

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Triumeq är avsett för behandling av humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna, ungdomar och barn som väger mer än 25 kg (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg)

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

Triumeq filmdragerade tabletter ska inte ges till vuxna, ungdomar eller barn som väger under 25 kg eftersom det är en tablett med fast dos som inte kan minskas. Triumeq dispergerbara tabletter ska ges till barn som väger minst 14 kg till under 25 kg.

Det finns separata läkemedel med dolutegravir, abakavir och lamivudin tillgängliga i den händelse att utsättning eller dosjustering av någon av de aktiva substanserna är indicerad. I dessa fall ska läkaren tillgå produktinformationen för de enskilda läkemedlen.

När en dosjustering är indicerad på grund av läkemedelsinteraktioner (t.ex. rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört, etravirin (utan boostade proteashämmare), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir) (se avsnitt 4.4 och 4.5) är en separat dos med dolutegravir (filmdragerade tabletter eller dispergerbara tabletter) tillämplig.

Dispergerbara tabletter

Triumeq finns som dispergerbara tabletter för patienter som väger minst 14 kg till under 25 kg. Biotillgängligheten för dolutegravir från filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter är inte jämförbar och tabletterna är därför inte direkt utbytbara med varandra (se avsnitt 5.2).

Glömda doser

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Triumeq rekommenderas inte för användning till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Exponeringen för lamivudin ökar emellertid signifikant hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Triumeq för barn som väger mindre än 14 kg har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Peroral användning

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som är substrat för organisk katjontransportör 2 (OCT2), vilket inkluderar, men är inte begränsat till, fampridin (även kallat dalfampridin, se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8)

Både abakavir och dolutegravir är förenade med en risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8) med vissa gemensamma särdrag, som feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på engagemang av flera organ. Kliniskt går det inte att fastställa huruvida en överkänslighetsreaktion med Triumeq beror på abakavir eller dolutegravir. Överkänslighetsreaktioner har observerats oftare med abakavir, och några har varit livshotande, i sällsynta fall dödliga, när de inte har behandlats på rätt sätt. Risken för överkänslighetsreaktioner med abakavir är större för patienter med positivt test för HLA-B*5701-allelen, men även ett fåtal patienter utan denna allel har utvecklat sådan överkänslighetsreaktion.

Därför ska nedanstående alltid följas:

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

Klinisk beskrivning av överkänslighetsreaktioner

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

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

Nästan alla överkänslighetsreaktioner mot abakavir inkluderar feber och/eller hudutslag. Andra tecken och symtom som har observerats som en del av överkänslighetsreaktioner mot abakavir beskrivs ingående i avsnitt 4.8 (*Beskrivning av ett urval biverkningar*), däribland respiratoriska och gastrointestinala symtom, som **kan leda till att en överkänslighetsreaktion feldiagnostiseras som en andningssjukdom (lunginflammation, bronkit, faryngit) eller gastroenterit**. Symtomen på

överkänslighetsreaktionen förvärras vid fortsatt behandling och kan bli livshotande. Dessa symtom försvinner vanligen efter att abakavir har satts ut.

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

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider och vikt finns det i vissa fall belegg för en behandlingseffekt. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbnings ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Leversjukdom

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

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

Patienter med kronisk hepatit B eller C

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med allvarlig immunbrist när behandling med antiretroviral kombinationsterapi (CART) sätts in, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Sådana reaktioner har vanligen observerats under de första veckorna/månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad PCP). Alla inflammationssymtom ska utredas och behandling sättas in vid behov. Autoimmuna sjukdomar (t.ex.

Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock varierar den rapporterade tiden till debut och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

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

Kardiovaskulära händelser

Även om tillgängliga data från kliniska- och observationsstudier med abakavir givit inkonsekventa resultat, så pekar flertalet studier på en ökad risk för kardiovaskulära händelser (i synnerhet hjärtinfarkt) hos patienter som behandlas med abakavir. Därför ska åtgärder vidtas vid förskrivning av Triumeq för att minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex rökning, hypertension och hyperlipidemi).

Dessutom bör alternativa icke abakavir-innehållande behandlingsalternativ övervägas vid behandling av patienter med hög kardiovaskulär risk.

Osteonekros

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

Opportunistiska infektioner

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

Administrering till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som får Triumeq kan exponeringen (AUC) för lamivudin vara 1,6-3,3 gånger högre än hos patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Det finns inga säkerhetsdata från randomiserade, kontrollerade studier som jämför Triumeq med de

enskilda komponenterna hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som fått dosjusterat lamivudin. I de ursprungliga registreringsstudierna av lamivudin i kombination med zidovudin var högre exponering av lamivudin förenade med högre frekvenser av hematologiska toxiciteter (neutropeni och anemi), även om utsättning på grund av neutropeni och anemi förekom hos <1 % av patienterna för vardera biverkning. Andra lamivudinrelaterade biverkningar (t.ex. gastrointestinala rubbningar och leverpåverkan) kan förekomma.

Patienter med ihållande kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som får Triumeq ska övervakas för lamivudinrelaterade biverkningar, i synnerhet hematologiska toxiciteter. Om ny eller förvärrad neutropeni eller anemi utvecklas, är en dosjustering av lamivudin indikerad i enlighet med förskrivningsinformationen för lamivudin, vilket inte kan uppnås med Triumeq. Triumeq bör sättas ut och behandlingsregimen sättas samman med användning av de enskilda komponenterna.

Läkemedelsresistens

Triumeq rekommenderas inte för patienter med resistens mot integrashämmare eftersom den rekommenderade dosen dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen för vuxna patienter med resistens mot integrashämmare, och det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera en dos dolutegravir till ungdomar, barn och spädbarn med resistens mot integrashämmare.

Läkemedelsinteraktioner

Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört, etravirin (utan boostade proteashämmare), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se avsnitt 4.5).

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

Vid intag med föda kan Triumeq tas samtidigt med kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium. Om Triumeq tas under fasta rekommenderas att kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium tas 2 timmar efter eller 6 timmar före intag av Triumeq (se avsnitt 4.5).

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

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

Triumeq ska inte tas tillsammans med några andra läkemedel som innehåller dolutegravir, abakavir, lamivudin eller emtricitabin, utom när en dosjustering av dolutegravir är indicerad på grund av läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Triumeq innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekt av andra läkemedel på dolutegravirs, abakavirs och lamivudins farmakokinetik

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

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

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

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

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

Effekt av dolutegravir, abakavir och lamivudin på andra läkemedels farmakokinetik

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

In vitro hämmade dolutegravir de renala transportörerna OCT2 och MATE1. *In vivo* observerades en sänkning av kreatininclearance (utsöndringsfraktionen är beroende av OCT2- och MATE1-transport) med 10-14 % hos patienter. *In vivo* kan dolutegravir öka plasmakoncentrationen av läkemedel vars utsöndring är beroende av OCT2 och/eller MATE1 (t.ex. fampridin (även kallat dalfampridin) och metformin) (se tabell 1).

In vitro hämmade dolutegravir de renala organiska anjonsupptagstransportörerna (OAT) 1 och OAT3. Baserat på avsaknaden av effekt på farmakokinetiken för OAT-substratet tenofovir *in vivo* är hämning

av OAT1 *in vivo* osannolik. Hämmning av OAT3 har inte studerats *in vivo*. Dolutegravir kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel vars utsöndring är beroende av OAT3.

In vitro-studier har visat att abakavir har potential att hämma CYP1A1 och begränsad potential att hämma metabolismen via CYP3A4. Abakavir hämmar MATE1 *in vitro*, kliniska konsekvenser är inte kända.

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

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

Interaktionstabell

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

Tabell 1: Läkemedelsinteraktioner

Läkemedel indelade efter terapiområde	Interaktion, förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer beträffande samtidig administrering
Antiretrovirala läkemedel		
<i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Etravirin utan boostade proteashämmare/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Etravirin utan boostade proteashämmare minskade plasmakoncentrationen av dolutegravir. Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen för patienter som tar etravirin utan boostade proteashämmare. Eftersom Triumeq är en tablett med fast dos, ska ytterligare en 50 mg dolutegravir-tablett tas cirka 12 timmar efter Triumeq så länge etravirin utan boostad proteashämmare administreras samtidigt (ett separat läkemedel med dolutegravir finns tillgängligt för denna dosjustering, se avsnitt 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
Darunavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 %	Ingen dosjustering krävs.

	Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historiska kontroller) (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av efavirenz. Eftersom Triumeq är en tablett med fast dos, ska ytterligare en 50 mg dolutegravir-tablett tas cirka 12 timmar efter Triumeq så länge efavirenz administreras samtidigt (ett separat läkemedel med dolutegravir finns tillgängligt för denna dosjustering, se avsnitt 4.2).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, en minskning av exponeringen liknande den som observeras med efavirenz förväntas på grund av induktion)	Samtidig administrering av nevirapin kan minska plasmakoncentrationen av dolutegravir på grund av enzyminduktion och har inte studerats. Effekten av nevirapin på dolutegravirexponeringen är sannolikt liknande eller mindre än den av efavirenz. Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av nevirapin. Eftersom Triumeq är en tablett med fast dos, ska ytterligare en 50 mg dolutegravir-tablett tas cirka 12 timmar efter Triumeq så länge nevirapin administreras samtidigt (ett separat läkemedel med dolutegravir finns tillgängligt för denna dosjustering, se avsnitt 4.2).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Nukleosida omvänt transkriptashämmare (NRTI)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Ingen dosjustering krävs när Triumeq kombineras med nukleosida omvänt transkriptashämmare.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin.	Interaktionen har inte studerats.	Triumeq rekommenderas inte för användning i kombination med emtricitabininnehållande läkemedel eftersom både lamivudin (i Triumeq) och emtricitabin är cytidinanaloger (dvs risk för intracellulära interaktioner, (se avsnitt 4.4)).
<i>Proteashämmare</i>		

Atazanavir/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % C_τ ↑ 180 %</p> <p>Atazanavir ↔ (historiska kontroller) (hämning av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)</p>	Ingen dosjustering krävs.
Atazanavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % C_τ ↑ 121 %</p> <p>Atazanavir ↔ Ritonavir ↔</p>	Ingen dosjustering krävs.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_τ ↓ 76 %</p> <p>Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)</p>	Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av tipranavir/ritonavir. Eftersom Triumeq är en tablett med fast dos, ska ytterligare en 50 mg dolutegravir-tablett tas cirka 12 timmar efter Triumeq så länge tipranavir/ritonavir administreras samtidigt (ett separat läkemedel med dolutegravir finns tillgängligt för denna dosjustering, se avsnitt 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_τ ↓ 49 %</p> <p>Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)</p>	Fosamprenavir/ritonavir sänker dolutegravirkoncentrationen, men baserat på begränsad mängd data, resulterade inte i minskad effekt i fas III-studier. Ingen dosjustering krävs.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C₂₄ ↔ ↓ 6 %</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔</p>	Ingen dosjustering krävs.
Lopinavir+ritonavir/Abakavir	<p>Abakavir AUC ↓ 32%</p>	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % C_τ ↓ 38 %</p>	Ingen dosjustering krävs.

	Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	
Andra antivirala medel		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir förändrade inte plasmakoncentrationen av dolutegravir i kliniskt relevant omfattning. Dolutegravir förändrade inte plasmakoncentrationen av daclatasvir. Ingen dosjustering krävs.
Läkemedel mot infektioner		
Trimetoprim/Sulfametoxazol (co-trimoxazol)/Abakavir Trimetoprim/Sulfametoxazol (co-trimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/300 mg engångsdos)	Interaktionen har inte studerats. Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (hämning av organisk katjontransportör)	Dosjustering av Triumeq krävs inte om inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).
Medel mot mykobakterier		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin. Eftersom Triumeq är en tablett med fast dos, ska ytterligare en 50 mg dolutegravir-tablett tas cirka 12 timmar efter Triumeq så länge rifampicin administreras samtidigt (ett separat läkemedel med dolutegravir finns tillgängligt för denna dosjustering, se avsnitt 4.2).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Ingen dosjustering krävs.
Antikonvulsiva		
Karbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av karbamazepin. Eftersom Triumeq är en tablett med fast dos, ska ytterligare en 50 mg dolutegravir-tablett tas cirka 12 timmar efter Triumeq så länge

		karbamazepin administreras samtidigt (ett separat läkemedel med dolutegravir finns tillgängligt för denna dosjustering, se avsnitt 4.2).
Fenobarbital/Dolutegravir Fenytoin/Dolutegravir Oxkarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av dessa metabola inducerare. Eftersom Triumeq är en tablett med fast dos, ska ytterligare en 50 mg dolutegravir-tablett tas cirka 12 timmar efter Triumeq så länge dessa metabola inducerare administreras samtidigt (ett separat läkemedel med dolutegravir finns tillgängligt för denna dosjustering, se avsnitt 4.2).
Antihistaminer (histamin-H2-receptorantagonister)		
Ranitidin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
Cimetidin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
Cytotoxiska medel		
Kladribin/Lamivudin	Interaktionen har inte studerats. <i>In vitro</i> hämmar lamivudin den intracellulära fosforyleringen av kladribin, vilket leder till en möjlig risk för minskad effekt av kladribin vid kombination i kliniska sammanhang. Vissa kliniska fynd stöder också en möjlig interaktion mellan lamivudin och kladribin.	Samtidig användning av Triumeq och kladribin rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).
Opioider		
Metadon/Abakavir (40 till 90 mg en gång dagligen i 14 dagar/600 mg engångsdos, sedan 600 mg två gånger dagligen i 14 dagar)	Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35 % Metadon: CL/F ↑22 %	Dosjustering av metadon behövs sannolikt inte hos majoriteten av patienter, ibland kan omtitrering av metadon krävas.
Retinoider		

Retinoida substanser (t.ex. isotretinoin)	Interaktionen har inte studerats. Möjlig interaktion med tanke på gemensam eliminationsväg via alkoholdehydrogenas (abakavirkomponenten).	Data är otillräckliga för rekommendationer beträffande dosjustering.
Diverse		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudin Etanol/Abakavir (0,7 g/kg engångsdos/600 mg engångsdos)	Interaktionen har inte studerats (hämmning av alkoholdehydrogenas). Abakavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enstaka dos lamivudin oral lösning 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Triumeq och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (tex xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.
<i>Kaliumkanalblockerare</i>		
Fampridin (även kallat dalfampridin)/Dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administrering med dolutegravir kan orsaka krampanfall på grund av ökad plasmakoncentration av fampridin via hämmning av OCT2-transportör; samtidig administrering har inte studerats. Samtidig administrering av fampridin och Triumeq är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Antacida och kosttillskott</i>		
Magnesium-/aluminiuminnehållande antacida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplex som binder till flervärda joner)	Magnesium-/aluminiuminnehållande antacida ska tas väl åtskilt i tid från administrering av Triumeq (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före intag av Triumeq)
Kalciumtillskott/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplex som binder till flervärda joner)	- Vid intag med föda kan Triumeq tas samtidigt med kosttillskott eller multivitaminerna som innehåller kalcium, järn eller magnesium.

Järntillskott/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplex som binder till flervärda joner)	- Om Triumeq tas under fasta ska sådana tillskott tas minst 2 timmar efter eller 6 timmar före intag av Triumeq. Angivna minskningar av dolutegravir-exponeringen observerades vid intag av dolutegravir och dessa kosttillskott under fasta. Vid intag tillsammans med föda påverkades förändringarna i exponering efter intag tillsammans med kalcium- eller järntillskott av födans effekt, resulterande i en exponering liknande den vid administrering av dolutegravir under fasta.
Multivitaminer (som innehåller kalcium, järn eller magnesium)/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg 1 ggr/dag: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg 2 ggr/dag: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 % .	Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosjustering av metformin övervägas vid samtidig administrering av dolutegravir med tanke på den ökade risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion på grund av ökad koncentration av metformin (avsnitt 4.4).
<i>Örtpreparat</i>		
Johannesört/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av johannesört. Eftersom Triumeq är en tablett med fast dos, ska ytterligare en 50 mg dolutegravir-tablett tas cirka 12 timmar efter Triumeq så länge johannesört administreras samtidigt (ett separat läkemedel med dolutegravir finns tillgängligt för denna dosjustering, se avsnitt 4.2).
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Effekt av dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 %	Dolutegravir hade ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserande hormon (LH),

	C_{\max} ↓ 1 % Effekt av dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{\max} ↓ 11 %	follikelstimulerande hormon (FSH) eller progesteron. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs när dessa administreras samtidigt som Triumeq.
<i>Blodtryckssänkande läkemedel</i>		
Riociguat/Abakavir	Riociguat ↑ Abakavir hämmar CYP1A1 <i>in vitro</i> . Samtidig administrering av en enstaka dos av riociguat (0,5 mg) till hiv-patienter som fått Triumeq orsakade en, uppskattningsvis, trefaldigt högre AUC _(0-∞) för riociguat jämfört med riociguat AUC _(0-∞) som rapporterats hos friska individer.	Dosen riociguat kan behöva sänkas. Läs produktresumén för riociguat för doseringsrekommendationer.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska få rådgivning med avseende på den potentiella risken för neuralrörsdefekter med dolutegravir (en komponent i Triumeq, se nedan), och effektiva preventivmedel ska även övervägas.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska nyttan och riskerna med att fortsätta behandlingen med Triumeq diskuteras med patienten.

Graviditet

Humandata från en övervakningsstudie över graviditetsutfall i Botswana visar en liten ökning av neuralrörsdefekter; 7 fall på 3 591 förlossningar (0,19 %; 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) hos mödrar som tog regimer innehållande dolutegravir vid tidpunkten för befruktning jämfört med 21 fall på 19 361 förlossningar (0,11 %; 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) hos kvinnor som exponerades för regimer utan dolutegravir vid tidpunkten för befruktning.

Incidensen av neuralrörsdefekter i den allmänna befolkningen varierar från 0,5–1 fall per 1 000 levande födda (0,05–0,1 %). De flesta neuralrörsdefekter inträffar inom embryoutvecklingens första 4 veckor efter befruktningen (cirka 6 veckor efter den senaste menstruationen). Om graviditet konstateras under första trimestern medan behandling med Triumeq pågår ska nyttan och riskerna med fortsatt behandling med Triumeq kontra byte till en annan antiretroviral regim diskuteras med patienten. Hänsyn ska tas till gestationsåldern och den kritiska tidsperioden med avseende på utveckling av neuralrörsdefekter.

Analyser av data från det antiretrovirala graviditetsregistret (Antiretroviral Pregnancy Registry) tyder inte på någon ökad risk för betydande missbildningar hos över 600 kvinnor som exponerades för dolutegravir under graviditeten. Dessa data är dock för närvarande otillräckliga för en analys av risken för neuralrörsdefekter.

I djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter av dolutegravir har inga oönskade utvecklingseffekter, inräknat neuralrörsdefekter, identifierats (se avsnitt 5.3).

Över 1 000 resultat från exponering för dolutegravir under graviditetens andra och tredje trimester visade inga tecken på en ökad risk för toxiska effekter hos foster eller nyfödda. Triumeq kan användas under graviditetens andra och tredje trimester när den förväntade nyttan överväger den eventuella risken för fostret.

Dolutegravir passerar placentan hos människor. Hos gravida kvinnor som lever med hiv var mediankoncentrationen av dolutegravir i fostrets navelsträng uppskattningsvis 1,3 gånger större jämfört med moderns perifera plasmakoncentration.

Det finns otillräcklig information gällande dolutegravirs effekter på nyfödda barn.

När det gäller lamivudin indikerar en stor mängd data (över 5 200 utfall under första trimestern) inte på någon missbildande toxicitet. En måttlig mängd data (över 1 200 utfall under första trimestern) visar inte på någon missbildande toxicitet för abakavir.

Abakavir och lamivudin kan hämma cellulär DNA-replikation och abakavir har visats vara karcinogent i djurmodeller (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Mitokondriell dysfunktion

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

Amning

Dolutegravir utsöndras i små mängder i bröstmjolk (en median på 0,033 har visats som kvot mellan dolutegravir i bröstmjolk och dolutegravir i moderns plasma). Det finns otillräcklig information om dolutegravirs effekter på nyfödda/spädbarn.

Abakavir och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Abakavir utsöndras också i modersmjolk hos människor.

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

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna relaterade till dolutegravir och abakavir/lamivudin var illamående (12 %), insomni (7 %), yrsel (6 %) och huvudvärk (6 %).

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

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

Tabell över biverkningar

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

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

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Mindre vanliga:	neutropeni ¹ , anemi ¹ , trombocytopeni ¹
Mycket sällsynta:	ren erythrocytaplasi ¹
<i>Immunsystemet:</i>	

Vanliga:	överkänslighet (se avsnitt 4.4)
Mindre vanliga:	immunreaktiveringsyndrom (se avsnitt 4.4)
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Vanliga:	anorexi ¹
Mindre vanliga:	hypertriglyceridemi, hyperglykemi
Mycket sällsynta:	laktacidosis ¹
<i>Psykiska störningar:</i>	
Mycket vanliga:	insomni
Vanliga:	onormala drömmar, depression, oro ¹ , mardrömmar, sömnstörningar
Mindre vanliga:	självordstankar eller självmordsförsök (framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen), panikattack
Sällsynta:	fullbordat självmord (framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen)
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga:	huvudvärk
Vanliga:	yrsel, dåsighet, letargi ¹
Mycket sällsynta:	perifer neuropati ¹ , parestesi ¹
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	
Vanliga:	hosta ¹ , symtom från näsan ¹
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga:	illamående, diarré
Vanliga:	kräkningar, väderspänningar, buksmärta, övre buksmärta, utspänd buk, obehag i buken, gastroesofageal reflux, dyspepsi
Sällsynta:	pankreatit ¹
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga:	förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT)
Mindre vanliga:	hepatit
Sällsynta:	akut leversvikt ¹ , förhöjt bilirubin ²
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga:	hudutslag, klåda, alopeci ¹
Mycket sällsynta:	erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsons syndrom ¹ , toxisk epidermal nekrolis ¹
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Vanliga:	artralgi ¹ , muskelrubbningar ¹ (inklusive myalgi ¹)

Sällsynta:	rabdomyolys ¹
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga:	trötthet
Vanliga:	asteni, feber ¹ , allmän sjukdomskänsla ¹
<i>Undersökningar:</i>	
Vanliga:	förhöjt kreatinfosfokinas (CK), ökad vikt
Sällsynta:	förhöjt amylas ¹
¹ Denna biverkning identifierades i kliniska studier eller under användning av dolutegravir, abakavir eller lamivudin tillsammans med andra antiretrovirala medel efter marknadsintroduktion. ² I kombination med förhöjda transaminaser.	

Beskrivning av ett urval biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

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

Överkänslighet mot dolutegravir

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

Överkänslighet mot abakavir

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

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

Hud

Hudutslag (vanligen makulopapulösa eller urtikariella)

Magtarmkanalen

Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, sårbildning i munnen

Luftvägarna

Andnöd, hosta, halsont, respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna, andningssvikt

Diverse

Feber, letargi, allmän sjukdomskänsla, ödem, lymfadenopati, hypotoni, konjunktivit, anafylaxi

<i>Neurologiska/psykiatriska</i>	Huvudvärk , parestesi
<i>Hematologiska</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bukspottkörtel</i>	Förhöjda leverfunktionsvärden , hepatit, leversvikt
<i>Muskuloskeletal</i>	Myalgi , i sällsynta fall myolys, artralgi, förhöjt kreatinfosfokinas
<i>Urologi</i>	Förhöjt kreatinin, njursvikt

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

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

Metabola parametrar

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

Osteonekros

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Förändrade laborativvärden

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

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

Samtidig infektion med hepatit B eller C

I fas III-studier av dolutegravir kunde patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion delta under förutsättning att levervärdena vid baslinjen inte var högre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Generellt sett var säkerhetsprofilen för patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion

jämförbar med den som sågs hos patienter utan samtidig hepatit B- eller C-infektion, men frekvensen onormala ASAT- eller ALAT-värden var högre i undergruppen med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion i alla behandlingsgrupperna.

Pediatrik population

Det finns inga data från kliniska studier om effekterna av Triumeq i den pediatrika populationen. Enskilda innehållsämnen har undersökts på spädbarn, barn och ungdomar.

Baserat på tillgängliga data för dolutegravir använt i kombination med andra antiretrovirala medel för att behandla spädbarn, barn och ungdomar fanns det inga ytterligare identifierade säkerhetsproblem utöver dem som observerats i den vuxna populationen.

De enskilda läkemedlen med abakavir och lamivudin har undersökts separat, och som bakgrundsbehandling med dubbla nukleosider, i kombination med antiretroviral behandling för att behandla ART-naiva och ART-erfarna hiv-infekterade pediatrika patienter (tillgängliga data om användning av abakavir och lamivudin hos spädbarn yngre än tre månader är begränsade). Inga ytterligare typer av biverkningar har observerats utöver dem som beskrivits i den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet in vitro

Dolutegravir, abakavir och lamivudin har visats hämma replikation av laboriestedammar och kliniska isolat av hiv i ett antal celltyper, däribland transformerade T-cellsinjier, monocyt-/makrofageriverade linjer och primära odlingar av aktiverade mononukleära celler från perifert blod (PBMC) och monocytter/makrofager. Koncentrationen av aktiv substans som krävs för att påverka virusreplikation med 50 % (IC₅₀ – halva maximala hämmande koncentrationen) varierade beroende på virus och typ av värdcell.

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

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

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

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

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

Antiviral aktivitet vid kombination med andra antivirala medel

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

Ingen antagonism mot abakavirs antivirala effekt i cellodling observerades vid kombination med de nukleosida omvänt transkriptas-hämmarna (NRTI) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin,

tenofovir, zalcitabin eller zidovudin, den icke-nukleosida omvänt transkriptashämmaren (NNRTI) nevirapin eller proteashämmaren (PI) amprenavir.

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

Effekt av humant serum

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

Resistens

Resistens in vitro: (dolutegravir)

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

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

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

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

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

Resistens in vivo: (dolutegravir)

Hos tidigare obehandlade patienter som fick dolutegravir + 2 NRTI i fas IIb och fas III sågs ingen

resistensutveckling mot integrasklassen eller mot NRTI-klassen (n=876, uppföljning efter 48-96 veckor).

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

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

Abakavirresistenta isolat av hiv-1 har selekterats *in vitro* och *in vivo* och är associerade med specifika genotypiska förändringar i regionen som kodar för omvänt transkriptas (RT) (kodonerna M184V, K65R, L74V och Y115F). Under abakavirselektion *in vitro* uppträdde M184V-mutationen först och resulterade i en cirka 2-faldig ökning av IC₅₀, under det kliniska cut-off-värdet för abakavir på 4,5-faldig förändring. Fortsatt tillförsel i ökande läkemedelskoncentrationer resulterade i selektion för de dubbla RT-mutanterna 65R/184V och 74V/184V eller trippel-RT-mutanten 74V/115Y/184V. Två mutationer gav en 7- till 8-faldig förändring av känsligheten för abakavir och kombinationer av tre mutationer krävdes för att åstadkomma en mer än 8-faldig förändring av känsligheten.

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

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

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

Effekter på EKG

Inga relevanta effekter sågs på QTc-intervallet vid dolutegravirdoser som var omkring 3-faldigt högre än den kliniska dosen. Liknande studier har inte utförts med varken abakavir eller lamivudin.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

	Vecka 48	
	DTG 50 mg + ABC/3TC en gång dagligen N=414	EFV/TDF/FTC en gång dagligen N=419
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml	88 %	81 %
Behandlingsdifferens*	7,4 % (95 % CI: 2,5 %; 12,3 %)	
Inget virologiskt svar†	5 %	6 %
Inga virologiska data vid 48-veckorsanalysfönstret	7 %	13 %
<u>Anledningar</u>		
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död‡	2 %	10 %
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra anledningar§	5 %	3 %
Data saknas för analysfönstret men kvar i studien	0	<1 %
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml, avseende kovariater vid baslinjen		
Virusbelastning i plasma vid baslinjen (kopior/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
>100 000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)		
<200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 till <350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Kön		
Män	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Kvinnor	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Ras		
Ljushyade	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afroamerikan/afrikanskt påbrå/annat	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Ålder (år)		
<50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)

* Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.

† Inkluderar studiedeltagare som avbröt före vecka 48 på grund av avsaknad eller förlust av effekt och studiedeltagare som hade ≥ 50 kopior under 48-veckorsanalysfönstret.

‡ Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av en biverkning eller död vid någon tidpunkt under analysfönstret från dag 1 till vecka 48 om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling under analysfönstret.

§ Inkluderar skäl som återkallat samtycke, förlorad för uppföljning, avflyttat, protokollavvikelse. Förklaring: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg i form av Kivexa/Epzicom fast doskombination (FDC)

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabin 200 mg i form av Atripla FDC.

I den primära 48-veckorsanalysen var andelen patienter med virologisk suppression i gruppen som fick dolutegravir + ABC/3TC större än i gruppen som fick EFV/TDF/FTC, $p=0,003$, och samma behandlingsskillnad observerades hos studiedeltagarna grupperade per hiv-RNA-nivå ($<$ eller $>$ 100 000 kopior/ml). Mediantiden till virussuppression var kortare med ABC/3TC + DTG (28 mot 84 dagar, $p<0,001$). Den justerade genomsnittliga förändringen av antalet CD4+-T-celler från baslinjen var 267 respektive 208 celler/mm³ ($p<0,001$). Både analysen av tiden till virussuppression och av förändring från baslinjen var specificerade i förväg och justerade för multiplicitet. Vid vecka 96 var svaret 80 % respektive 72 %. Skillnaden i effektmåttet förblev statistiskt signifikant ($p=0,006$). Det statistiskt högre svaret på DTG + ABC/3TC drevs på av en högre frekvens av avbrott på grund av biverkningar i gruppen som fick EFV/TDF/FTC, oavsett virusbelastningsstrata. Totala behandlingsskillnader vecka 96 gäller såväl för patienter med hög som för patienter med låg virusbelastning vid baslinjen. Vid vecka 144 i den öppna fasen av SINGLE var virologisk suppression bibehållen, DTG + ABC/3TC-armen (71 %) var superior jämfört med EFV/TDF/FTC-armen (63 %) och behandlingsdifferensen var 8,3 % (2,0, 14,6).

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

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

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

I FLAMINGO behandlades 485 patienter med dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg en gång dagligen, bägge med ABC/3TC (omkring 33 %) eller TDF/FTC (omkring 67 %). Alla behandlingar gavs oblandade. Demografi och resultat sammanfattas i tabell 5.

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

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

Effektresultat vecka 48		
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml	90 %	83 %
Behandlingsdifferens*	7,1 % (95 % CI: 0,9 %, 13,2 %)	
Inget virologiskt svar†	6 %	7 %
Inga virologiska data från 48-veckorsanalysfönstret	4 %	10 %
<u>Anledningar</u>		
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död‡	1 %	4 %
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra anledningar§	2 %	5 %
Data saknas för analysfönstret men kvar i studien	<1 %	2 %
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml för dem på ABC/3TC	90 %	85 %
Mediantid till virussuppression**	28 dagar	85 dagar

* Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen, p=0,025.

† Inkluderar studiedeltagare som avbröt före vecka 48 på grund av avsaknad eller förlust av effekt och studiedeltagare som hade ≥ 50 kopior under 48-veckorsanalysfönstret.

‡ Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av en biverkning eller död vid någon tidpunkt under analysfönstret från dag 1 till vecka 48 om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling under analysfönstret.

§ Inkluderar skäl som återkallat samtycke, förlorad för uppföljning, protokollavvikelse.

** p<0,001.

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

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

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

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

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

STRIIVING (201147) är en 48-veckors, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad multicenter- och non-inferiority-studie på patienter utan tidigare behandlingssvikt och utan dokumenterad resistens mot någon läkemedelsklass. Virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) patienter tilldelades slumpmässigt (1:1) fortsatt behandling med sin nuvarande ART-regim (2 NRTI plus antingen en PI, NNRTI eller INI) eller byte till ABC/DTG/3TC FDC filmdragerade tabletter en gång dagligen (tidigt byte). Samtidig infektion med hepatit B var ett av de viktigaste exklusionskriterierna. Majoriteten av patienterna var ljushyade (66 %) eller svarta (28 %) av manligt kön (87 %). De vanligaste smittvägarna var homosexuell- (73 %) eller heterosexuell- (29 %) kontakt. Andelen med positiv HCV-serologi var 7 %. Mediantiden från start av första ART var cirka 4,5 år.

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

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

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

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

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

Pediatrik population

I en pågående öppen 48-veckors-, multicenterstudie i fas I/II (IMPAACT P1093/ING112578) utvärderades de farmakokinetiska parametrarna säkerhet, tolerabilitet och effekt för dolutegravir i kombinationsbehandling hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar i åldern ≥ 4 veckor till < 18 år, varav flertalet var behandlingserfarna.

Dolutegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel utvärderades hos behandlingsnaiva eller behandlingserfarna, INSTI-naiva, hiv-1-infekterade studiedeltagare i åldern 4 veckor till 18 år i den pågående öppna, dosfinnande, kliniska multicenterstudien IMPAACT P1093. Studiedeltagarna

stratifierades efter ålder; studiedeltagare från 12 till under 18 års ålder rekryterades till kohort I och studiedeltagare från 6 till under 12 års ålder rekryterades till kohort IIA. I båda kohorterna hade 67 % (16/24) av de studiedeltagare som fick rekommenderad dos (baserat på vikt och ålder) < 50 kopior/ml av hiv-1-RNA vecka 48 (snapshotalgoritmen).

Abakavir och lamivudin en gång dagligen, i kombination med ett tredje antiretroviralt läkemedel, utvärderades i en randomiserad multicenterprövning (ARROW) med hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva deltagare. Deltagare som randomiserades att få en dos en gång dagligen (n = 331) och som vägde minst 25 kg fick abakavir 600 mg och lamivudin 300 mg, antingen i form av tabletter med enbart abakavir/lamivudin eller kombinationstabletter med fast dos. Vecka 96 hade 69 % av de deltagare som fick abakavir och lamivudin en gång dagligen i kombination med ett tredje antiretroviralt läkemedel < 80 kopior/ml av hiv-1-RNA.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Triumeq filmdragerad tablett har visats vara bioekvivalent med filmdragerade tabletter med enbart dolutegravir och kombinationstabletter med fast dos av abakavir/lamivudin (ABC/3TC) administrerade separat. Detta visades i en 2-vägsrossover-, bioekvivalensstudie med en engångsdos Triumeq (under fasta) mot 1 tablett x 50 mg dolutegravir plus 1 tablett x 600 mg abakavir/300 mg lamivudin (under fasta) hos friska studiedeltagare (n=66).

Den relativa biotillgängligheten för abakavir och lamivudin som ges i form av dispergerbara tabletter är jämförbar med den för filmdragerade tabletter. Den relativa biotillgängligheten för dolutegravir som ges i form av dispergerbara tabletter är cirka 1,7 gånger högre jämfört med filmdragerade tabletter. Därmed är Triumeq dispergerbara tabletter inte direkt utbytbara med Triumeq filmdragerade tabletter (se avsnitt 4.2).

Dolutegravirs, lamivudins och abakavirs farmakokinetiska egenskaper beskrivs nedan.

Absorption

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

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

Effekten av en fettrik måltid på Triumeq filmdragerad tablett utvärderades i en subgrupp av studiedeltagare (n = 12) i 2-vägsrossover-, bioekvivalensstudien med en engångsdos. Efter administrering av Triumeq filmdragerade tabletter med en fettrik måltid var C_{max} och AUC för plasmakoncentrationen av dolutegravir 37 % respektive 48 % högre än efter administrering av Triumeq filmdragerade tabletter under fasta. För abakavir sjönk C_{max} med 23 % och AUC var oförändrat. Exponeringen av lamivudin var likartad med och utan föda. Dessa resultat visar att Triumeq filmdragerade tabletter kan tas med eller utan föda.

Distribution

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

Dolutegravir är höggradigt bundet till humana plasmaproteiner (>99 %) baserat på *in vitro*-data. Dolutegravirs bindning till plasmaproteiner är oberoende av dolutegravirkoncentrationen. Total blod-plasmakvot för läkemedelsrelaterad radioaktivitetskoncentration varierade mellan 0,441 och 0,535, vilket tyder på minimal association mellan radioaktivitet och blodkroppar. Den obundna fraktionen av dolutegravir i plasma ökar vid låga halter serumalbumin (<35 g/l), vilket observerats hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion. Studier av plasmaproteinbindning *in vitro* indikerar att abakavir endast binds i låg till måttlig grad (~49 %) till humana plasmaproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Lamivudin uppvisar linjär farmakokinetik över det terapeutiska dosintervallet och låg plasmaproteinbindning *in vitro* (< 36 %).

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

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

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

Metabolism

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

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

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

Läkemedelsinteraktioner

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

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

In vitro hämmade eller inducerade abakavir inte CYP-enzymerna (utöver CYP1A1 och CYP3A4 [begränsad potential], se avsnitt 4.5) och visade ingen eller en svag hämning av OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP och P-gp eller MATE2-K. Abakavir förväntas därför inte påverka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat av dessa enzymer eller transportörer.

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

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

Lamivudin metaboliserades inte signifikant av CYP-enzymerna.

Eliminering

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

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

Den observerade halveringstiden för lamivudin är 18 till 19 timmar. För patienter som fick lamivudin 300 mg en gång dagligen var den terminala intracellulära halveringstiden för lamivudin-TP 16 till 19 timmar. Genomsnittlig systemisk clearance av lamivudin är cirka 0,32 L/tim/kg, främst via njurclearance (> 70 %) via det organiska katjontransportsystemet. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att elimineringen av lamivudin påverkas av njurdysfunktion. Dossänkning krävs för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 4.2).

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

I en randomiserad dosfinnande studie uppvisade hiv-1-infekterade personer som behandlades med dolutegravir som monoterapi (ING111521) snabb och dosberoende antiviral aktivitet, med en

genomsnittlig minskning av hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ dag 11 för 50 mg-dosen. Antiviralt svar kvarstod i 3 till 4 dagar efter den sista dosen i 50 mg-gruppen.

Intracellulär farmakokinetik

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

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Baserat på data för lamivudin, rekommenderas inte Triumeq för patienter med kreatinclearance <30 ml/min.

Äldre

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

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

Pediatrik population

Farmakokinetiken för dolutegravir filmdragerade och dispergerbara tabletter hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar i åldern ≥ 4 veckor till < 18 år utvärderades i två pågående studier (IMPAACT P1093/ING112578 och ODYSSEY/201296). Genomsnittlig AUC_{0-24h} och C_{24h} för dolutegravir hos pediatrika hiv-1-infekterade studiedeltagare som vägde minst 14 kg var jämförbara med värdena för vuxna efter 50 mg en gång dagligen eller 50 mg två gånger dagligen. Genomsnittlig C_{max} är högre hos barn, men ökningen anses inte vara kliniskt signifikant eftersom säkerhetsprofilerna var likartade för pediatrika och vuxna studiedeltagare.

Farmakokinetiska data är tillgängliga för abakavir och lamivudin hos barn och ungdomar som får rekommenderade dosregimer med oral formulering och tablettformulering. De farmakokinetiska parametrarna är jämförbara med de som har rapporterats för vuxna. Hos barn och ungdomar som väger 14 kg till under 25 kg är den förväntade exponeringen (AUC_{0-24h}) för abakavir och lamivudin med Triumeq dispergerbara tabletter, vid rekommenderade doser, inom intervallet för förväntad exponering för de enskilda komponenterna baserat på populationsfarmakokinetisk modellering och simulering.

Polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer

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

Kön

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

Ras

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

Samtidig infektion med hepatit B eller C

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet

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

Varken abakavir eller lamivudin var mutagena i bakterietester men hämmade, i likhet med andra nukleosidanaloger, cellulär DNA-replikation i *in vitro* tester på däggdjur såsom muslymfomtest. Resultaten av ett mikrokärntest *in vivo* på råtta med kombinationen abakavir och lamivudin var negativa.

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

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

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

Allmäntoxicitet

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

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

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

Reproduktionstoxikologi

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K29/32)

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Poly(vinyl)alkohol - partiellt hydrolyserad

Titandioxid

Makrogol

Talk

Svart järnoxid

Röd järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnsäker skruvkork av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten.

Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter och ett torkmedel.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 september 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 20 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dispergerbar tablett innehåller 5 mg dolutegravir (som natrium), 60 mg abakavir (som sulfat) och 30 mg lamivudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dispergerbar tablett

Gula, bikonvexa, kapselformade, dispergerbara tabletter, cirka 14 x 7 mm präglade med "SV WTU" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Triumeq är avsett för behandling av humant immunbristvirus (hiv) hos barn som väger minst 14 kg till under 25 kg (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Barn (som väger minst 14 kg till under 25 kg)

Rekommenderad dos av Triumeq dispergerbara tabletter baseras på barnets vikt (se tabell 1).

Tabell 1 Dosrekommendationer för dispergerbara tabletter för barn som väger minst 14 kg till under 25 kg

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos	Antal tabletter
14 till under 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC en gång dagligen	Fem
20 till under 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC en gång dagligen	Sex

DTG = dolutegravir, ABC = abakavir, 3TC = lamivudin.

Barn (som väger minst 14 kg), vid samtidig administrering av potenta enzyminducerare
Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras när Triumeq dispergerbara tabletter administreras samtidigt med etravirin (utan boostade proteashämmare), efavirenz, nevirapin, rifampicin, tipranavir/ritonavir, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört (se tabell 2).

Tabell 2 Dosrekommendationer för dispergerbara tabletter för barn som väger minst 14 kg till under 25 kg vid samtidig administrering av potenta enzyminducerare

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos	Antal tabletter
14 till under 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC en gång dagligen OCH En extra dos på 25 mg dolutegravir dispergerbara tabletter som ges cirka 12 timmar efter Triumeq.* ELLER En extra dos på 40 mg dolutegravir filmdragerade tabletter som ges cirka 12 timmar efter Triumeq.*	Fem OCH Se produktinformationen för dolutegravir dispergerbara tabletter. ELLER Se produktinformationen för dolutegravir filmdragerade tabletter.
20 till under 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC en gång dagligen OCH En extra dos på 30 mg dolutegravir dispergerbara tabletter som ges cirka 12 timmar efter Triumeq.* ELLER En extra dos på 50 mg dolutegravir filmdragerade tabletter som ges cirka 12 timmar efter Triumeq.*	Sex OCH Se produktinformationen för dolutegravir dispergerbara tabletter. ELLER Se produktinformationen för dolutegravir filmdragerade tabletter.

--	--	--

* I dessa fall ska läkaren tillgå produktinformationen för dolutegravir.

Det finns separata läkemedel med dolutegravir, abakavir och lamivudin tillgängliga i den händelse att utsättning eller dosjustering av någon av de aktiva substanserna är indicerad. I dessa fall ska läkaren tillgå produktinformationen för de enskilda läkemedlen.

När en dosjustering är indicerad på grund av läkemedelsinteraktioner (t.ex. rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört, etravirin (utan boostade proteashämmare), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir) (se tabell 2 och avsnitt 4.5) är en separat dos med dolutegravir (filmdragerade tabletter eller dispergerbara tabletter) tillämplig.

Filmdragerade tabletter

Triumeq finns som filmdragerade tabletter för patienter som väger minst 25 kg. Biotillgängligheten för dolutegravir från filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter är inte jämförbar och tabletterna är därför inte direkt utbytbara med varandra (se avsnitt 5.2).

Glömda doser

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

Särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsad mängd data om användning av dolutegravir, abakavir och lamivudin hos patienter från 65 års ålder. Det finns inga belägg för att äldre patienter behöver en annan dos än yngre vuxna patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga data finns tillgängliga om användning av lamivudin hos barn med nedsatt njurfunktion som väger mindre än 25 kg. Därför rekommenderas inte Triumeq för användning till ungdomar eller barn som väger minst 14 kg till under 25 kg med kreatininclearance < 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Triumeq för barn som väger mindre än 14 kg har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Peroral användning

Triumeq kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Triumeq måste dispergeras (finfördelas) i dricksvatten. Tabletten/tabletterna ska dispergeras helt i 20 ml dricksvatten innan den/de sväljs. Tabletterna får inte tuggas, delas eller krossas. Läkemedlet måste ges inom 30 minuter efter att dosen

har beretts. Om det har gått mer än 30 minuter ska dosen kasseras och en ny dos beredas (se avsnitt 6.6 och Bruksanvisning steg-för-steg).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som är substrat för organisk katjontransportör 2 (OCT2), vilket inkluderar, men är inte begränsat till, fampridin (även kallat dalfampridin, se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8)

Både abakavir och dolutegravir är förenade med en risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8) med vissa gemensamma särdrag, som feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på engagemang av flera organ. Kliniskt går det inte att fastställa huruvida en överkänslighetsreaktion med Triumeq beror på abakavir eller dolutegravir. Överkänslighetsreaktioner har observerats oftare med abakavir, och några har varit livshotande, i sällsynta fall dödliga, när de inte har behandlats på rätt sätt. Risken för överkänslighetsreaktioner med abakavir är större för patienter med positivt test för HLA-B*5701-allelen, men även ett fåtal patienter utan denna allel har utvecklat sådan överkänslighetsreaktion.

Därför ska nedanstående alltid följas:

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

Klinisk beskrivning av överkänslighetsreaktioner

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

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

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

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

Vikt och metabola parametrar

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

Leversjukdom

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

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

Patienter med kronisk hepatit B eller C

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

Triumeq innehåller lamivudin, som är aktivt mot hepatit B. Abakavir och dolutegravir saknar sådan aktivitet. Monoterapi med lamivudin anses generellt inte som en adekvat behandling mot hepatit B, eftersom risken för utveckling av hepatit B-resistens är hög. Om Triumeq används till patienter med

samtidig hepatit B-infektion, krävs därför vanligtvis ytterligare ett antiviralt medel. Behandlingsriktlinjer ska beaktas.

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

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

Kardiovaskulära händelser

Även om tillgängliga data från kliniska- och observationsstudier med abakavir givit inkonsekventa resultat, så pekar flertalet studier på en ökad risk för kardiovaskulära händelser (i synnerhet hjärtinfarkt) hos patienter som behandlas med abakavir. Därför ska åtgärder vidtas vid förskrivning av Triumeq för att minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex rökning, hypertension och hyperlipidemi).

Dessutom bör alternativa icke abakavir-innehållande behandlingsalternativ övervägas vid behandling av patienter med hög kardiovaskulär risk.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (vilket inkluderar kortikosteroidanvändning, bisfosfonater, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression, högre BMI) har fall av osteonekros

rapporterats, i synnerhet hos patienter med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienterna ska rekommenderas att söka vård om de får ledvärk eller ledsmärtor, stela leder eller svårigheter att röra sig.

Opportunistiska infektioner

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

Läkemedelsresistens

Triumeq rekommenderas inte för patienter med resistens mot integrashämmare eftersom det inte finns tillräckligt med data för att rekommendera en dos dolutegravir till ungdomar, barn och spädbarn med resistens mot integrashämmare.

Läkemedelsinteraktioner

Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras vid samtidig administrering av rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört, etravirin (utan boostade proteashämmare), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se avsnitt 4.5).

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

Vid intag med föda kan Triumeq tas samtidigt med kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium. Om Triumeq tas under fasta rekommenderas att kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium tas 2 timmar efter eller 6 timmar före intag av Triumeq (se avsnitt 4.5).

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

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

Triumeq ska inte tas tillsammans med några andra läkemedel som innehåller dolutegravir, abakavir, lamivudin eller emtricitabin, utom när en dosjustering av dolutegravir är indicerad på grund av läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Triumeq innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekt av andra läkemedel på dolutegravirs, abakavirs och lamivudins farmakokinetik

Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT)1A1. Dolutegravir är även ett substrat för UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av Triumeq och andra läkemedel som hämmar UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 och/eller P-gp kan därför öka plasmakoncentrationen av dolutegravir. Läkemedel som inducerar dessa enzymer eller transportörer kan sänka plasmakoncentrationen av dolutegravir och minska den terapeutiska effekten av dolutegravir (se tabell 3).

Absorptionen av dolutegravir minskas av vissa antacida läkemedel (se tabell 3).

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

Lamivudin elimineras renalt. Aktiv renal utsöndring av lamivudin i urinen medieras via OCT2 och multidrug and toxin extrusion transportörer (MATE1 och MATE2-K). Trimetoprim (hämmare av dessa transportörer) har visat sig öka plasmakoncentrationen av lamivudin. Ökningen var dock inte kliniskt signifikant (se tabell 3). Dolutegravir är en OCT2- och MATE1-hämmare. Baserat på en korsstudieanalys var dock lamivudinkoncentrationerna ungefär desamma med respektive utan samtidig administrering av dolutegravir, vilket tyder på att dolutegravir inte har någon effekt på exponeringen av lamivudin *in vivo*. Lamivudin är också substrat för leverns upptagstransportör OCT1. Då hepatisk eliminering spelar en mindre roll vid clearance av lamivudin, är läkemedelsinteraktion på grund av hämning av OCT1 sannolikt inte kliniskt signifikant.

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

Effekt av dolutegravir, abakavir och lamivudin på andra läkemedels farmakokinetik

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

In vitro hämmade dolutegravir de renala transportörerna OCT2 och MATE1. *In vivo* observerades en sänkning av kreatininclearance (utsöndringsfraktionen är beroende av OCT2- och MATE1-transport) med 10–14 % hos patienter. *In vivo* kan dolutegravir öka plasmakoncentrationen av läkemedel vars utsöndring är beroende av OCT2 och/eller MATE1 (t.ex. fampridin (även kallat dalfampridin) och metformin) (se tabell 3).

In vitro hämmade dolutegravir de renala organiska anjonsupptagstransportörerna (OAT) 1 och OAT3. Baserat på avsaknaden av effekt på farmakokinetiken för OAT-substratet tenofovir *in vivo* är hämning

av OAT1 *in vivo* osannolik. Hämmning av OAT3 har inte studerats *in vivo*. Dolutegravir kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel vars utsöndring är beroende av OAT3.

In vitro-studier har visat att abakavir har potential att hämma CYP1A1 och begränsad potential att hämma metabolismen via CYP3A4. Abakavir hämmar MATE1 *in vitro*, kliniska konsekvenser är inte kända.

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

Fastställda och teoretiska interaktioner med vissa antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel redovisas i tabell 3.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan dolutegravir, abakavir, lamivudin och samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 3 (ökningar visas med "↑", minskningar med "↓", ingen förändring med "↔", ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan som "AUC", maximal observerad koncentration som "C_{max}" och koncentration vid slutet av doseringsintervall som "C_τ"). Tabellen ska inte betraktas som heltäckande men är representativ för de studerade läkemedelsklasserna.

Tabell 3: Läkemedelsinteraktioner

Läkemedel indelade efter terapiområde	Interaktion, förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer beträffande samtidig administrering
Antiretrovirala läkemedel		
<i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Etravirin utan boostade proteashämmare/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Etravirin utan boostade proteashämmare minskade plasmakoncentrationen av dolutegravir. Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras för patienter som tar etravirin utan boostade proteashämmare. Barn som väger minst 14 kg till under 25 kg: Dosrekommendationer finns i tabell 2 (se avsnitt 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
Darunavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 %	Ingen dosjustering krävs.

	Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historiska kontroller) (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras vid samtidig administrering av efavirenz. Barn som väger minst 14 kg till under 25 kg: Dosrekommendationer finns i tabell 2 (se avsnitt 4.2).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, en minskning av exponeringen liknande den som observeras med efavirenz förväntas på grund av induktion)	Samtidig administrering av nevirapin kan minska plasmakoncentrationen av dolutegravir på grund av enzyminduktion och har inte studerats. Effekten av nevirapin på dolutegravirexponeringen är sannolikt liknande eller mindre än den av efavirenz. Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras vid samtidig administrering av nevirapin. Barn som väger minst 14 kg till under 25 kg: Dosrekommendationer finns i tabell 2 (se avsnitt 4.2).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Nukleosida omvänt transkriptashämmare (NRTI)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Ingen dosjustering krävs när Triumeq kombineras med nukleosida omvänt transkriptashämmare.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin.	Interaktionen har inte studerats.	Triumeq rekommenderas inte för användning i kombination med emtricitabinnehållande läkemedel eftersom både lamivudin (i Triumeq) och emtricitabin är cytidinanaloger (dvs risk för intracellulära interaktioner, (se avsnitt 4.4)).
<i>Proteashämmare</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 %	Ingen dosjustering krävs.

	Atazanavir ↔ (historiska kontroller) (hämning av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	
Atazanavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras vid samtidig administrering av tipranavir/ritonavir. Barn som väger minst 14 kg till under 25 kg: Dosrekommendationer finns i tabell 2 (se avsnitt 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir sänker dolutegravirkoncentrationen, men baserat på begränsad mängd data, resulterade inte i minskad effekt i fas III-studier. Ingen dosjustering krävs.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↔ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Lopinavir+ritonavir/Abakavir	Abakavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Ingen dosjustering krävs.
Andra antivirala medel		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 %	Daclatasvir förändrade inte plasmakoncentrationen av dolutegravir i kliniskt relevant omfattning.

	C_{max} ↑ 29 % C_t ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Dolutegravir förändrade inte plasmakoncentrationen av daclatasvir. Ingen dosjustering krävs.
Läkemedel mot infektioner		
Trimetoprim/Sulfametoxazol (co-trimoxazol)/Abakavir Trimetoprim/Sulfametoxazol (co-trimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/300 mg engångsdos)	Interaktionen har inte studerats. Lamivudin: AUC ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (hämning av organisk katjontransportör)	Dosjustering av Triumeq krävs inte om inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).
Medel mot mykobakterier		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_t ↓ 72 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Dosen av dolutegravir ska justeras vid samtidig administrering av rifampicin. Barn som väger minst 14 kg till under 25 kg: Dosrekommendationer finns i tabell 2 (se avsnitt 4.2)
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_t ↓ 30 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Ingen dosjustering krävs.
Antikonvulsiva		
Karbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_t ↓ 73 %	Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras vid samtidig administrering av karbamazepin. Barn som väger minst 14 kg till under 25 kg: Dosrekommendationer finns i tabell 2 (se avsnitt 4.2)
Fenobarbital/Dolutegravir Fenytoin/Dolutegravir Oxkarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras vid samtidig administrering av dessa metabola inducerare. Barn som väger minst 14 kg till under 25 kg: Dosrekommendationer finns i tabell 2 (se avsnitt 4.2)

Antihistaminer (histamin-H2-receptorantagonister)		
Ranitidin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
Cimetidin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
Cytotoxiska medel		
Kladribin/Lamivudin	Interaktionen har inte studerats. <i>In vitro</i> hämmar lamivudin den intracellulära fosforyleringen av kladribin, vilket leder till en möjlig risk för minskad effekt av kladribin vid kombination i kliniska sammanhang. Vissa kliniska fynd stöder också en möjlig interaktion mellan lamivudin och kladribin.	Samtidig användning av Triumeq och kladribin rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).
Opioider		
Metadon/Abakavir (40 till 90 mg en gång dagligen i 14 dagar/600 mg engångsdos, sedan 600 mg två gånger dagligen i 14 dagar)	Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35 % Metadon: CL/F ↑22 %	Dosjustering av metadon behövs sannolikt inte hos majoriteten av patienter, ibland kan omtitrering av metadon krävas.
Retinoider		
Retinoida substanser (t.ex. isotretinoin)	Interaktionen har inte studerats. Möjlig interaktion med tanke på gemensam eliminationsväg via alkoholdehydrogenas (abakavirkomponenten).	Data är otillräckliga för rekommendationer beträffande dosjustering.
Diverse		
<i>Alkohol</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudin Etanol/Abakavir (0,7 g/kg engångsdos/600 mg engångsdos)	Interaktionen har inte studerats (hämmning av alkoholdehydrogenas). Abakavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔	Ingen dosjustering krävs.

<i>Sorbitol</i>		
Sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enstaka dos lamivudin oral lösning 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Triumeq och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (tex xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.
<i>Kaliumkanalblockerare</i>		
Fampridin (även kallat dalfampridin)/Dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administrering med dolutegravir kan orsaka krampanfall på grund av ökad plasmakoncentration av fampridin via hämning av OCT2-transportör; samtidig administrering har inte studerats. Samtidig administrering av fampridin och Triumeq är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Antacida och kosttillskott</i>		
Magnesium-/aluminiuminnehållande antacida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplex som binder till flervärda joner)	Magnesium-/aluminiuminnehållande antacida ska tas väl åtskilt i tid från administrering av Triumeq (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före intag av Triumeq)
Kalciumtillskott/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplex som binder till flervärda joner)	- Vid intag med föda kan Triumeq tas samtidigt med kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium. - Om Triumeq tas under fasta ska sådana tillskott tas minst 2 timmar efter eller 6 timmar före intag av Triumeq.
Järntillskott/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplex som binder till flervärda joner)	Angivna minskningar av dolutegravir-exponeringen observerades vid intag av dolutegravir och dessa kosttillskott under fasta. Vid intag tillsammans med föda påverkades förändringarna i exponering efter intag tillsammans med kalcium- eller järntillskott av födans effekt, resulterande i en exponering liknande den vid administrering av dolutegravir under fasta.
Multivitaminer (som innehåller kalcium, järn eller magnesium)/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.

<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg 1 ggr/dag: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg 2 ggr/dag: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 % .	Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosjustering av metformin övervägas vid samtidig administrering av dolutegravir med tanke på den ökade risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion på grund av ökad koncentration av metformin (avsnitt 4.4).
<i>Örtpreparat</i>		
Johannesört/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	Den rekommenderade dosen av dolutegravir ska justeras vid samtidig administrering av johannesört. Barn som väger minst 14 kg till under 25 kg: Dosrekommendationer finns i tabell 2 (se avsnitt 4.2)
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Effekt av dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Effekt av dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hade ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) eller progesteron. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs när dessa administreras samtidigt som Triumeq.
<i>Blodtryckssänkande läkemedel</i>		
Riociguat/Abakavir	Riociguat ↑ Abakavir hämmar CYP1A1 <i>in vitro</i> . Samtidig administrering av en enstaka dos av riociguat (0,5 mg) till hiv-patienter som fått Triumeq orsakade en, uppskattningsvis, trefaldigt högre AUC _(0-∞) för riociguat jämfört med riociguat AUC _(0-∞) som	Dosen riociguat kan behöva sänkas. Läs produktresumén för riociguat för doseringsrekommendationer.

	rapporterats hos friska individer.	
--	------------------------------------	--

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska få rådgivning med avseende på den potentiella risken för neuralrörsdefekter med dolutegravir (en komponent i Triumeq, se nedan), och effektiva preventivmedel ska även övervägas.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska nyttan och riskerna med att fortsätta behandlingen med Triumeq diskuteras med patienten.

Graviditet

Humandata från en övervakningsstudie över graviditetsutfall i Botswana visar en liten ökning av neuralrörsdefekter; 7 fall på 3 591 förlossningar (0,19 %; 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) hos mödrar som tog regimer innehållande dolutegravir vid tidpunkten för befruktning jämfört med 21 fall på 19 361 förlossningar (0,11 %; 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) hos kvinnor som exponerades för regimer utan dolutegravir vid tidpunkten för befruktning.

Incidensen av neuralrörsdefekter i den allmänna befolkningen varierar från 0,5–1 fall per 1 000 levande födda (0,05–0,1 %). De flesta neuralrörsdefekter inträffar inom embryoutvecklingens första 4 veckor efter befruktningen (cirka 6 veckor efter den senaste menstruationen). Om graviditet konstateras under första trimestern medan behandling med Triumeq pågår ska nyttan och riskerna med fortsatt behandling med Triumeq kontra byte till en annan antiretroviral regim diskuteras med patienten. Hänsyn ska tas till gestationsåldern och den kritiska tidsperioden med avseende på utveckling av neuralrörsdefekter.

Analyser av data från det antiretrovirala graviditetsregistret (Antiretroviral Pregnancy Registry) tyder inte på någon ökad risk för betydande missbildningar hos över 600 kvinnor som exponerades för dolutegravir under graviditeten. Dessa data är dock för närvarande otillräckliga för en analys av risken för neuralrörsdefekter.

I djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter av dolutegravir har inga oönskade utvecklingseffekter, inräknat neuralrörsdefekter, identifierats (se avsnitt 5.3).

Över 1 000 resultat från exponering för dolutegravir under graviditetens andra och tredje trimester visade inga tecken på en ökad risk för toxiska effekter hos foster eller nyfödda. Triumeq kan användas under graviditetens andra och tredje trimester när den förväntade nyttan överväger den eventuella risken för fostret.

Dolutegravir passerar placentan hos människor. Hos gravida kvinnor som lever med hiv var mediankoncentrationen av dolutegravir i fostrets navelsträng uppskattningsvis 1,3 gånger större jämfört med moderns perifera plasmakoncentration.

Det finns otillräcklig information gällande dolutegravirs effekter på nyfödda barn.

När det gäller lamivudin indikerar en stor mängd data (över 5 200 utfall under första trimestern) inte på någon missbildande toxicitet. En måttlig mängd data (över 1 200 utfall under första trimestern) visar inte på någon missbildande toxicitet för abakavir.

Abakavir och lamivudin kan hämma cellulär DNA-replikation och abakavir har visats vara karcinogent i djurmodeller (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Mitokondriell dysfunktion

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

Amning

Dolutegravir utsöndras i små mängder i bröstmjölks (en median på 0,033 har visats som kvot mellan dolutegravir i bröstmjölks och dolutegravir i moderns plasma). Det finns otillräcklig information om dolutegravirs effekter på nyfödda/spädbarn.

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

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

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Triumeq har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att yrsel har rapporterats vid behandling med dolutegravir.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna relaterade till dolutegravir och abakavir/lamivudin var illamående (12 %), insomni (7 %), yrsel (6 %) och huvudvärk (6 %).

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

överkänslighet mot abakavir inte kunnat uteslutas. I sådana fall ska läkemedel som innehåller abakavir sättas ut permanent.

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

Tabell över biverkningar

De biverkningar som är relaterade till de aktiva substanserna i Triumeq i kliniska studier och under användning efter marknadsintroduktion listas i tabell 4 per kroppssystem, organ och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 4: Tabell över biverkningar associerade med kombinationen dolutegravir + abakavir/lamivudin i en analys av poolade data från kliniska studier i fas IIb till fas IIIb eller under användning efter marknadsintroduktion och biverkningar vid behandling med dolutegravir, abakavir och lamivudin i kliniska studier och under användning efter marknadsintroduktion, vid användning med andra antiretrovirala medel.

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Mindre vanliga:	neutropeni ¹ , anemi ¹ , trombocytopeni ¹
Mycket sällsynta:	ren erytrocytaplasi ¹
<i>Immunsystemet:</i>	
Vanliga:	överkänslighet (se avsnitt 4.4)
Mindre vanliga:	immunreaktiveringssyndrom (se avsnitt 4.4)
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Vanliga:	anorexi ¹
Mindre vanliga:	hypertriglyceridemi, hyperglykemi
Mycket sällsynta:	laktacidosis ¹
<i>Psykiska störningar:</i>	
Mycket vanliga:	insomni
Vanliga:	onormala drömmar, depression, oro ¹ , mardrömmar, sömnstörningar
Mindre vanliga:	självordstankar eller självmordsförsök (framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen), panikattack
Sällsynta:	fullbordat självmord (framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen)
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga:	huvudvärk
Vanliga:	yrsel, dåsighet, letargi ¹

Mycket sällsynta:	perifer neuropati ¹ , parestesi ¹
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	
Vanliga:	hosta ¹ , symtom från näsan ¹
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga:	illamående, diarré
Vanliga:	kräkningar, väderspänningar, buksmärta, övre buksmärta, utspänd buk, obehag i buken, gastroesofageal reflux, dyspepsi
Sällsynta:	pankreatit ¹
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga:	förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT)
Mindre vanliga:	hepatit
Sällsynta:	akut leversvikt ¹ , förhöjt bilirubin ²
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga:	hudutslag, klåda, alopeci ¹
Mycket sällsynta:	erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsons syndrom ¹ , toxisk epidermal nekrolys ¹
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	
Vanliga:	artralgi ¹ , muskelrubbningar ¹ (inklusive myalgi ¹)
Sällsynta:	rabdomyolys ¹
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga:	trötthet
Vanliga:	asteni, feber ¹ , allmän sjukdomskänsla ¹
<i>Undersökningar:</i>	
Vanliga:	förhöjt kreatinfosfokinas (CK), ökad vikt
Sällsynta:	förhöjt amylas ¹
¹ Denna biverkning identifierades i kliniska studier eller under användning av dolutegravir, abakavir eller lamivudin tillsammans med andra antiretrovirala medel efter marknadsintroduktion. ² I kombination med förhöjda transaminaser.	

Beskrivning av ett urval biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

Både abakavir och dolutegravir är associerade med en risk för överkänslighetsreaktioner som observerades oftare med abakavir. Överkänslighetsreaktioner som observerats för var och en av dessa läkemedel (som beskrivs nedan) har många gemensamma drag, såsom feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på engagemang av flera organ. Tid till debut var typiskt 10–14 dagar för både abakavir- och dolutegravirassocierade reaktioner även om reaktioner mot abakavir kan förekomma när som helst under behandling. Om en överkänslighetsreaktion inte kan

uteslutas på kliniska grunder måste behandling med Triumeq avbrytas utan dröjsmål, och behandling med Triumeq eller andra läkemedel som innehåller abakavir eller dolutegravir får aldrig sättas in på nytt. Se avsnitt 4.4 för ytterligare information om patientvård i händelse av en misstänkt överkänslighetsreaktion mot Triumeq.

Överkänslighet mot dolutegravir

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

Överkänslighet mot abakavir

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

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

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

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

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

Metabola parametrar

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

Osteonekros

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Förändrade laboratorievärden

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

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

Samtidig infektion med hepatit B eller C

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

Pediatrik population

Det finns inga data från kliniska studier om effekterna av Triumeq i den pediatrika populationen. Enskilda innehållsämnen har undersökts på spädbarn, barn och ungdomar.

Baserat på tillgängliga data för dolutegravir använt i kombination med andra antiretrovirala medel för att behandla spädbarn, barn och ungdomar fanns det inga ytterligare identifierade säkerhetsproblem utöver dem som observerats i den vuxna populationen.

De enskilda läkemedlen med abakavir och lamivudin har undersökts separat, och som bakgrundsbehandling med dubbla nukleosider, i kombination med antiretroviral behandling för att behandla ART-naiva och ART-erfarna hiv-infekterade pediatrika patienter (tillgängliga data om användning av abakavir och lamivudin hos spädbarn yngre än tre månader är begränsade). Inga ytterligare typer av biverkningar har observerats utöver dem som beskrivits i den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet in vitro

Dolutegravir, abakavir och lamivudin har visats hämma replikation av laboratoriestammar och kliniska isolat av hiv i ett antal celltyper, däribland transformerade T-cellsinjer, monocyt-/makrofagderiverade linjer och primära odlingar av aktiverade mononukleära celler från perifert blod (PBMC) och monocytter/makrofager. Koncentrationen av aktiv substans som krävs för att påverka virusreplikation med 50 % (IC₅₀ – halva maximala hämmande koncentrationen) varierade beroende på virus och typ av värdcell.

IC₅₀ för dolutegravir hos olika laboratoriestammar var 0,5 nM vid användning av PBMC och vid användning av MT-4-celler varierade värdet mellan 0,7 och 2 nM. Liknande IC₅₀-värden sågs för

kliniska isolat utan större skillnader mellan subtyperna: i en panel med 24 hiv-1-isolat av subtyp A, B, C, D, E, F och G och grupp O med IC₅₀ på i genomsnitt 0,2 nM (intervall 0,02–2,14). IC₅₀ för 3 hiv-2-isolat var i genomsnitt 0,18 nM (intervall 0,09–0,61).

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

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

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

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

Antiviral aktivitet vid kombination med andra antivirala medel

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

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

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

Effekt av humant serum

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

Resistens

Resistens in vitro: (dolutegravir)

Seriepassage används för att studera resistensutveckling *in vitro*. Vid användning av laboriestedstammen HIVIII under 112 dagars passage uppkom selekterade mutationer långsamt, med substitutioner på position S153Y och F. Dessa mutationer selekterades inte hos patienter som behandlades med dolutegravir i de kliniska studierna. Vid användning av stam NL432 selekterades mutation E92Q (3-faldig förändring) och G193E (3-faldig förändring). Dessa mutationer har

selekterats hos patienter med befintlig resistens mot raltegravir och som sedan behandlades med dolutegravir (anges som sekundära mutationer för dolutegravir).

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

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

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

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

Resistens in vivo: (dolutegravir)

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

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

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

Abakavirresistenta isolat av hiv-1 har selekterats *in vitro* och *in vivo* och är associerade med specifika genotypiska förändringar i regionen som kodar för omvänt transkriptas (RT) (kodonerna M184V, K65R, L74V och Y115F). Under abakavirselektering *in vitro* uppträdde M184V-mutationen först och resulterade i en cirka 2-faldig ökning av IC₅₀, under det kliniska cut-off-värdet för abakavir på 4,5-faldig förändring. Fortsatt tillförsel i ökande läkemedelskoncentrationer resulterade i selektering för de dubbla RT-mutanterna 65R/184V och 74V/184V eller trippel-RT-mutanten 74V/115Y/184V. Två

mutationer gav en 7- till 8-faldig förändring av känsligheten för abakavir och kombinationer av tre mutationer krävdes för att åstadkomma en mer än 8-faldig förändring av känsligheten.

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

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

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

Effekter på EKG

Inga relevanta effekter sågs på QTc-intervallet vid dolutegravirdoser som var omkring 3-faldigt högre än den kliniska dosen. Liknande studier har inte utförts med varken abakavir eller lamivudin.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

I SINGLE behandlades 833 patienter med dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen plus fast dos abakavir-lamivudin (DTG + ABC/3TC) eller fast dos efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Patienternas medianålder vid baslinjen var 35 år, 16 % var kvinnor, 32 % icke-ljushyade, 7 % hade samtidig hepatit C-infektion och 4 % var i CDC-stadium C. Dessa karakteristika var likartade i båda behandlingsgrupperna. Resultat vecka 48 (inklusive resultaten avseende viktiga kovariat vid baslinjen) visas i tabell 5.

Tabell 5: Virologiska resultat av randomiserad behandling i SINGLE vecka 48 (snapshot-algoritm)

	Vecka 48	
	DTG 50 mg + ABC/3TC en gång dagligen N = 414	EFV/TDF/FTC en gång dagligen N = 419
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	88 %	81 %
Behandlingsdifferens*	7,4 % (95 % CI: 2,5 %; 12,3 %)	
Inget virologiskt svar†	5 %	6 %
Inga virologiska data vid 48-veckorsanalysfönstret	7 %	13 %
<u>Anledningar</u>		
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död‡	2 %	10 %
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra anledningar§	5 %	3 %
Data saknas för analysfönstret men kvar i studien	0	< 1 %
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml, avseende kovariater vid baslinjen		
Virusbelastning i plasma vid baslinjen (kopior/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100 000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 till < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Kön		
Män	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Kvinnor	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Ras		
Ljushyade	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afroamerikan/afrikanskt påbrå/annat	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Ålder (år)		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)

* Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.

† Inkluderar studiedeltagare som avbröt före vecka 48 på grund av avsaknad eller förlust av effekt och studiedeltagare som hade ≥ 50 kopior under 48-veckorsanalysfönstret.

‡ Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av en biverkning eller död vid någon tidpunkt under analysfönstret från dag 1 till vecka 48 om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling under analysfönstret.

§ Inkluderar skäl som återkallat samtycke, förlorad för uppföljning, avflyttat, protokollavvikelse. Förklaring: ABC/3TC = abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg i form av Kivexa/Epzicom fast doskombination (FDC)

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabin 200 mg i form av Atripla FDC.

I den primära 48-veckorsanalysen var andelen patienter med virologisk suppression i gruppen som fick dolutegravir + ABC/3TC större än i gruppen som fick EFV/TDF/FTC, $p = 0,003$, och samma behandlingsskillnad observerades hos studiedeltagarna grupperade per hiv-RNA-nivå ($<$ eller $>$ 100 000 kopior/ml). Mediantiden till virussuppression var kortare med ABC/3TC + DTG (28 mot 84 dagar, $p < 0,001$). Den justerade genomsnittliga förändringen av antalet CD4+-T-celler från baslinjen var 267 respektive 208 celler/mm³ ($p < 0,001$). Både analysen av tiden till virussuppression och av förändring från baslinjen var specificerade i förväg och justerade för multiplicitet. Vid vecka 96 var svaret 80 % respektive 72 %. Skillnaden i effektmåttet förblev statistiskt signifikant ($p = 0,006$). Det statistiskt högre svaret på DTG + ABC/3TC drevs på av en högre frekvens av avbrott på grund av biverkningar i gruppen som fick EFV/TDF/FTC, oavsett virusbelastningsstrata. Totala behandlingsskillnader vecka 96 gäller såväl för patienter med hög som för patienter med låg virusbelastning vid baslinjen. Vid vecka 144 i den öppna fasen av SINGLE var virologisk suppression bibehållen, DTG + ABC/3TC-armen (71 %) var superior jämfört med EFV/TDF/FTC-armen (63 %) och behandlingsdifferensen var 8,3 % (2,0, 14,6).

I SPRING-2 behandlades 822 patienter med antingen dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen eller raltegravir 400 mg två gånger dagligen (blindat), bägge med fast dos ABC/3TC (omkring 40 %) eller TDF/FTC (omkring 60 %) givet oblatat. Demografi och resultat sammanfattas i tabell 6. Dolutegravir var inte sämre än raltegravir, inklusive inom undergruppen av patienter som fick abakavir/lamivudin som bakgrundsbehandling.

Tabell 6: Demografi och virologiska resultat av randomiserad behandling i SPRING-2 (snapshotalgoritm)

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

I FLAMINGO behandlades 485 patienter med dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen eller darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg en gång dagligen, bägge med ABC/3TC (omkring 33 %) eller TDF/FTC (omkring 67 %). Alla behandlingar gavs oblandade. Demografi och resultat sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: Demografi och virologiska resultat vid vecka 48 av randomiserad behandling i FLAMINGO (snapshotalgoritm)

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

Effektresultat vecka 48		
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	90 %	83 %
Behandlingsdifferens*	7,1 % (95 % CI: 0,9 %, 13,2 %)	
Inget virologiskt svar†	6 %	7 %
Inga virologiska data från 48-veckorsanalysfönstret	4 %	10 %
<u>Anledningar</u>		
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller död‡	1 %	4 %
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra anledningar§	2 %	5 %
Data saknas för analysfönstret men kvar i studien	< 1 %	2 %
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml för dem på ABC/3TC	90 %	85 %
Mediantid till virussuppression**	28 dagar	85 dagar

* Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen, $p = 0,025$.

† Inkluderar studiedeltagare som avbröt före vecka 48 på grund av avsaknad eller förlust av effekt och studiedeltagare som hade ≥ 50 kopior under 48-veckorsanalysfönstret.

‡ Inkluderar studiedeltagare som avbröt på grund av en biverkning eller död vid någon tidpunkt under analysfönstret från dag 1 till vecka 48 om detta resulterade i avsaknad av virologiska data vid behandling under analysfönstret.

§ Inkluderar skäl som återkallat samtycke, förlorad för uppföljning, protokollavvikelse.

** $p < 0,001$.

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

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

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

Tabell 8: Demografi och virologiska resultat vid vecka 48 av randomiserad behandling i ARIA (snapshotalgoritm)

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

STRIIVING (201147) är en 48-veckors, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad multicenter- och non-inferiority-studie på patienter utan tidigare behandlingssvikt och utan dokumenterad resistens mot någon läkemedelsklass. Virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) patienter tilldelades slumpmässigt (1:1) fortsatt behandling med sin nuvarande ART-regim (2 NRTI plus antingen en PI, NNRTI eller INI) eller byte till ABC/DTG/3TC FDC filmdragerade tabletter en gång dagligen (tidigt byte). Samtidig infektion med hepatit B var ett av de viktigaste exklusionskriterierna. Majoriteten av patienterna var ljushyade (66 %) eller svarta (28 %) av manligt kön (87 %). De vanligaste smittvägarna var homosexuell (73 %) eller heterosexuell (29 %) kontakt. Andelen med positiv HCV-serologi var 7 %. Mediantiden från start av första ART var cirka 4,5 år.

Tabell 9: Resultat av randomiserad behandling i STRIIVING (snapshotalgoritm)

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

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

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

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

Pediatrik population

I en pågående öppen 48-veckors-, multicenterstudie i fas I/II (IMPAACT P1093/ING112578) utvärderades de farmakokinetiska parametrarna säkerhet, tolerabilitet och effekt för dolutegravir i kombinationsbehandling hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar i åldern ≥ 4 veckor till < 18 år, varav flertalet var behandlingserfarna.

Dolutegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel utvärderades hos behandlingsnaiva eller behandlingserfarna, INSTI-naiva, hiv-1-infekterade studiedeltagare i åldern 4 veckor till 18 år i den pågående öppna, dosfinnande, kliniska multicenterstudien IMPAACT P1093. Studiedeltagarna

stratifierades efter ålder; studiedeltagare från 12 till < 18 års ålder rekryterades till kohort I och studiedeltagare från 6 till < 12 års ålder rekryterades till kohort IIA. I båda kohorterna hade 67 % (16/24) av de studiedeltagare som fick rekommenderad dos (baserat på vikt och ålder) < 50 kopior/ml av hiv-1-RNA vecka 48 (snapshotalgoritmen).

Abakavir och lamivudin en gång dagligen, i kombination med ett tredje antiretroviralt läkemedel, utvärderades i en randomiserad multicenterprövning (ARROW) med hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva deltagare. Deltagare som randomiserades att få en dos en gång dagligen (n = 331) och som vägde minst 25 kg fick abakavir 600 mg och lamivudin 300 mg, antingen i form av tabletter med enbart abakavir/lamivudin eller kombinationstabletter med fast dos. Vecka 96 hade 69 % av de deltagare som fick abakavir och lamivudin en gång dagligen i kombination med ett tredje antiretroviralt läkemedel < 80 kopior/ml av hiv-1-RNA.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Triumeq filmdragerad tablett har visats vara bioekvivalent med filmdragerade tabletter med enbart dolutegravir och kombinationstabletter med fast dos av abakavir/lamivudin (ABC/3TC) administrerade separat. Detta visades i en 2-vägs crossover-, bioekvivalensstudie med en engångsdos Triumeq (under fasta) mot 1 tablett x 50 mg dolutegravir plus 1 tablett x 600 mg abakavir/300 mg lamivudin (under fasta) hos friska studiedeltagare (n = 66).

Den relativa biotillgängligheten för abakavir och lamivudin som ges i form av dispergerbara tabletter är jämförbar med den för filmdragerade tabletter. Den relativa biotillgängligheten för dolutegravir som ges i form av dispergerbara tabletter är cirka 1,7 gånger högre jämfört med filmdragerade tabletter. Därmed är Triumeq dispergerbara tabletter inte direkt utbytbara med Triumeq filmdragerade tabletter (se avsnitt 4.2).

Dolutegravirs, lamivudins och abakavirs farmakokinetiska egenskaper beskrivs nedan.

Absorption

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

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

Effekten av en fettrik måltid på Triumeq dispergerbar tablett utvärderades i en crossoverstudie med 2 kohorter och en engångsdos. Efter administrering av Triumeq dispergerbara tabletter med en fettrik måltid sjönk C_{max} i plasma för dolutegravir (29 %), abakavir (55 %) och lamivudin (36 %). AUC för alla tre komponenterna påverkades inte av föda. Dessa resultat visar att Triumeq dispergerbara tabletter kan tas med eller utan föda.

Distribution

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

Dolutegravir är höggradigt bundet till humana plasmaproteiner (> 99 %) baserat på *in vitro*-data. Dolutegravirs bindning till plasmaproteiner är oberoende av dolutegravirkoncentrationen. Total blod-plasmakvot för läkemedelsrelaterad radioaktivitetskoncentration varierade mellan 0,441 och 0,535, vilket tyder på minimal association mellan radioaktivitet och blodkroppar. Den obundna fraktionen av dolutegravir i plasma ökar vid låga halter serumalbumin (< 35 g/l), vilket observerats hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion. Studier av plasmaproteinbindning *in vitro* indikerar att abakavir endast binds i låg till måttlig grad (~49 %) till humana plasmaproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Lamivudin uppvisar linjär farmakokinetik över det terapeutiska dosintervallet och låg plasmaproteinbindning *in vitro* (< 36 %).

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

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

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

Metabolism

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

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

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

Läkemedelsinteraktioner

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

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

In vitro hämmade eller inducerade abakavir inte CYP-enzymerna (utöver CYP1A1 och CYP3A4 [begränsad potential], se avsnitt 4.5) och visade ingen eller en svag hämning av OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP och P-gp eller MATE2-K. Abakavir förväntas därför inte påverka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat av dessa enzymer eller transportörer.

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

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

Lamivudin metaboliserades inte signifikant av CYP-enzymerna.

Eliminering

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

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

Den observerade halveringstiden för lamivudin är 18 till 19 timmar. För patienter som fick lamivudin 300 mg en gång dagligen var den terminala intracellulära halveringstiden för lamivudin-TP 16 till 19 timmar. Genomsnittlig systemisk clearance av lamivudin är cirka 0,32 L/tim/kg, främst via njurclearance (> 70 %) via det organiska katjontransportsystemet. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att elimineringen av lamivudin påverkas av njurdysfunktion. Dossänkning krävs för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 4.2).

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

I en randomiserad dosfinnande studie uppvisade hiv-1-infekterade personer som behandlades med dolutegravir som monoterapi (ING111521) snabb och dosberoende antiviral aktivitet, med en

genomsnittlig minskning av hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ dag 11 för 50 mg-dosen. Antiviralt svar kvarstod i 3 till 4 dagar efter den sista dosen i 50 mg-gruppen.

Intracellulär farmakokinetik

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

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Baserat på data för lamivudin, rekommenderas inte Triumeq dispergerbara tabletter för patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se avsnitt 4.2).

Äldre

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

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

Pediatrik population

Farmakokinetiken för dolutegravir filmdragerade och dispergerbara tabletter hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar i åldern ≥ 4 veckor till < 18 år utvärderades i två pågående studier (IMPAACT P1093/ING112578 och ODYSSEY/201296). Genomsnittlig AUC_{0-24h} och C_{24h} för dolutegravir hos pediatrika hiv-1-infekterade studiedeltagare som vägde minst 14 kg var jämförbara med värdena för vuxna efter 50 mg en gång dagligen eller 50 mg två gånger dagligen. Genomsnittlig C_{max} är högre hos barn, men ökningen anses inte vara kliniskt signifikant eftersom säkerhetsprofilerna var likartade för pediatrika och vuxna studiedeltagare.

Farmakokinetiska data är tillgängliga för abakavir och lamivudin hos barn och ungdomar som får rekommenderade dosregimer med oral formulering och tablettformulering. De farmakokinetiska parametrarna är jämförbara med de som har rapporterats för vuxna. Hos barn och ungdomar som väger 14 kg till under 25 kg är den förväntade exponeringen (AUC_{0-24h}) för abakavir och lamivudin med Triumeq dispergerbara tabletter, vid rekommenderade doser, inom intervallet för förväntad exponering för de enskilda komponenterna baserat på populationsfarmakokinetisk modellering och simulering.

Polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer

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

Kön

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

Ras

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

Samtidig infektion med hepatit B eller C

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet

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

Varken abakavir eller lamivudin var mutagena i bakterietester men hämmade, i likhet med andra nukleosidanaloger, cellulär DNA-replikation i *in vitro* tester på däggdjur såsom muslymfomtest. Resultaten av ett mikrokärntest *in vivo* på råtta med kombinationen abakavir och lamivudin var negativa.

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

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

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

Allmäntoxicitet

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

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

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

Reproduktionstoxikologi

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Acesulfamkalium

Krospovidon

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Kiselbehandlad mikrokristallin cellulosa (cellulosa, mikrokristallin; kiseldioxid, kolloidal vattenfri)

Natriumstärkelseglykolat

Natriumstearylfumarat
Smakämne jordgubb-grädde
Sukralos

Tablettdragering

Gul järnoxid (E172)
Makrogol
Poly(vinyl)alkohol – partiellt hydrolyserad
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga, vita burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnsäker skruvkork av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten.

Varje burk innehåller 90 dispergerbara tabletter och ett torkmedel.

En doseringskopp av plast med markeringar i steg om 5 ml, från 15 ml till 40 ml, medföljer förpackningen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Den dispergerbara tabletten måste dispergeras (finfördelas) i dricksvatten. Tabletten/tabletterna ska dispergeras helt i 20 ml dricksvatten innan den/de sväljs och måste ges inom 30 minuter efter att dosen har beretts (se avsnitt 4.2 och Bruksanvisning steg-för-steg).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 september 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 20 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Eller

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polen

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen

(Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL BURK (ENDAST ENKELFÖRPACKNINGAR)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta loss bifogat Varningskort, som innehåller viktig säkerhetsinformation.

VARNING

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

Tryck här (med Varningskortet fastsatt)

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURKEN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

ViiV Healthcare BV

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL BURK (ENDAST FLERPACK – MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

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

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – DEL I FLERPACK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta loss bifogat Varningskort, som innehåller viktig säkerhetsinformation.

VARNING

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

Tryck här (med Varningskortet fastsatt)

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbara tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbara tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

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

Varje dispergerbar tablett innehåller:
5 mg dolutegravir (som natrium)
60 mg abakavir (som sulfat)
30 mg lamivudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbar tablett
90 dispergerbara tabletter

Förpackningen innehåller en doseringskopp.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta loss bifogat Varningskort, som innehåller viktig säkerhetsinformation.

VARNING

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

Tryck här (med Varningskortet fastsatt)

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

triumeq 5 mg/60 mg/30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURKEN 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbara tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbara tabletter
dolutegravir/abakavir/lamivudin

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

Varje dispergerbar tablett innehåller:
5 mg dolutegravir (som natrium)
60 mg abakavir (som sulfat)
30 mg lamivudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbar tablett
90 dispergerbara tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Förvara burken noggrant tillsluten.

Ta inte ut torkmedlet.
Svälj inte torkmedlet.

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

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

ViiV Healthcare BV

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/940/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

VARNINGSKORT TILL PATIENTER – TRIUMEQ TABLETTER OCH DISPERGERBARA TABLETTER

SIDA 1

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

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

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

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

(se kortets andra sida)

SIDA 2

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

Läkarens namn: Tel:.....

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

För allmänna frågor om Triumeq, kontakta:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande

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

1. Vad Triumeq är och vad det används för

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

Triumeq används för att behandla **hiv-infektion (hiv = humant immunbristvirus)** hos vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg.

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

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Triumeq

Ta inte Triumeq

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

Läs all information om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4 noga.

- om du tar ett annat läkemedel som heter **fampridin** (även kallat dalfampridin; som används vid multipel skleros).

→ Om du tror att något av detta gäller dig ska du tala om det för din läkare.

Varningar och försiktighet

VIKTIGT – Överkänslighetsreaktioner

Triumeq innehåller abakavir och dolutegravir. Båda dessa aktiva substanser kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Du ska aldrig ta abakavir eller läkemedel som innehåller abakavir igen om du haft en överkänslighetsreaktion: det kan bli livshotande.

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

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

Var särskilt försiktig med Triumeq

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

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

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir

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

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

Risk för kardiovaskulära händelser

Det kan inte uteslutas att abakavir kan öka risken för kardiovaskulära händelser.

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

Var uppmärksam på viktiga symtom

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

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

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

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

Barn

Detta läkemedel får inte ges till barn som väger mindre än 25 kg, eftersom dosen av varje aktiv substans i läkemedlet inte kan anpassas efter deras vikt.

Andra läkemedel och Triumeq

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

Ta inte Triumeq tillsammans med följande läkemedel:

- fampridin (även kallat dalfampridin), som används för att behandla **multipel skleros**.

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

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

- metformin, för behandling av **diabetes**
- så kallade **antacida** (syranutraliserande), läkemedel mot **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**. **Ta inte antacida** under 6 timmar innan du ska ta Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Triumeq (*se även avsnitt 3*).
- kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium. **Om du tar Triumeq med föda** kan du ta kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium samtidigt med Triumeq. **Om du inte tar Triumeq med föda ska du inte ta kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium** inom 6 timmar innan du ska ta Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Triumeq (*se också avsnitt 3*).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, för behandling av **hiv-infektion**
- läkemedel (vanligen vätskor) innehållande sorbitol och andra sockeralkoholer (som xylitol, mannitol, laktitol och maltitol), om de tas regelbundet
- andra läkemedel som innehåller lamivudin för behandling av **hiv-infektion** eller **hepatit B-infektion**
- kladribin, används för behandling av **hårcellsleukemi**
- rifampicin, för behandling av tuberkulos (tbc) och andra **bakterieinfektioner**
- trimetoprim/sulfametoxazol, ett antibiotikum för behandling av **bakterieinfektioner**
- fenytoin och fenobarbital, för behandling av **epilepsi**
- oxkarbamazepin och karbamazepin, för behandling av **epilepsi** och **bipolär sjukdom**
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel mot **lätt nedstämdhet** och **lindrig oro**.
- **metadon**, används som **heroinsubstitut**. Abakavir ökar hastigheten med vilken metadon försvinner från kroppen. Om du tar metadon, kommer du att kontrolleras med avseende på utsättningssymtom. Metadondosen kan behöva ändras.
- **riociguat**, för behandling av **högt blodtryck i blodkärlen** (lungartärerna) som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Din läkare kan behöva sänka din riociguat-dos eftersom abakavir kan öka riociguat-nivåerna i blodet.

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

Graviditet

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

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

Att ta Triumeq vid tiden för befruktningen eller under de sex första veckorna av graviditeten kan öka risken för en typ av missbildning som kallas neuralrörsdefekt, t.ex. ryggmärgsbräck (missbildad ryggmärg).

Om det skulle kunna hända att du blir gravid medan du får Triumeq:

→ **Tala med din läkare** och diskutera huruvida du behöver använda preventivmedel, exempelvis kondom eller p-piller.

Tala omedelbart om för läkaren om du blir gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kommer att se över din behandling. Sluta inte ta Triumeq utan att rådöra med din läkare eftersom detta kan skada dig och ditt ofödda barn.

Amning

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

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

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

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

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

Triumeq innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Triumeq

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

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

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

Användning för barn och ungdomar

Barn och ungdomar som väger minst 25 kg kan ta vuxendosen, dvs. en tablett en gång dagligen.

Om du väger under 25 kg kan du inte ta Triumeq filmdragerade tabletter, eftersom dosen av varje aktiv substans i läkemedlet inte kan anpassas efter din vikt. Din läkare ska förskriva Triumeq dispergerbara tabletter eller varje aktiv substans separat åt dig.

Triumeq finns som filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter. Filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter är inte samma sak. Därför ska du inte växla mellan filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter utan att först tala med din läkare.

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

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

Om du tar Triumeq med föda, kan du ta kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium samtidigt med Triumeq. **Om du inte tar Triumeq med föda** ska du inte ta kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium inom 6 timmar innan du ska ta Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Triumeq.

→ Tala med din läkare för att få mer råd om hur du tar kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium tillsammans med Triumeq.

Om du har tagit för stor mängd av Triumeq

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

Om du har glömt att ta Triumeq

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

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

Om du slutar att ta Triumeq

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Abakavir kan orsaka en överkänslighetsreaktion (en allvarlig allergisk reaktion), speciellt hos personer som har en särskild typ av gen som kallas HLA-B*5701. Även patienter som inte har genen HLA-B*5701 kan utveckla **en överkänslighetsreaktion** som beskrivs i den här bipacksedeln under rubriken ”Överkänslighetsreaktioner”. **Det är mycket viktigt att du läser och förstår informationen om denna allvarliga reaktion.**

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

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

Överkänslighetsreaktioner

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

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

Vem får dessa reaktioner?

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

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

Vilka är symtomen?

De vanligaste symtomen är:

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

Andra vanliga symtom är:

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

Andra symtom är:

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

När kommer dessa reaktioner?

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

Kontakta omedelbart din läkare:

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

Din läkare kan råda dig att sluta ta Triumeq.

Om du har slutat att ta Triumeq

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

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

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

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

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

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

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

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

Mycket vanliga biverkningar

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

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

Vanliga biverkningar

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

- överkänslighetsreaktion (se "Överkänslighetsreaktioner" tidigare i detta avsnitt)
- aptitlöshet
- hudutslag
- klåda (*pruritus*)
- kräkningar
- magsmärta
- magbesvär
- viktuppgång
- matsmältningsbesvär
- väderspänning (*flatulens*)

- yrsel
- onormala drömmar
- mardrömmar
- depression (känsla av djup nedstämdhet och värdelöshet)
- oro
- trötthet
- dåsighet
- feber (*hög kroppstemperatur*)
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- håravfall
- smärta och obehag i muskler
- ledsmärta
- svaghetskänsla
- allmän sjukdomskänsla.

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjda leverenzymvärden.

Mindre vanliga biverkningar

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

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

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

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

Sällsynta biverkningar

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

- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
- leversvikt (tecken på detta kan vara att hud och ögonvitor gulnar, eller ovanligt mörk urin)
- självmord (framförallt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem).

→ **Tala omedelbart med din läkare** om du upplever psykiska problem (se även andra psykiska problem ovan).

Sällsynta biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjda bilirubin-nivåer (ett test av leverfunktionen) i ditt blod
- förhöjd halt av ett enzym som kallas *amylas*.

Mycket sällsynta biverkningar

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

- domningar och stickningar i huden
- svaghetskänsla i armar och ben
- hudutslag, som kan bilda blåsor och se ut som små måltavlor (mörk fläck i mitten av ett ljusare område omgivet av en mörk ring) (*erythema multiforme*)

- ett utbrett hudutslag med blåsor och fjällande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*) och en allvarligare form som orsakar hudfjällning på mer än 30 % av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolys*)
- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)

Mycket sällsynta biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

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

Om du får biverkningar

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

Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv

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

Symtom på infektioner och inflammationer

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

- huvudvärk
- magknip
- andningssvårigheter.

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

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

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

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

Ledsmärta, stelhet och skelettbesvär

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

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

Tecken på osteonekros är:

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

Om du får något av dessa symtom:

→ **Tala om det för din läkare.**

Effekter på vikt samt blodfetter och blodsocker

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men det kan ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att ordinera tester för att hitta sådana förändringar.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Triumeq ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Inga särskilda temperaturanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är dolutegravir, abakavir och lamivudin. Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir, 600 mg abakavir (som sulfat) och 300 mg lamivudin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa, povidon, K29/32, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat, poly(vinyl)alkohol - partiellt hydrolyserat, titandioxid, makrogol/PEG, talk, svart järnoxid och röd järnoxid.
- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polen

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Polska

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

Frankrike

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergerbara tabletter dolutegravir/abakavir/lamivudin

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande

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

1. Vad Triumeq är och vad det används för

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

Triumeq används för att behandla **hiv-infektion (hiv = humant immunbristvirus)** hos barn som väger minst 14 kg till under 25 kg.

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

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

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Triumeq

Använd inte Triumeq

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

Läs all information om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4 noga.

- om barnet tar ett annat läkemedel som heter **fampridin** (även kallat dalfampridin; som används vid multipel skleros).

→ Om du tror att något av detta gäller barnet ska du tala om det för din läkare.

Varningar och försiktighet

VIKTIGT – Överkänslighetsreaktioner

Triumeq innehåller abakavir och dolutegravir. Båda dessa aktiva substanser kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Barnet ska aldrig ta abakavir eller läkemedel som innehåller abakavir igen om det haft en överkänslighetsreaktion: det kan bli livshotande.

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

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

Var särskilt försiktig med Triumeq

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

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

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir

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

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

Risk för kardiovaskulära händelser

Det kan inte uteslutas att abakavir kan öka risken för kardiovaskulära händelser.

→ **Tala om för din läkare** om barnet har kardiovaskulära problem, om det röker eller om det har andra sjukdomar som kan öka risken för kardiovaskulära sjukdomar såsom högt blodtryck eller diabetes. Sluta inte att ge Triumeq såvida inte läkaren råder dig till att göra det.

Var uppmärksam på viktiga symtom

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

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

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

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

Barn

Detta läkemedel får inte ges till barn som väger mindre än 14 kg, eftersom dosen av varje aktiv substans i läkemedlet inte kan anpassas efter deras vikt.

Barn måste **komma till inbokade läkarbesök** (*mer information finns i avsnitt 3, Hur du ger Triumeq*).

Andra läkemedel och Triumeq

Tala om för din läkare om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

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

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

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

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

Graviditet

Patienter som är gravida, tror att de kan vara gravida eller planerar att skaffa barn:

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

Att ta Triumeq vid tiden för befruktningen eller under de sex första veckorna av graviditeten kan öka risken för en typ av missbildning som kallas neuralrörsdefekt, t.ex. ryggmärgsbräck (missbildad ryggmärg).

Patienter som skulle kunna bli gravida medan de får Triumeq:

→ **Tala med din läkare** och diskutera huruvida du behöver använda preventivmedel, exempelvis kondom eller p-piller.

Tala omedelbart om för läkaren om du blir gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kommer att se över din behandling. Sluta inte ta Triumeq utan att rådöra med din läkare eftersom detta kan skada dig och ditt ofödda barn.

Amning

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

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

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

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

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

Triumeq innehåller natrium.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dispergerbar tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du ger Triumeq

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

Läkaren beslutar vilken dos av Triumeq som barnet ska få, beroende på hur mycket barnet väger.

Om barnet väger under 14 kg är Triumeq inte lämpligt för barnet, eftersom det inte är känt om Triumeq är säkert och effektivt. Din läkare ska förskriva varje aktiv substans separat åt barnet.

Triumeq kan ges **med eller utan mat**.

De dispergerbara tablettorna måste dispergeras (finfördelas) i dricksvatten. Tablettorna ska dispergeras helt innan de sväljs. Tablettorna får inte tuggas, delas eller krossas.

Barns dos av Triumeq måste justeras allt eftersom de ökar i vikt.

→ Därför är det viktigt att barn **kommer till inbokade läkarbesök**.

Triumeq finns som filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter. Filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter är inte samma sak. Därför ska du inte växla mellan filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter utan att först tala med din läkare.

Ge inte antacida inom 6 timmar innan du ger Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du har gett Triumeq. Andra syranneutraliserande läkemedel såsom ranitidin och omeprazol kan tas samtidigt som Triumeq.

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

Om du ger Triumeq med föda, kan du ge kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium samtidigt med Triumeq. **Om du inte ger Triumeq med föda** ska du inte ge kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium inom 6 timmar innan du ger Triumeq, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du har gett Triumeq.

→ Tala med din läkare för att få mer råd om hur du tar kosttillskott eller multivitaminer innehållande kalcium, järn eller magnesium tillsammans med Triumeq.

Om du har gett för stor mängd av Triumeq

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

Om du har glömt att ge Triumeq

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

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

Om du har slutat att ge Triumeq

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Abakavir kan orsaka en överkänslighetsreaktion (en allvarlig allergisk reaktion), speciellt hos personer som har en särskild typ av gen som kallas HLA-B*5701. Även patienter som inte har genen HLA-B*5701 kan utveckla **en överkänslighetsreaktion** som beskrivs i den här bipacksedeln under rubriken "Överkänslighetsreaktioner". **Det är mycket viktigt att du läser och förstår informationen om denna allvarliga reaktion.**

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

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

Överkänslighetsreaktioner

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

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

Vem får dessa reaktioner?

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

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

Vilka är symtomen?

De vanligaste symtomen är:

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

Andra vanliga symtom är:

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

Andra symtom är:

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

När kommer dessa reaktioner?

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

Kontakta omedelbart din läkare:

1 om barnet får hudutslag ELLER

2 om barnet får symtom från minst 2 av följande grupper:

- feber
- andfåddhet, halsont eller hosta
- illamående eller kräkningar, diarré eller buksmärta
- uttalad trötthet eller värk och smärta eller allmän sjukdomskänsla.

Din läkare kan råda dig att sluta ge Triumeq.

Om du har slutat att ge Triumeq

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

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

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

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

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

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

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

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

Mycket vanliga biverkningar

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

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

Vanliga biverkningar

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

- överkänslighetsreaktion (se ”Överkänslighetsreaktioner” tidigare i detta avsnitt)
- aptitlöshet
- hudutslag
- klåda (*pruritus*)
- kräkningar
- magsmärta
- magbesvär
- viktuppgång
- matsmältningsbesvär

- väderspänning (*flatulens*)
- yrsel
- onormala drömmar
- mardrömmar
- depression (känsla av djup nedstämdhet och värdelöshet)
- oro
- trötthet
- dåsighet
- feber (*hög kroppstemperatur*)
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- håravfall
- smärta och obehag i muskler
- ledsmärta
- svaghetskänsla
- allmän sjukdomskänsla.

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjda leverenzymvärden.

Mindre vanliga biverkningar

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

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

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

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

Sällsynta biverkningar

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

- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
- leversvikt (tecken på detta kan vara att hud och ögonvitor gulnar, eller ovanligt mörk urin)
- självmord (framförallt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem).

→ **Tala omedelbart med din läkare** om du upplever psykiska problem (se även andra psykiska problem ovan).

Sällsynta biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjda bilirubin-nivåer (ett test av leverfunktionen) i ditt blod
- förhöjd halt av ett enzym som kallas *amylas*.

Mycket sällsynta biverkningar

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

- domningar och stickningar i huden
- svaghetskänsla i armar och ben

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

Mycket sällsynta biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

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

Om ditt barn får biverkningar

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

Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv

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

Symtom på infektioner och inflammationer

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

- huvudvärk
- magknip
- andningssvårigheter.

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

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

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

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

Ledsmärta, stelhet och skelettbesvär

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

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

Tecken på osteonekros är:

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

Om du får något av dessa symtom:

→ **Tala om det för din läkare.**

Effekter på vikt samt blodfetter och blodsocker

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men det kan ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att ordinera tester för att hitta sådana förändringar.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Triumeq ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Inga särskilda temperaturanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är dolutegravir, abakavir och lamivudin. Varje tablett innehåller dolutegravirnatrium motsvarande 5 mg dolutegravir, 60 mg abakavir (som sulfat) och 30 mg lamivudin.
- Övriga innehållsämnen är acesulfamkalium, kros повідon, mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa, povidon, kiselbehandlad mikrokristallin cellulosa (cellulosa, mikrokristallin; kiseldioxid, kolloidal vattenfri), natriumstärkelseglykolat, natriumstearylfumarat, smakämne jordgubb-grädde, sukralos, poly(vinyl)alkohol – partiellt hydrolyserad, makrogol, talk, titandioxid (E171) och gul järnoxid (E172).
- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dispergerbar tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Triumeq dispergerbara tabletter är gula, bikonvexa, kapselformade och präglade med ”SV WTU” på ena sidan.

De dispergerbara tablettorna finns i burkar med 90 tabletter.

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

En doseringskopp medföljer förpackningen.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

VIIHVIV 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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

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

7. Bruksanvisning steg-för-steg

Läs denna bruksanvisning innan du ger en dos av läkemedlet.
Följ stegen och använd rent dricksvatten för att bereda och ge en dos till ett barn.

Viktig information

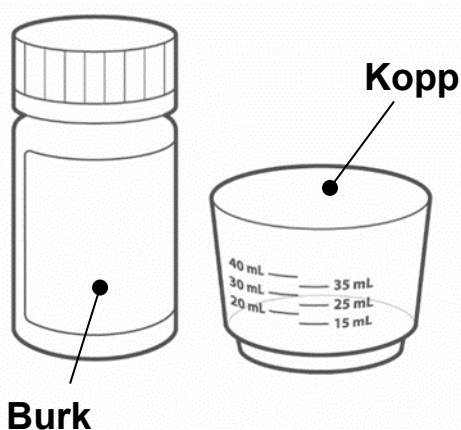
Ge alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tabletterna får **inte** tuggas, delas eller krossas.

Om du har glömt en dos ska du ge den så snart du kommer ihåg det. Om det är dags för nästa dos inom 4 timmar ska du dock hoppa över den dos du missat och ge nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan med barnets behandling som tidigare. Ge inte 2 doser samtidigt och ge inte mer läkemedel än vad läkaren har ordinerat.

Kontakta läkaren om barnet inte vill eller kan ta hela dosen.

Om du ger för mycket läkemedel, uppsök omedelbart akutvård.



Förpackningen innehåller:

- En burk innehållande 90 tabletter.
- Doseringskopp.

Du behöver också:

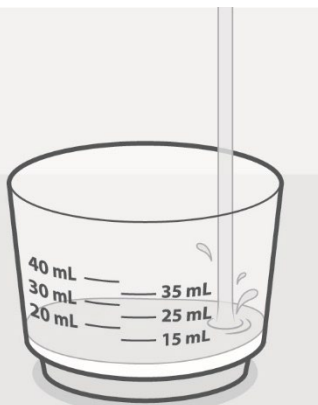
- Rent dricksvatten.

Förberedelser

1. Häll upp vatten

Volymguide

Antal tabletter	Vatten-volym
5	20 ml
6	20 ml

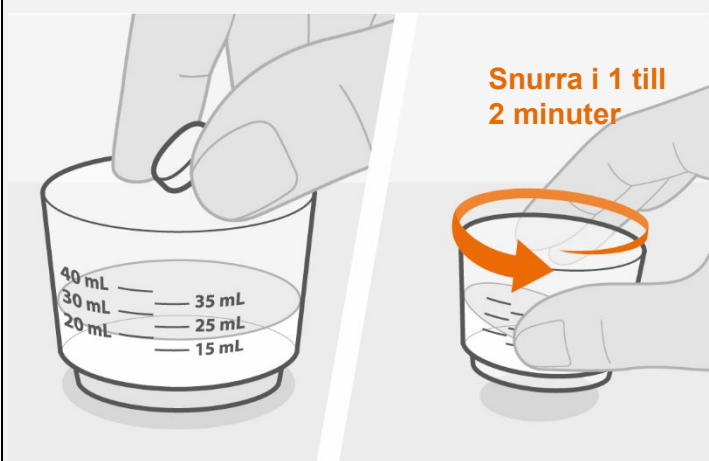


- Häll upp rent dricksvatten i koppen.
I volymguiden ovan ser du hur mycket vatten som behövs för den ordinerade dosen.

Använd endast dricksvatten.

- Använd **inte** någon annan dryck eller mat för att bereda dosen

2. Bered läkemedlet



- Tillsätt det ordinerade antalet tabletter till vattnet.
- Snurra koppen i 1 till 2 minuter så att tabletten/tabletterna dispergeras (finfördelas). Läkemedlet blir grumligt. Var noga med att inte spilla något av läkemedlet.
- Kontrollera att tabletten/tabletterna har dispergerats. Om vattnet fortfarande innehåller klumpar, fortsätt att snurra koppen tills de har försvunnit.

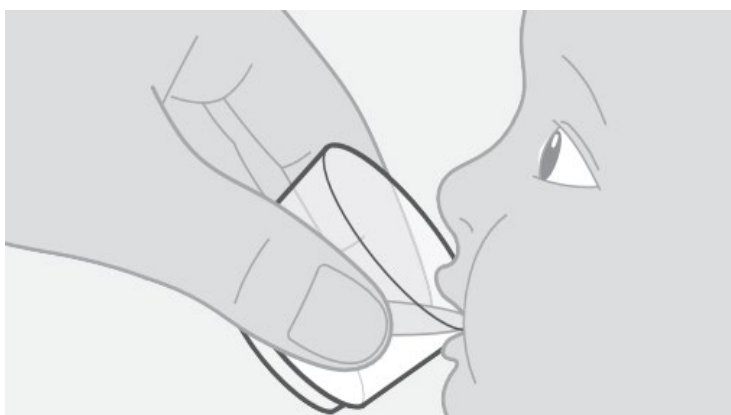
Om du spillar läkemedel, torka upp spillet.

Kasta resten av det beredda läkemedlet och bered en ny dos.

När du har berett läkemedelsdosen måste du ge den inom 30 minuter. Om det har gått mer än 30 minuter ska du hålla ut hela dosen, skölja koppen med vatten och bereda en ny läkemedelsdos.

Ge läkemedlet

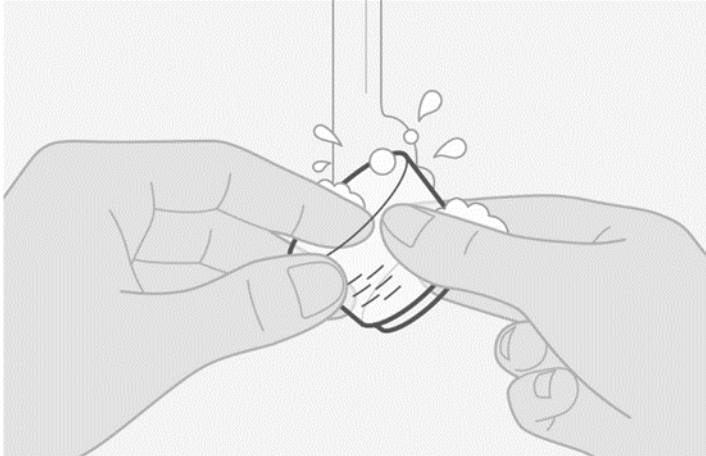
3. Ge läkemedlet



- Se till att barnet står eller sitter upprätt. Ge barnet allt berett läkemedel.
- Tillsätt ytterligare 15 ml dricksvatten eller mindre till koppen, snurra den och ge barnet allt vatten i koppen.
- **Upprepa om det finns något läkemedel kvar för att säkerställa att barnet får i sig hela dosen.**

Rengöring

4. Rengör doseringskoppen



- Rengör koppen med vatten.
- Koppen måste rengöras innan du bereder nästa dos.

Förvaringsanvisningar

Förvara tablettorna i burken. Tillslut burken väl.

Burken innehåller torkmedel som håller tablettorna torra. Svälj **inte** torkmedlet. Ta **inte** ut torkmedlet.

Förvara alla läkemedel utom räckhåll för barn.

Avfallshantering

När alla tablettorna i burken har tagits eller inte längre behövs, ska du kasta burken och koppen i enlighet med gällande föreskrifter för hushållsavfall.

Du får en ny kopp i nästa förpackning.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll från den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för dolutegravir, dolutegravir/abakavir/lamivudin, dolutegravir/lamivudin, är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om kardiovaskulära händelser från litteraturen angående abakavir, inklusive en rimlig verkningsmekanism, så anser PRAC att varningar och försiktighet vid användande av abakavir-innehållande produkter behöver uppdateras för att på ett adekvat sätt reflektera aktuell nivå av information rörande kardiovaskulära händelser och, i linje med aktuella terapeutiska riktlinjer, att en rekommendation som avråder användning av abakavir-innehållande produkter hos patienter med hög kardiovaskulär risk också ska ingå i produktinformationen. PRAC konkluderade att produktinformationen hos abakavir-innehållande produkter, som i fallet med Triumeq (dolutegravir/abakavir/lamivudin) ska uppdateras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat rekommendationen från PRAC, så instämmer CHMP i PRAC:s vetenskapliga slutsatser och underlag för rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för dolutegravir, dolutegravir/abakavir/lamivudin, dolutegravir/lamivudin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller dolutegravir/abakavir/lamivudin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning av Triumeq ändras.