniheldur abacavír og dolutegravír. Bæði þessi virku efni geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Þessi ofnæmisviðbrögð hafa oftast komið fram hjá þeim sem taka lyf sem innihalda abacavír.

#### Hverjir fá þessi viðbrögð?

Allir sem taka Triumeq geta fengið ofnæmisviðbrögð, sem geta verið lífshættuleg ef haldið er áfram að taka Triumeq.

Líklegra er að barnið fái þessi viðbrögð ef það er með gen sem kallast HLA-B\*5701 (en barnið gæti fengið viðbrögð jafnvel þótt það sé ekki með þetta gen). Það ætti að vera búið að kanna hvort barnið hafi þetta gen áður en Triumeq er ávísað. Ef þú veist að barnið er með þetta gen skaltu segja lækninum frá því.

#### Hver eru einkennin?

Algengustu einkennin eru:

**hiti og húðútbrot.**

Önnur algeng einkenni eru:

**ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur, mikil þreyta.**

Meðal annarra einkenna eru:

verkir í liðum eða vöðvum, þroti í hálsi, mæði, særindi í hálsi, hósti, stöku sinnum höfuðverkur, bólga í auga (tárubólga), sár í munn, lágur blóðþrýstingur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum.

#### Hvenær koma þessi einkenni fram?

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Triumeq stendur en þau eru líklegri á fyrstu 6 vikum meðferðar.

#### Hafðu strax samband við lækninn:

- 1 ef barnið fær húðútbrot, EDA
- 2 ef fram koma einkenni sem eiga við að minnsta kosti tvo liði hér á eftir:
  - hiti
  - mæði, særindi í hálsi eða hósti
  - ógleði eða uppköst, niðurgangur eða kviðverkir
  - mikil þreyta eða verkir og sársauki eða almenn vanlíðan.

Læknirinn getur ráðlagt þér að hætta gjöf Triumeq.

### Ef þú hefur hætt að gefa Triumeq

Ef þú hefur hætt að gefa barninu Triumeq vegna ofnæmisviðbragða máttu **ALDREI AFTUR gefa barninu Triumeq eða önnur lyf sem innihalda abacavír**. Ef þú gerir það getur blóðþrýstingurinn fallið hættulega mikið innan fárra klukkustunda sem getur valdið dauða. Þú skalt heldur aldrei aftur gefa barninu lyf sem innihalda dolutegravír.

Ef þú hefur af einhverjum ástæðum hætt að gefa barninu Triumeq — sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

**Ræddu við lækinn áður en þú byrjar aftur.** Læknirinn athugar hvort einkenni barnsins hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo sé **verður þér sagt að gefa aldrei aftur Triumeq eða önnur lyf sem innihalda abacavír**. Þér gæti einnig verið sagt að gefa barninu aldrei aftur lyf sem innihalda dolutegravír. Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Stöku sinnum hafa viðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu að taka abacavír aftur en höfðu aðeins eitt einkennanna á aðvörunarkortinu áður en þeir hættu að taka það.

Örsjaldan hafa viðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu að taka abacavír aftur en höfðu engin einkenni áður en þeir hættu að taka það.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að gefa Triumeq aftur verður hugsanlega farið fram á að þú gefir fyrstu skammtana þar sem læknishjálpi er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

Ef barnið er með ofnæmi fyrir Triumeq skaltu skila öllum ónotuðum Triumeq töflum til öruggrar förgunar. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Pakningin fyrir Triumeq inniheldur **aðvörunarkort**, til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmisviðbrögð. **Losaðu kortið og berðu á þér öllum stundum.**

### Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum**:

- höfuðverkur
- niðurgangur
- ógleði
- svefnvandamál
- þróttleysi

### Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**:

- ofnæmisviðbrögð (*sjá „Ofnæmisviðbrögð“ fyrir í þessum kafla*)
- lystarleysi
- útbrot
- kláði
- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- óþægindi í maga (kvið)

- þyngdaraukning
- meltingartruflanir
- vindgangur
- sundl
- óeðlilegir draumar
- martraðir
- þunglyndi (að finna fyrir miklum leiða og tilgangsleysi)
- kvíði
- þreyta
- svefnhöfgi
- hiti
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- hárlos
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- máttleysi
- almenn vanlíðan

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- aukið magn lifrarensíma

### Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum**:

- lifrabólga
- sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða)
- felmturskast

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*)
- fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*) eða fá hvít blóðkorn (*hlutleysiskyrningafæð*)
- hækkun blóðsykurs
- hækkun þríglýseríða (fitute Gund) í blóði

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum**:

- brisbólga
- niðurbrot vöðva
- lifrabíln (einkenni geta m.a. verið gulnun húðar og augnhvítu eða óvenjulega dökkt þvag)
- sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða).

→ **Láttu lækninn strax vita** ef þú finnur fyrir geðrænum vandamálum (sjá einnig önnur geðræn vandamál hér ofar).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- hækkun bilírúbíns (próf á lifrarstarfsemi)
- hækkun á ensími sem nefnist *amylasi*.

### Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum**:

- dofi, náladofi
- máttleysistilfinning í útlimum

- húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líta út eins og lítil skotmörk (dökkir blettir í miðju, umluktir ljósara svæði með dökkan hring umhverfis brúnina) (*regnbogaróðasótt*)
- útbreidd útbrot með blöðrum og húðflögnun, einkum í kringum munninn, nefið, augu og kynfæri (*Stevens–Johnson-heilkenni*) og alvarlegra form sem veldur flögnun húðar á yfir 30% af yfirborði líkamans (*eitrunardreplos húðþekju*)
- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði).

Aukaverkanir sem örsjaldan geta komið fram í blóðprófum eru:

- misbrestur í framleiðslu beinmergsins á nýjum rauðum blóðkornum.

Ef barnið fær aukaverkanir

→ **Láttu lækninn vita.** Þetta á einnig við um aukaverkanir sem ekki koma fram í þessum fylgiseðli.

### Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð eins og Triumeq getur valdið öðrum kvillum meðan á meðferð við HIV stendur.

### Einkenni sýkingar og bólgu

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu eða alnæmi hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Slíkar sýkingar gætu hafa verið „duldar“ og því ekki greindar af veika ónæmiskerfinu fyrr en meðferð var hafin. Eftir að meðferð er hafin styrkist ónæmiskerfið og getur það þá farið að ráðast gegn sýkingunum, sem getur valdið einkennum sýkingar eða bólgu. Einkenni eru yfirleitt **hiti**, ásamt einhverjum af eftirfarandi atriðum:

- höfuðverkur
- magaverkur
- öndunarerfiðleikar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ónæmiskerfið styrkist getur það einnig farið að ráðast gegn heilbrigðum líkamsvef (*sjálfsöfnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsöfnæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að barnið byrjar að taka lyfið við HIV-sýkingunni. Einkenni geta verið m.a.:

- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (mikið eirðarleysi og hreyfipörf)
- máttleysi sem byrjar að koma fram í höndum og fótum og berst að búknum.

**Ef barnið fær einhver einkenni sýkingar og bólgu eða ef eitthvert ofangreindra einkenna kemur fram:**

→ **Láttu lækninn strax vita.** Ekki gefa önnur lyf við sýkingunni án samráðs við lækninn.

### Liðverkir, stirðleiki og beinvandamál

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklegra er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir.

**Meðal einkenna beindreps eru:**

- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

→ **Láttu lækninn vita.**

### Áhrif á líkamsþyngd, blóðfitu og glúkósa



Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífstíl og stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun mæla þessar breytingar.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Triumeq

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið. Ekki gleypa þurrkhylið.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Triumeq inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru dolutegravír, abacavír og lamivúdín. Hver tafla inniheldur dolutegravír natríum sem jafngildir 5 mg af dolutegravíri, 60 mg af abacavíri (sem súlfat) og 30 mg af lamivúdíni.
- Önnur innihaldsefni eru asesúlfam kalíum, krosþóvídón, mannítól (E421), örkristallaður sellulósi, póvídón, kísilrunninn örkristallaður sellulósi (örkristallaður sellulósi og vatnsfrí kísilkvoða), natríumsterkjuglýkólat, natríum sterylfúmarat, jarðarberjabragðefni, súkralósi, pólývínýlalkóhól - að hluta vatnsrofið, makrógól, talkúm, títantvíoxíð (E171) og gult járnóxíð (E172).
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri dreifitöflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### Lýsing á útliti Triumeq og pakkningastærðir

Triumeq dreifitöflur eru gular, tvíkúptar, hylkjalaga töflur með ígreyptri áletrun „SV WTU“ á annarri hliðinni.

Dreifitöflurnar eru í glösum með 90 töflum.

Glasið inniheldur þurrkefni til að minnka raka. Eftir að glasið er opnað á að geyma þurrkefnið í því, ekki fjarlægja það.

Mælubíkar er meðfylgjandi

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

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  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**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**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## 7. Leiðbeiningar skref fyrir skref

Lestu leiðbeiningarnar áður en lyfið er gefið.

Fylgdu skrefunum og notið hreint drykkjarvatn til að útbúa og gefa barninu skammtinn.

### Mikilvægar upplýsingar

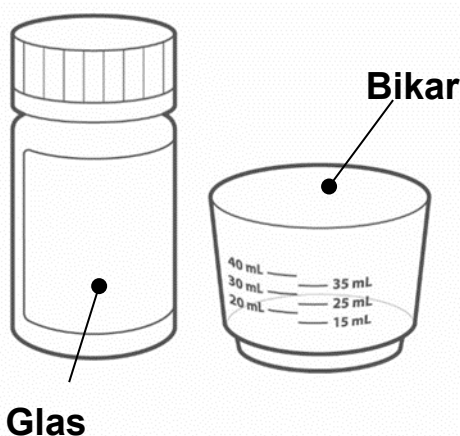
Gefðu lyfið nákvæmlega samkvæmt fyrirmælum heilbrigðisstarfsmanns. Ef eitthvað er óljóst skaltu ræða við heilbrigðisstarfsmann.

Töflurnar á **hvorki** að tyggja, skera **né** mylja.

Ef þú gleymir að gefa skammt skaltu gefa hann um leið og þú manst, en ef innan við 4 klst. eru þar til gefa á næsta skammt þá á að sleppa skammtinum sem gleymdist og gefa næsta skammt á venjulegum tíma. Haldið síðanmeðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að gefa 2 skammta á sama tíma eða gefa meira en samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Ef barnið fær ekki allan skammtinn eða getur ekki tekið allan skammtinn skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Ef þú gefur barninu of mikið af lyfinu skaltu strax leita læknishjálpar.



### Pakningin inniheldur:

- Glas með 90 töflum.
- Mælibikar.

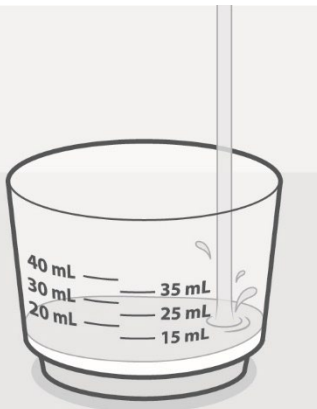
### Þú þarft einnig:

- Hreint drykkjarvatn.

# Undirbúningur

## 1. Helltu vatni í mælibikarinn

Magn vatns	
Fjöldi tafna	Magn vatns
5	20 ml
6	20 ml

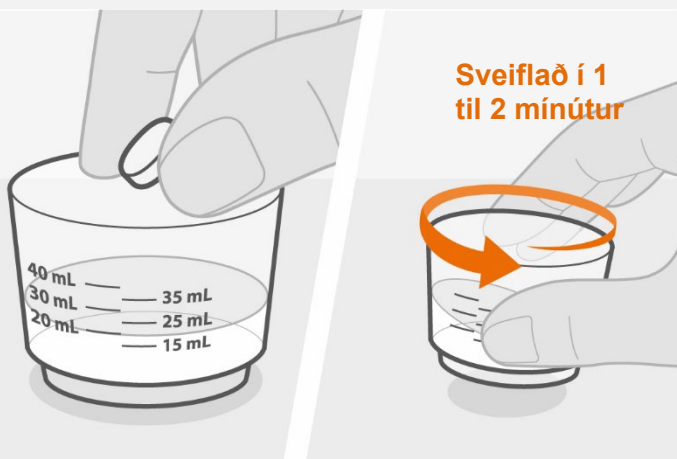


- Helltu hreinu drykkjarvatni í mælibikarinn. Leiðbeiningarnar hér fyrir ofan sýna það magn af vatni sem þarf fyrir ávísaðan skammt.

### Eingöngu á að nota drykkjarvatn.

- Þú átt ekki að nota aðra drykki eða mat til að útbúa skammtinn

## 2. Lyfið útbúið



- Bættu nauðsynlegum fjölda tafna út vatnið.
- Sveiflaðu mælibikarnum gætilega í 1 til 2 mínútur til að leysa töflurnar upp. Lausnin verður skýjuð. Gættu þess að ekkert fari til spillis.
- Athugaðu hvort lyfið sé tilbúið. Ef lausnin er kekkjótt skaltu sveifla mælibikarnum þangað til kekkirnir eru horfnir.

Ef lyf hellist niður skaltu hreinsa það upp.

Helltu afganginum af lyfinu niður og útbúðu nýjan skammt.

**Þú verður að gefa skammtinn innan 30 mínútna frá því hann var útbúinn.** Ef meira en 30 mínútur hafa liðið skaltu hella lyfinu niður, skola mælibikarinn með vatni og útbúa nýjan skammt.

## Gjöf lyfsins

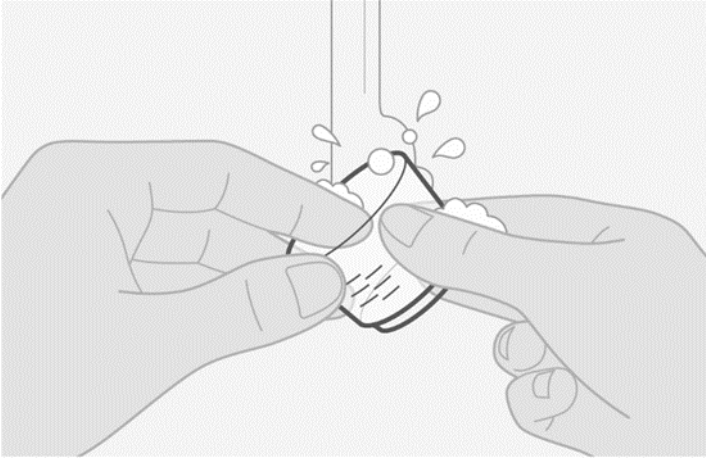
### 3. Gjöf lyfsins



- Barnið á að sitja eða standa upprétt. Gefðu barninu allan skammtinn.
- Bættu öðrum 15 ml eða minna af drykkjarvatni í mælibikarinn, sveiflaðu mælibikarnum og gefðu barninu alla lausnina.
- Þú skalt endurtaka þetta ef eitthvað er eftir til að vera viss um að barnið fái fullan skammt.

## Frágangur

#### 4. Þvoðu bikarinn



- Þvoðu mælibikarinn með vatni.
- Mælibikarinn á að vera hreinn áður en næsti skammtur er útbúinn.

#### Upplýsingar um geymslu

Geymið töflurnar í glasinu. Geymið glasið vel lokað.

Í glasinu er þurrkefni sem stuðlar að því að töflurnar haldist þurrar. **Ekki** borða þurrkefnið. **Ekki** taka þurrkefnið úr glasinu.

**Geymið öll lyf þar sem börn ná ekki til.**

#### Förgun

Þegar allar töflurnar í glasinu hafa verið teknar eða ef þeirra er ekki lengur þörf skaltu fleygja glasinu og mælibikarnum samkvæmt gildandi reglum um heimilisúrgang.

Þú færð nýjan mælibikar með næstu pakkningu.

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**



## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir dolutegravír, dolutegravír/abacavír/lamivúdín, dolutegravír/lamivúdín eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um hjarta- og æðasjúkdóma úr birtum gögnum um abacavír, þ.m.t. í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC að endurskoða þurfi varnaðarorð og varúðarreglur við notkun lyfja sem innihalda abacavír til að endurspeglar nægilega vel fyrirliggjandi upplýsingar um hjarta- og æðasjúkdóma og, í samræmi við leiðbeiningar um meðferð sem eru í gildi, að einnig skuli bætt við lyfjaupplýsingarnar ráðleggingum um að draga eigi úr notkun lyfja sem innihalda abacavír hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma. PRAC hefur komist að þeirri niðurstöðu að lyfjaupplýsingar fyrir lyf sem innihalda abacavír, eins og Triumeq (dolutegravír/abacavír/lamivúdín), skuli uppfærðar í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir ráðleggingar PRAC er CHMP sammála heildarniðurstöðum PRAC og ástæðum ráðlegginganna.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir dolutegravír, dolutegravír/abacavír/lamivúdín, dolutegravír/lamivúdín telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur dolutegravír/abacavír/lamivúdín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins fyrir Triumeq skuli breytt.