

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg dolutegravir (als natriumzout), 600 mg abacavir (als sulfaat) en 300 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet)

Paarse, biconvexe, filmomhulde ovale tabletten van ongeveer 22 x 11 mm, aan één zijde voorzien van de inscriptie '572 Tri'.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Triumeq is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar die ten minste 40 kg wegen en die geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Voorafgaand aan het starten van een behandeling met middelen die abacavir bevatten dient elke hiv-patiënt gescreend te worden op het drager zijn van het HLA-B\*5701-allel, ongeacht ras (zie rubriek 4.4). Abacavir mag niet worden gebruikt bij patiënten die drager zijn van het HLA-B\*5701-allel.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden voorgeschreven door een arts die ervaren is in de behandeling van hiv-infecties.

#### Dosering

*Volwassenen en adolescenten (met een gewicht van ten minste 40 kg)*

De aanbevolen dosering Triumeq bij volwassenen en adolescenten is eenmaal daags één tablet.

Triumeq mag niet worden toegediend aan volwassenen en adolescenten die minder wegen dan 40 kg omdat het een tablet is in een vaste dosiscombinatie die niet verlaagd kan worden.

Triumeq is een tablet in een vaste dosiscombinatie en mag niet worden voorgeschreven aan patiënten bij wie aanpassingen van de dosering nodig zijn. Afzonderlijke preparaten van dolutegravir, abacavir

of lamivudine zijn verkrijgbaar in gevallen waarin staken van het gebruik of aanpassing van de dosering van een van de werkzame stoffen geïndiceerd is. In deze gevallen wordt de arts verwezen naar de afzonderlijke productinformatie van deze geneesmiddelen.

#### *Gemiste doses*

Als de patiënt een dosis Triumeq mist, dient de patiënt Triumeq zo snel mogelijk alsnog in te nemen, mits de volgende dosis niet binnen 4 uur moet worden ingenomen. Als de volgende dosis binnen 4 uur moet worden ingenomen, dient de patiënt de gemiste dosis niet in te nemen en gewoon verder te gaan met het gebruikelijke doseringsschema.

#### *Ouderen*

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dolutegravir, abacavir en lamivudine bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er is geen bewijs dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassen patiënten (zie rubriek 5.2). Speciale aandacht wordt aanbevolen in deze leeftijdsgroep, vanwege leeftijdsgebonden veranderingen, zoals de afname van de nierfunctie en verandering van hematologische parameters.

#### *Verminderde nierfunctie*

Triumeq wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min (zie rubriek 5.2).

#### *Verminderde leverfunctie*

Abacavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik van Triumeq niet aanbevolen, tenzij het noodzakelijk wordt geacht. Bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5-6) is nauwkeurige controle vereist inclusief controle van abacavir plasmaconcentraties, indien mogelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Triumeq bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

##### Oraal gebruik

Triumeq kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor dolutegravir, abacavir of lamivudine of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). Zie rubrieken 4.4 en 4.8.

Gelijktijdige toediening met dofetilide (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Overdracht van hiv

Hoewel bewezen is dat effectieve virussuppressie met antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een resterend risico niet worden uitgesloten. Voorzorgen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

#### Overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8)

Abacavir en dolutegravir zijn beide in verband gebracht met een risico op overgevoeligheidsreacties (HSR, *hypersensitivity reactions*) (zie rubriek 4.8) en delen een aantal gemeenschappelijke eigenschappen zoals koorts en/of rash met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen. Het is klinisch niet mogelijk om vast te stellen of een overgevoeligheidsreactie bij Triumeq wordt veroorzaakt door abacavir of dolutegravir. Overgevoeligheidsreacties zijn vaker waargenomen bij abacavir, waarbij een aantal levensbedreigend waren en in zeldzame gevallen fataal, wanneer ze niet op de juiste manier werden behandeld. Het risico op een overgevoeligheidsreactie met abacavir is aanzienlijk groter voor patiënten die positief testen op het HLA-B\*5701-allel. Bij patiënten die geen drager zijn van dit allel zijn deze overgevoeligheidsreacties echter in een lagere frequentie ook gemeld.

Daarom moeten te allen tijde de volgende instructies gevolgd worden:

- De HLB-B\*5701-status moet altijd worden gedocumenteerd voordat met de behandeling wordt begonnen.
- Bij patiënten met een positieve HLA-B\*5701-status mag nooit een behandeling worden gestart met Triumeq. Dit geldt ook bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701-status van wie wordt vermoed dat ze een abacavir-overgevoeligheidsreactie hebben ontwikkeld in een eerdere behandeling met abacavir.
- **Er moet onmiddellijk met de behandeling met Triumeq worden gestopt**, zelfs bij het ontbreken van het HLA-B\*5701-allel, als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed. Vertraging in het stoppen van de behandeling met Triumeq nadat zich een overgevoeligheid begint voor te doen kan leiden tot een snelle en levensbedreigende reactie. De klinische status inclusief leveraminotransferases en bilirubine dient te worden gecontroleerd.
- Nadat de behandeling met Triumeq wordt gestaakt vanwege een vermoede overgevoeligheidsreactie, **mogen Triumeq en andere geneesmiddelen met abacavir of dolutegravir nooit weer worden gestart**.
- Het opnieuw starten van de behandeling met middelen met abacavir na een verdenking van een overgevoeligheidsreactie op abacavir kan leiden tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende reactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden.
- Om te voorkomen dat patiënten de behandeling met abacavir en dolutegravir hervatten, moeten patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad geïnstrueerd worden hun resterende Triumeq-tabletten in te leveren.

#### Klinische beschrijving van overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij <1% van de patiënten die tijdens klinische onderzoeken met dolutegravir werden behandeld. Deze werden gekenmerkt door rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder ernstige leverreacties.

Overgevoeligheidsreacties met abacavir zijn goed in kaart gebracht dankzij klinische onderzoeken en postmarketing follow-up. Symptomen traden gewoonlijk op binnen de eerste zes weken na het begin van de behandeling met abacavir (mediane tijd tot optreden 11 dagen), **hoewel deze reacties op elk moment tijdens de behandeling kunnen optreden**.

Bij bijna alle overgevoeligheidsreacties op abacavir maken koorts en/of rash deel uit van de symptomen. Andere klachten en symptomen die zijn waargenomen als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie op abacavir worden in detail beschreven in rubriek 4.8 (Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen), waaronder respiratoire en gastro-intestinale symptomen. Belangrijk is

dat dergelijke symptomen **kunnen leiden tot een verkeerde diagnose omdat een overgevoeligheidsreactie kan worden aangezien voor een respiratoire aandoening (pneumonie, bronchitis, faryngitis) of gastro-enteritis**. De symptomen die in verband gebracht worden met deze overgevoeligheidsreactie verergeren bij het voortzetten van de therapie en **kunnen levensbedreigend zijn**. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na het stopzetten van de behandeling met abacavir.

In zeldzame gevallen hadden patiënten die met abacavir waren gestopt om andere redenen dan een overgevoeligheidsreactie, ook levensbedreigende reacties ontwikkeld binnen enkele uren na het opnieuw starten van de behandeling met abacavir (zie rubriek 4.8 *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*). Het hervatten van de behandeling met abacavir moet in dergelijke gevallen worden gedaan in een omgeving waarin medische hulp onmiddellijk voorhanden is.

#### *Gewicht en metabole parameters*

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

#### Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Triumeq zijn niet vastgesteld bij patiënten met significante onderliggende leveraandoeningen. Triumeq wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande gestoorde leverfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van leverfunctiestoornissen gedurende antiretrovirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Als er bewijs bestaat dat de leveraandoening bij dergelijke patiënten verslechtert, moet onderbreking of staken van de behandeling worden overwogen.

#### Patiënten met chronische hepatitis B of C

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale combinatietherapie lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. Zie in het geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C ook de desbetreffende productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Triumeq bevat lamivudine, dat actief is tegen hepatitis B. Abacavir en dolutegravir hebben deze werking niet. Monotherapie met lamivudine wordt over het algemeen niet beschouwd als een adequate behandeling voor hepatitis B, omdat de kans op resistentie van het hepatitis B-virus daarbij groot is. Als Triumeq wordt gebruikt bij patiënten die ook geïnfecteerd zijn met het hepatitis B-virus, is een aanvullend antiviraal geneesmiddel daarom meestal nodig. Raadpleeg de behandelrichtlijnen.

Indien het gebruik van Triumeq wordt gestaakt bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B-virus, wordt periodieke controle van zowel de leverfunctiewaarden als markers van HBV-replicatie aanbevolen, omdat stoppen met lamivudine kan leiden tot acute exacerbatie van hepatitis.

### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* - CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (vaak PCP genoemd). Alle ontstekingsymptomen moeten worden beoordeeld en zo nodig worden behandeld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter meer variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Verhogingen in leverfunctiewaarden die consistent zijn met het immuunreconstitutesyndroom zijn waargenomen bij een aantal patiënten die ook geïnfecteerd waren met hepatitis B en/of C bij het begin van de behandeling met dolutegravir. Controle van leverfunctiewaarden wordt aanbevolen bij patiënten die een gelijktijdige hepatitis B- en/of -C-infectie hebben (zie *Patiënten met chronische hepatitis B of C* eerder in deze rubriek en zie ook rubriek 4.8).

### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

### Myocardinfarct

In observationele onderzoeken is een verband aangetoond tussen het optreden van een myocardinfarct en het gebruik van abacavir. De patiënten die zijn onderzocht waren voornamelijk patiënten die eerder waren behandeld met antiretrovirale therapie. Gegevens uit klinische onderzoeken lieten een beperkt aantal myocardinfarcten zien; een kleine risicotoename kon daardoor niet worden uitgesloten. In totaliteit vertoonden de beschikbare gegevens uit de observationele onderzoeken en uit de gerandomiseerde onderzoeken enige inconsequenties, waardoor een causaal verband tussen de abacavirbehandeling en het risico op het optreden van een myocardinfarct noch kan worden bevestigd, noch kan worden weerlegd. Tot op heden is er geen algemeen aanvaard biologisch mechanisme dat een mogelijke risicotoename kan verklaren. Bij het voorschrijven van Triumeq dient actie te worden genomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) zoveel mogelijk te minimaliseren.

### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, bisfosfonaten, alcohol, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

### Opportunistische infecties

Patiënten moeten erop worden gewezen dat Triumeq of enig ander antiretroviraal middel hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom moeten patiënten onder nauwkeurige klinische observatie blijven van artsen die ervaren zijn in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

### Geneesmiddelresistentie

Aangezien de aanbevolen dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is voor patiënten met resistentie voor integraseremmers, wordt het gebruik van Triumeq niet aanbevolen voor patiënten met resistentie tegen integraseremmers.

### Geneesmiddelinteracties

Aangezien de aanbevolen dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), efavirenz, nevirapine, rifampicine, tipranavir/ritonavir, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en sint-janskruid, wordt het gebruik van Triumeq niet aanbevolen voor patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5).

Triumeq dient niet gelijktijdig te worden toegediend met antacida die polyvalente kationen bevatten. Het wordt aanbevolen dat Triumeq 2 uur voor of 6 uur na deze middelen wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen dat Triumeq 2 uur voor of 6 uur na het nemen van calcium- of ijzersupplementen wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

Metformineconcentraties werden door dolutegravir verhoogd. Om de glycemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van dolutegravir met metformine wordt gestart of gestopt (zie rubriek 4.5). Metformine wordt renaal geëlimineerd; het is daarom belangrijk de nierfunctie te controleren wanneer er gelijktijdig met dolutegravir wordt behandeld. Deze combinatie kan het risico op lactaatacidose verhogen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (stadium 3a creatinineklaring [CrCl] 45-59 ml/min); een voorzichtige benadering wordt aanbevolen. Verlaging van de metforminedosis moet serieus worden overwogen.

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Triumeq mag niet worden ingenomen met enig ander geneesmiddel dat dolutegravir, abacavir, lamivudine of emtricitabine bevat.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Triumeq bevat dolutegravir, abacavir en lamivudine; daarom zijn de interacties die voor deze middelen gevonden zijn relevant voor Triumeq. Er worden geen klinisch significante geneesmiddelinteracties verwacht tussen dolutegravir, abacavir en lamivudine.

### Effect van andere middelen op de farmacokinetiek van dolutegravir, abacavir en lamivudine

Dolutegravir wordt voornamelijk geëlimineerd via metabolisme door uridinedifosfaatglucuronosyl transferase (UGT) 1A1. Dolutegravir is ook een substraat van UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein, BCRP*). De gelijktijdige toediening van Triumeq en andere geneesmiddelen die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 en/of P-gp remmen, kan derhalve de plasmaconcentratie van dolutegravir verhogen. Geneesmiddelen die deze enzymen of transporters induceren kunnen de plasmaconcentratie van dolutegravir verlagen en het therapeutische effect van dolutegravir verminderen (zie tabel 1).

De absorptie van dolutegravir wordt verminderd door bepaalde antacida (zie tabel 1).

Abacavir wordt gemetaboliseerd door UGT (UGT2B7) en door alcoholdehydrogenase; gelijktijdige toediening van induceerders (bijv. rifampicine, carbamazepine en fenytoïne) of remmers (bijv. valproïnezuur) van UGT-enzymen of gelijktijdige toediening van middelen die geëlimineerd worden door alcoholdehydrogenase, zou de blootstelling aan abacavir kunnen veranderen.

Lamivudine wordt renaal geklaard. Actieve renale uitscheiding van lamivudine in de urine wordt geregeld door het organisch-kationtransportsysteem (OCT) 2 en multigeneesmiddel- en toxine-extrusietransporters (MATE1 en MATE2-K). Van trimethoprim (een remmer van deze geneesmiddeltransporters) is aangetoond dat het de plasmaconcentraties van lamivudine verhoogt; de resulterende verhoging was echter niet klinisch significant (zie tabel 1). Dolutegravir is een OCT2- en MATE1-remmer; op basis van een kruisstudieanalyse bleken de lamivudineconcentraties met en zonder gelijktijdige toediening van dolutegravir echter vergelijkbaar te zijn, hetgeen aangeeft dat dolutegravir geen effect heeft op de *in-vivo* blootstelling aan lamivudine. Lamivudine is ook substraat van de hepatische uptake transporter OCT1. Aangezien eliminatie via de lever een geringe rol speelt bij de klaring van lamivudine, is het onwaarschijnlijk dat geneesmiddelinteracties door de remming van OCT1 klinisch significant zijn.

Hoewel abacavir en lamivudine *in vitro* substraten zijn van BCRP en P-gp, is het, gezien de hoge absolute biologische beschikbaarheid van abacavir en lamivudine (zie rubriek 5.2), onwaarschijnlijk dat remmers van deze effluxtransporters een klinisch relevante invloed op de abacavir- of lamivudineconcentraties hebben.

### Effect van dolutegravir, abacavir en lamivudine op de farmacokinetiek van andere middelen

Dolutegravir had *in vivo* geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de CYP3A4-activiteit. Op basis van *in-vivo*- en/of *in-vitro*gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir een invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten zijn van ongeacht welk belangrijk enzym of welke belangrijke transporter zoals CYP3A4, CYP2C9 en P-gp (voor meer informatie zie rubriek 5.2).

Dolutegravir remde *in vitro* de renale transporters OCT2 en MATE1. Een verlaging van 10-14% van de creatinineklaring (secretiefractie is afhankelijk van OCT2- en MATE1-transport) werd *in vivo* waargenomen bij patiënten. Dolutegravir kan *in vivo* de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarbij de uitscheiding afhankelijk is van OCT2 of MATE1 (bijv. dofetilide, metformine) (zie tabel 1 en rubriek 4.3).

Dolutegravir remde *in vitro* de renale uptake organische aniontransporters (OAT)1 en OAT3. Op basis van het gebrek aan effect op de *in-vivo* farmacokinetiek van het OAT-substraat tenofovir, is *in-vivo* remming van OAT1 onwaarschijnlijk. Remming van OAT3 is *in vivo* niet onderzocht.



Dolutegravir kan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarbij de excretie afhankelijk is van OAT3.

*In vitro* was abacavir een remmer van MATE1; de klinische consequenties zijn niet bekend.

*In vitro* was lamivudine een remmer van OCT1 en OCT2; de klinische consequenties zijn niet bekend.

Aangetoonde en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan vermeld in tabel 1.

#### Interactietabel

Interacties tussen dolutegravir, abacavir, lamivudine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 1 (verhoging wordt aangegeven als '↑', verlaging als '↓', geen verandering als '↔', oppervlak onder de concentratie-versus-tijd-curve als 'AUC', maximale waargenomen concentratie als ' $C_{max}$ '). De tabel moet niet als volledig worden beschouwd, maar is wel representatief voor de bestudeerde groepen geneesmiddelen.

Tabel 1: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie, geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbeveling wat betreft gelijktijdige toediening
<b>Antiretrovirale geneesmiddelen</b>		
<i>Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers</i>		
etravirine zonder gebooste proteaseremmers/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  etravirine ↔ (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	etravirine zonder gebooste proteaseremmers verlaagde de plasmaconcentratie van dolutegravir. Aangezien de aanbevolen dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is voor patiënten die etravirine gebruiken zonder gebooste proteaseremmers, wordt Triumeq niet aanbevolen voor patiënten die etravirine gebruiken zonder gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir of lopinavir/ritonavir (zie verder hieronder in de tabel)
lopinavir+ritonavir+etravirine/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  lopinavir ↔ ritonavir ↔ etravirine ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
darunavir+ritonavir+etravirine/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  darunavir ↔ ritonavir ↔ etravirine ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
efavirenz/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  efavirenz ↔ (historische controlegroepen) (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	aangezien de dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz, wordt de gelijktijdige toediening van efavirenz en Triumeq niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
nevirapine/dolutegravir	dolutegravir ↓ (niet onderzocht; een reductie in blootstelling vergelijkbaar met die bij efavirenz wordt verwacht, vanwege inductie)	gelijktijdige toediening met nevirapine kan de plasmaconcentratie van dolutegravir verlagen vanwege enzyminductie en is niet onderzocht. Het effect van nevirapine op de blootstelling aan dolutegravir is waarschijnlijk

		vergelijkbaar met of minder dan dat van efavirenz. Aangezien de dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met nevirapine, wordt de gelijktijdige toediening van nevirapine en Triumeq niet aanbevolen
rilpivirine	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% rilpivirine ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
<i>Nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NRTI's)</i>		
tenofovir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% tenofovir ↔	er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Triumeq wordt gecombineerd met nucleoside reverse-transcriptaseremmers
emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	interactie niet onderzocht	Triumeq wordt niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met middelen met emtricitabine, omdat zowel lamivudine (in Triumeq) als emtricitabine cytidine-analogen zijn (bijvoorbeeld een risico op intracellulaire interacties (zie rubriek 4.4))
<i>Proteaseremmers</i>		
atazanavir/dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  atazanavir ↔ (historische controlegroepen) (remming van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	er is geen dosisaanpassing nodig
atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  atazanavir ↔ ritonavir ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  tipranavir ↔ ritonavir ↔ (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	aangezien de aanbevolen dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met tipranavir/ritonavir, wordt de gelijktijdige toediening van tipranavir/ritonavir en Triumeq niet aanbevolen

fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  fosamprenavir ↔ ritonavir ↔ (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	fosamprenavir/ritonavir verlaagt dolutegravirconcentraties, maar op basis van beperkte gegevens leidde dit niet tot een verminderde werkzaamheid in fase III-onderzoeken. Er is geen dosisaanpassing nodig
nelfinavir/dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	er is geen dosisaanpassing nodig
lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  lopinavir ↔ ritonavir ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
lopinavir+ritonavir abacavir	abacavir AUC ↓ 32%	
darunavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  darunavir ↔ ritonavir ↔ (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	er is geen dosisaanpassing nodig
<b>Andere antivirale middelen</b>		
telaprevir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 19% C <sub>τ</sub> ↑ 37% telaprevir ↔ (historische controlegroepen) (remming van het CYP3A-enzym)	er is geen dosisaanpassing nodig
boceprevir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 8% boceprevir ↔ (historische controlegroepen)	er is geen dosisaanpassing nodig
daclatasvir/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45%	daclatasvir veranderde de dolutegravir plasmaconcentratie niet in klinisch relevante mate. Dolutegravir veranderde de daclatasvir plasmaconcentratie niet.

	daclatasvir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
<b>Geneesmiddelen tegen infecties</b>		
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosis Triumeq noodzakelijk, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2)
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/lamivudine (160 mg/800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen/300 mg eenmalige dosis)	lamivudine: AUC ↑43% C <sub>max</sub> ↑7%  trimethoprim: AUC ↔  sulfamethoxazol: AUC ↔  (remming van het organisch-kationtransportsysteem)	
<b>Geneesmiddelen tegen mycobacteriae</b>		
rifampicine/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	aangezien de dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine, wordt de gelijktijdige toediening van rifampicine en Triumeq niet aanbevolen
rifabutine	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	er is geen dosisaanpassing nodig
<b>Anticonvulsiva</b>		
carbamazepine/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	aangezien de aanbevolen dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is bij gelijktijdige toediening met carbamazepine, wordt DTG/ABC/3TC FDC niet aanbevolen voor patiënten die carbamazepine gebruiken.
fenobarbital/dolutegravir fenytoïne/dolutegravir oxcarbazepine/dolutegravir	dolutegravir ↓ (niet onderzocht, verlaging verwacht vanwege inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht)	aangezien de aanbevolen dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is bij gelijktijdige toediening met deze metabole inductoren, wordt DTG/ABC/3TC FDC niet aanbevolen voor patiënten die deze metabole inductoren gebruiken.
<b>Antihistaminica (histamine H2-receptorantagonisten)</b>		
ranitidine	interactie niet onderzocht  klinisch significante	geen aanpassing van de dosis noodzakelijk

	interactie onwaarschijnlijk	
cimetidine	interactie niet onderzocht  klinisch significante interactie onwaarschijnlijk	geen aanpassing van de dosis noodzakelijk
<b>Cytotoxische middelen</b>		
cladribine/lamivudine	interactie niet onderzocht  <i>in vitro</i> remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine	het gelijktijdig gebruik van Triumeq en cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
<b>Opioiden</b>		
methadon/abacavir (40 tot 90 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen/600 mg eenmalige dosis, daarna 600 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen)	abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  methadon: CL/F ↑22%	aanpassing van de dosis methadon bij de meeste patiënten waarschijnlijk niet noodzakelijk; incidenteel kan een hertitratie van methadon nodig zijn
<b>Retinoïden</b>		
retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)	interactie niet onderzocht  mogelijkheid op interactie gezien de gemeenschappelijke eliminatie route via alcoholdehydrogenase (abacavirdeel)	onvoldoende gegevens om een dosisaanpassing aan te bevelen
<b>Diversen</b>		
<i>Alcohol</i>		
ethanol/dolutegravir ethanol/lamivudine  ethanol/abacavir (0,7 g/kg eenmalige dosis/600 mg eenmalige dosis)	interactie niet onderzocht (remming van alcoholdehydrogenase)  abacavir: AUC ↑ 41% ethanol: AUC ↔	geen aanpassing van de dosis noodzakelijk
<i>Sorbitol</i>		
sorbitol oplossing (3,2 g, 10,2 g,	enkelvoudige dosis	Vermijd indien mogelijk het chronisch

13,4 g)/lamivudine	lamivudine orale oplossing van 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%; 55%	gelijktijdig toedienen van Triumeq met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
<i>Antiarritmische geneesmiddelen</i>		
dofetilide/dolutegravir	dofetilide ↑ (niet onderzocht, mogelijke verhoging door remming van OCT2-transporter)	de gelijktijdige toediening van Triumeq en dofetilide is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke levensbedreigende toxiciteit die wordt veroorzaakt door een hoge concentratie dofetilide (zie rubriek 4.3)
<i>Antacida en supplementen</i>		
antacida met magnesium of aluminium/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (complex bindt zich aan polyvalente ionen)	antacida met magnesium/aluminium dienen ingenomen te worden met voldoende tijd ten opzichte van de toediening van Triumeq (minimaal 2 uur erna of 6 uur ervoor)
calciumsupplementen/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (complex bindt zich aan polyvalente ionen)	calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen dienen ingenomen te worden met voldoende tijd ten opzichte van de toediening van Triumeq (minimaal 2 uur erna of 6 uur ervoor)
ijzersupplementen/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (complex bindt zich aan polyvalente ionen)	
multivitaminen/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Corticosteroiden</i>		
prednison	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	er is geen dosisaanpassing nodig
<i>Antidiabetica</i>		
metformine/dolutegravir	metformine ↑ dolutegravir ↔ Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir eenmaal daags: metformine	om de glycemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer gestart en gestopt wordt met de gelijktijdige toediening van dolutegravir met metformine. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie moet een

	<p>AUC ↑ 79%  C<sub>max</sub> ↑ 66%</p> <p>Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir tweemaal daags:  metformine  AUC ↑ 145%  C<sub>max</sub> ↑ 111%</p>	<p>dosisaanpassing van metformine worden overwogen indien het gelijktijdig met dolutegravir wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op lactaatacidose bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie ten gevolge van een verhoogde metformineconcentratie (rubriek 4.4).</p>
<i>Kruidenproducten</i>		
sint-janskruid/dolutegravir	<p>dolutegravir ↓  (niet onderzocht, verlaging verwacht vanwege inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht)</p>	<p>aangezien de aanbevolen dosering dolutegravir 50 mg tweemaal daags is bij gelijktijdige toediening met sint-janskruid, wordt DTG/ABC/3TC FDC niet aanbevolen</p>
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
ethinylestradiol (EE) en norelgestromin (NGMN)/dolutegravir	<p>effect van dolutegravir:  EE ↔  AUC ↑ 3%  C<sub>max</sub> ↓ 1%</p> <p>effect van dolutegravir:  NGMN ↔  AUC ↓ 2%  C<sub>max</sub> ↓ 11%</p>	<p>dolutegravir had geen farmacodynamisch effect op luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en progesteron. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Triumeq</p>

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Wanneer beslist moet worden om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en als gevolg daarvan voor het verminderen van het risico op verticale transmissie van hiv naar de pasgeborene, geldt in zijn algemeenheid dat er rekening moet worden gehouden met zowel dierexperimentele gegevens als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Triumeq tijdens de zwangerschap.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dolutegravir bij zwangere vrouwen. Het effect van dolutegravir op de menselijke zwangerschap is onbekend. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die de afzonderlijke actieve bestanddelen abacavir en lamivudine in combinatie namen, duidt niet op toxiciteit die leidt tot misvormingen (meer dan 400 resultaten van blootstelling tijdens het eerste trimester). Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 3.000 resultaten van blootstelling tijdens het eerste trimester) duidt erop dat lamivudine niet misvormend is. Een



matige hoeveelheid gegevens (meer dan 600 resultaten van blootstelling tijdens het eerste trimester) duidt erop dat abacavir niet misvormend toxisch is.

In reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren werd aangetoond dat dolutegravir de placenta passeert. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Abacavir en lamivudine kunnen cellulaire DNA-replicatie remmen; van abacavir is aangetoond dat het carcinogeen is in diermodellen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Triumeq mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Bij patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis B en met een lamivudinebevattend geneesmiddel zoals Triumeq worden behandeld en vervolgens zwanger worden, moet aandacht worden geschonken aan de mogelijkheid dat de hepatitis terugkeert bij het stoppen van lamivudine.

#### *Mitochondriale disfunctie*

Van nucleoside- en nucleotideanalogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in meer of mindere mate mitochondriale schade veroorzaken. Er zijn mitochondriale disfuncties gemeld bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleosideanalogen (zie rubriek 4.4).

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of dolutegravir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat dolutegravir in melk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten die 10 dagen na de bevalling een enkele orale dosis van 50 mg/kg kregen, werd dolutegravir in melk gedetecteerd in concentraties die meestal hoger waren dan in bloed.

Abacavir en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Abacavir wordt ook uitgescheiden in de moedermelk.

Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (< 4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van abacavir en lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden.

Het wordt geadviseerd dat met hiv geïnfecteerde vrouwen hun baby's in geen enkel geval borstvoeding geven teneinde overdracht van hiv te voorkomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van dolutegravir, abacavir of lamivudine op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van dolutegravir, abacavir of lamivudine op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat duizeligheid gemeld is tijdens behandeling met dolutegravir. Bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt en zijn vermogen om machines te bedienen moet rekening worden gehouden met de klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Triumeq.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn uit klinisch onderzoek beperkte veiligheidsgegevens over Triumeq. De meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband hielden met dolutegravir en abacavir/lamivudine [gepoolde gegevens van 679 niet eerder met een antiretroviraal middel behandelde proefpersonen die deze combinatie kregen in de klinische fase IIb- tot fase IIIb-onderzoeken, zie rubriek 5.1] waren nausea (12%), insomnia (7%), duizeligheid (6%) en hoofdpijn (6%).

Veel van de in de onderstaande tabel genoemde bijwerkingen komen vaak voor (nausea, braken, diarree, koorts, lethargie, rash) bij patiënten die overgevoelig zijn voor abacavir. Daarom moeten patiënten met een van deze symptomen nauwgezet worden beoordeeld op de aanwezigheid van deze overgevoeligheid (zie rubriek 4.4). Zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in gevallen waarin overgevoeligheid voor abacavir niet kon worden uitgesloten. In dergelijke gevallen moet het gebruik van geneesmiddelen die abacavir bevatten definitief worden gestaakt.

De ernstigste bijwerking die mogelijk verband houdt met de behandeling met dolutegravir en abacavir/lamivudine, die bij individuele patiënten werd gezien, was een overgevoeligheidsreactie met rash en ernstige levereffecten (zie rubriek 4.4 en de *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen* in deze rubriek).

### Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring waarvan het ten minste mogelijk wordt geacht dat ze verband houden met behandeling met de bestanddelen van Triumeq, staan vermeld in tabel 2, per lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

De bijwerkingen die werden gezien voor de combinatie van dolutegravir + abacavir/lamivudine tijdens een analyse van gepoolde gegevens uit klinische fase IIb- tot fase IIIb-onderzoeken waren over het algemeen consistent met de bijwerkingenprofielen voor de afzonderlijke bestanddelen dolutegravir, abacavir en lamivudine.

Er was tussen de combinatie en de afzonderlijke bestanddelen geen verschil in de mate van ernst voor elk van de waargenomen bijwerkingen.

Tabel 2: overzicht in tabelvorm van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de combinatie van dolutegravir + abacavir/lamivudine tijdens een analyse van gepoolde gegevens uit: klinische fase IIb- tot fase IIIb-onderzoeken; en bijwerkingen van de behandeling met dolutegravir, abacavir en lamivudine uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring, wanneer deze werden gebruikt met andere antiretrovirale middelen

<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Soms:	neutropenie <sup>1</sup> , anemie <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>1</sup>
Zeer zelden:	zuivere aplasie van de rode bloedcellen <sup>1</sup>
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	

Vaak	overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)
Soms:	immuunreconstitutiesyndroom (zie rubriek 4.4)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Vaak:	anorexie <sup>1</sup>
Soms:	hypertriglyceridemie, hyperglykemie
Zeer zelden:	lactatacidose <sup>1</sup>
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Zeer vaak:	Insomnia
Vaak:	abnormale dromen, depressie, angst <sup>1</sup> , nachtmerrie, slaapstoornis
Soms:	suïcidale gedachten of suïcidepoging (in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte)
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	duizeligheid, somnolentie, lethargie <sup>1</sup>
Zeer zelden:	perifere neuropathie <sup>1</sup> , paresthesie <sup>1</sup>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	
Vaak:	hoesten <sup>1</sup> , neussymptomen <sup>1</sup>
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	nausea, diarree
Vaak:	braken, flatulentie, abdominale pijn, bovenbuikpijn, abdominale distensie, abdominaal ongemak, gastro-oesofageale refluxziekte, dyspepsie
Zelden:	pancreatitis <sup>1</sup>
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Soms:	hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	rash, pruritus, alopecia <sup>1</sup>
Zeer zelden:	erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnson-syndroom <sup>1</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>1</sup>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:</i>	
Vaak:	artralgie <sup>1,2</sup> , spieraandoeningen <sup>1</sup> (zoals myalgie <sup>2</sup> )
Zelden:	rabdomyolyse <sup>1</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	vermoeidheid
Vaak:	asthenie, koorts <sup>1</sup> , malaise <sup>1</sup>

<i>Onderzoeken:</i>	
Vaak:	CPK verhoogd, ALAT/ASAT verhoogd
Zelden:	amylase verhoogd <sup>1</sup>
<p><sup>1</sup>Deze bijwerking werd niet vastgesteld aan de hand van de klinische fase III-onderzoeken voor Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudine) of dolutegravir, maar aan de hand van klinisch onderzoeken of postmarketingervaring voor dolutegravir, abacavir of lamivudine wanneer die werden gebruikt met andere antiretrovirale middelen.</p> <p><sup>2</sup>Deze bijwerking werd niet vastgesteld aan de hand van de klinische fase III-onderzoeken voor Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudine) of dolutegravir, maar aan de hand van postmarketingervaring voor dolutegravir wanneer dit werd gebruikt met andere antiretrovirale middelen. De hoogste in de tekst van de individuele componenten waargenomen frequentie categorie werd gebruikt (d.w.z. lamivudine).</p>	

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Overgevoelighedsreacties*

Abacavir en dolutegravir gaan beide gepaard met een risico van overgevoelighedsreacties; deze werden vaker gezien voor abacavir. De overgevoelighedsreacties die werden gezien voor elk van deze geneesmiddelen (hieronder beschreven) delen een aantal gezamenlijke eigenschappen, zoals koorts en/of rash met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen. Tijd tot optreden was voor zowel de met abacavir gepaard gaande als de met dolutegravir gepaard gaande reacties veelal 10-14 dagen, hoewel reacties op abacavir op elk moment gedurende de behandeling kunnen voorkomen. De behandeling met Triumeq moet meteen worden gestopt indien een overgevoelighedsreactie op klinische gronden niet kan worden uitgesloten, en behandeling met Triumeq of andere geneesmiddelen met abacavir of dolutegravir mag dan nooit weer worden gestart. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over de behandeling van patiënten in het geval van een vermoedelijke overgevoelighedsreactie op Triumeq.

#### *Overgevoelighed voor dolutegravir*

Symptomen waren onder andere rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder ernstige leverreacties.

#### *Overgevoelighed voor abacavir*

De klachten en symptomen van deze overgevoelighedsreactie worden hieronder opgesomd. Deze werden opgemerkt in ofwel klinische studies ofwel de postmarketingsurveillance. De reacties die gemeld zijn bij ten minste 10% van de patiënten met een overgevoelighedsreactie zijn vetgedrukt weergegeven.

Vrijwel alle patiënten die overgevoelighedsreacties ontwikkelen krijgen koorts en/of rash (meestal maculopapulair of urticarieel) als onderdeel van het syndroom, maar er zijn ook reacties opgetreden zonder rash of koorts. Andere belangrijke symptomen zijn gastro-intestinale, respiratoire of constitutionele symptomen, zoals lethargie en malaise.

*Huid* **Rash** (gewoonlijk maculopapulair of urticarieel)

*Gastro-intestinaal* **Nausea, braken, diarree, abdominale pijn**, zweren in de mond

*Respiratoir* **Dyspneu, hoesten**, keelpijn, 'adult respiratory distress'-syndroom, respiratoire insufficiëntie

<i>Overige</i>	<b>Koorts, lethargie, malaise</b> , oedeem, lymfadenopathie, hypotensie, conjunctivitis, anafylaxis
<i>Neurologisch/psychisch</i>	<b>Hoofdpijn</b> , paresthesieën
<i>Hematologisch</i>	Lymfopenie
<i>Lever/pancreas</i>	<b>Verhoogde leverfunctiewaarden</b> , hepatitis, leverfalen
<i>Skeletspierstelsel</i>	<b>Myalgie</b> , zelden myolysis, artralgie, verhoogd creatinefosfokinase
<i>Urologisch</i>	Verhoogd creatinine, nierfalen

De symptomen die in verband gebracht worden met deze overgevoeligheidsreacties verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn en zijn in zeldzame gevallen fataal geweest.

Het opnieuw starten met abacavir na een overgevoeligheidsreactie op abacavir leidt binnen enkele uren tot een snelle terugkeer van de symptomen. Deze opnieuw optredende overgevoeligheidsreactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden. Vergelijkbare reacties zijn ook incidenteel voorgekomen na het opnieuw starten van abacavir bij patiënten die voorafgaand aan de stopzetting van abacavir slechts één van de belangrijkste symptomen van overgevoeligheid (zie hierboven) hadden; en in zeer zeldzame gevallen zijn ook overgevoeligheidsreacties gezien wanneer de therapie werd hervat bij patiënten die geen voorafgaande symptomen van een overgevoeligheidsreactie hadden (patiënten van wie voordien gedacht werd dat ze abacavir verdroegen).

#### *Metabole parameters*

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Osteonecrose*

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### *Immuunreactiveringssyndroom*

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) zijn ook gemeld. De gemelde tijd tot optreden is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het beginnen van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### Veranderingen in laboratoriumwaarden

Verhogingen van serumcreatinine traden op in de eerste week van behandeling met dolutegravir en bleven stabiel gedurende 96 weken. In het SINGLE-onderzoek werd een gemiddelde verandering vanaf baseline van 12,6 µmol/l waargenomen na 96 weken behandeling. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd, omdat ze geen verandering weergeven in glomerulaire filtratiesnelheid.

Asymptomatische creatinefosfokinase (CPK)-verhogingen, meestal verband houdend met lichaamsbeweging, werden ook gemeld bij behandeling met dolutegravir.

## Co-infectie met hepatitis B of C

In fase III-onderzoeken met dolutegravir mochten patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C meedoen op voorwaarde dat de leverwaarden op baseline niet hoger waren dan 5 keer de bovengrens van normaal ('upper limit of normal', ULN). Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C vergelijkbaar met dat van patiënten zonder een co-infectie met hepatitis B of C, hoewel de percentages ASAT- en ALAT-afwijkingen bij alle behandelgroepen hoger waren in de subgroep met een co-infectie met hepatitis B en/of C.

## Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek over de effecten van Triumeq op pediatrische patiënten. Afzonderlijke bestanddelen zijn onderzocht bij jongeren (12 tot 17 jaar).

Op basis van de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens voor dolutegravir als enkelvoudig middel gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van jongeren (12 tot 17 jaar), waren er geen bijkomende typen bijwerkingen naast de bijwerkingen die zijn waargenomen bij de volwassen populatie.

De afzonderlijke preparaten abacavir en lamivudine zijn apart onderzocht, en als een dubbele achtergrondbehandeling met nucleosiden, in gecombineerde antiretrovirale therapie voor de behandeling van ART-naïeve en ART-ervaren pediatrische patiënten met een hiv-infectie (er zijn beperkte gegevens over het gebruik van abacavir en lamivudine bij zuigelingen jonger dan drie maanden). Er zijn geen bijkomende soorten bijwerkingen waargenomen naast de bijwerkingen die zijn beschreven voor de volwassen populatie.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen specifieke symptomen of klachten gevonden na acute overdosering met dolutegravir, abacavir of lamivudine, naast die welke zijn aangegeven als bijwerkingen.

De verdere behandeling moet de klinische indicatie volgen of plaatsvinden zoals aanbevolen door het nationale vergiftigingscentrum. Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Triumeq. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunend behandeld worden, met de juiste controle, indien nodig. Omdat lamivudine dialyseerbaar is, zou continue hemodialyse gebruikt kunnen worden bij de behandeling van overdosering, hoewel dit niet is onderzocht. Het is niet bekend of abacavir verwijderd kan worden via peritoneale dialyse of hemodialyse. Aangezien dolutegravir zich sterk bindt aan plasma-eiwitten, is het niet waarschijnlijk dat het significant zal worden verwijderd door dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR13

#### Werkingsmechanisme

Dolutegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en de transferstap van de streng in de integratie van retroviraal desoxyribonucleïnezuur (DNA) te blokkeren. Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

Abacavir en lamivudine zijn krachtige selectieve remmers van hiv-1 en hiv-2. Zowel abacavir als lamivudine worden door intracellulaire kinasen sequentieel gemetaboliseerd tot de respectievelijke 5'-trifosfaten (TP); deze producten zijn de werkzame delen met een verlengde intracellulaire halfwaardetijd, die eenmaal daagse toediening mogelijk maken (zie rubriek 5.2). Lamivudine-TP (een analoog voor cytidine) en carbovir-TP (de actieve trifosfaatvorm van abacavir, een analoog voor guanosine) zijn substraten voor en competitieve remmers van het hiv-enzym reverse transcriptase (RT). Hun voornaamste antivirale activiteit verloopt echter via incorporatie van de monofosfaatvorm in de virale DNA-keten, wat leidt tot ketenterminatie. Abacavir- en lamivudinetrifosfaten vertonen significant minder affiniteit voor DNA-polymerasen van de gastheercel.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Antivirale activiteit in vitro*

Van dolutegravir, abacavir en lamivudine is aangetoond dat ze de replicatie van laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv in een aantal celtypen remmen, onder andere in getransformeerde T-cellijnen, van monocyt/macrofaag afgeleide lijnen en primaire kweken van geactiveerde mononucleaire cellen uit perifere bloed (peripheral blood mononuclear cells, PBMC's) en monocyten/macrofagen. De concentratie van het geneesmiddel die nodig is om de virale replicatie voor 50% te remmen (IC<sub>50</sub> - halfmaximale remmende concentratie) varieert afhankelijk van het virustype en van het type gastheercel.

De IC<sub>50</sub> voor dolutegravir in verschillende laboratoriumstammen met PBMC's was 0,5 nM, en met gebruik van MT-4-cellen varieerde die van 0,7-2 nM. Vergelijkbare IC<sub>50</sub>'s werden gezien voor klinische isolaten, zonder een belangrijk verschil tussen subtypen; in een panel van 24 hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, E, F en G en groep O was de gemiddelde IC<sub>50</sub>-waarde 0,2 nM (bereik 0,02-2,14). De gemiddelde IC<sub>50</sub> voor 3 hiv-2-isolaten was 0,18 nM (bereik 0,09-0,61).

De gemiddelde IC<sub>50</sub> voor abacavir tegen laboratoriumstammen van hiv-1-IIIB en hiv-1HXB2 varieerde van 1,4 tot 5,8 µM. De mediane of de gemiddelde IC<sub>50</sub>-waarden voor lamivudine tegen laboratoriumstammen van hiv-1 varieerden van 0,007 tot 2,3 µM. De gemiddelde IC<sub>50</sub> tegen laboratoriumstammen van hiv-2 (LAV2 en EHO) varieerde van 1,57 tot 7,5 µM voor abacavir en van 0,16 tot 0,51 µM voor lamivudine.

De IC<sub>50</sub>-waarden van abacavir tegen hiv-1 Groep M-subtypen (A-G) varieerden van 0,002 tot 1,179 µM, tegen Groep O varieerden ze van 0,022 tot 1,21 µM en tegen hiv-2-isolaten varieerden ze van 0,024 tot 0,49 µM. Voor lamivudine varieerden de IC<sub>50</sub>-waarden tegen hiv-1-subtypen (A-G) van 0,001 tot 0,170 µM, tegen Groep O van 0,030 tot 0,160 µM en tegen hiv-2-isolaten van 0,002 tot 0,120 µM in PBMC's.

Hiv-1-isolaten (CRV01\_AE, n=12; CRV02\_AG, n=12; en Subtype C of CRV\_AC, n=13) van 37 onbehandelde patiënten in Afrika en Azië waren gevoelig voor abacavir (<2,5-voudige verandering van de IC50, oftewel IC50-foldchange <2,5) en gevoelig voor lamivudine (IC50-foldchange <3,0), afgezien van twee CRV02\_AG-isolaten met een foldchange van 2,9 en 3,4 voor abacavir. Groep O-isolaten van niet met antivirale middelen behandelde patiënten die op lamivudineactiviteit werden getest, waren zeer gevoelig.

Bij de combinatie van abacavir en lamivudine werd in celculturen antivirale activiteit aangetoond tegen non-subtype B-isolaten en tegen hiv-2-isolaten, met antivirale activiteit equivalent aan die bij subtype B-isolaten.

#### *Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale middelen*

Er werden geen antagonistische effecten *in vitro* gezien met dolutegravir en andere antiretrovirale middelen (geteste middelen: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir en raltegravir). Daarnaast had ribavirine geen duidelijk effect op de werking van dolutegravir.

De antivirale activiteit van abacavir in celculturen werd niet tegengegaan wanneer het werd gecombineerd met de nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NRTI's) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine of zidovudine, de niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) nevirapine of de proteaseremmer (PI) amprenavir.

Er werden geen antagonistische effecten *in vitro* gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste middelen: abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine en zidovudine).

#### *Effect van menselijk serum*

In 100% menselijk serum bedroeg de gemiddelde foldshift voor de activiteit van dolutegravir 75, resulterend in een eiwitgecorrigeerde IC90 van 0,064 ug/ml. Plasma-eiwitbindingsstudies *in vitro* geven aan dat abacavir bij therapeutische concentraties slechts weinig tot matig (~49%) bindt aan humane plasma-eiwitten. Lamivudine vertoont lineaire farmacokinetiek over het therapeutisch doseringsbereik en vertoont lage plasma-eiwitbinding (minder dan 36%).

## Resistentie

### *In-vitroresistentie (dolutegravir)*

Seriële passage wordt gebruikt om de resistentieontwikkeling *in vitro* te bestuderen. Wanneer de laboratoriumstam hivIII werd gebruikt tijdens passage gedurende 112 dagen, verschenen de geselecteerde mutaties langzaam, met substituties op de posities S153Y en F. Deze mutaties waren niet geselecteerd bij patiënten die in klinische onderzoeken behandeld werden met dolutegravir. Met stam NL432 werden de mutaties E92Q (foldchange 3) en G193E (foldchange 3) geselecteerd. Deze mutaties zijn geselecteerd bij patiënten met reeds bestaande resistentie tegen raltegravir die vervolgens werden behandeld met dolutegravir (vermeld als secundaire mutaties voor dolutegravir).

Tijdens verdere selectie-experimenten met klinische isolaten van subtype B werd de mutatie R263K gezien in alle vijf isolaten (na 20 weken en later). In isolaten van subtype C (n=2) en A/G (n=2) werd de integrasesubstitutie R263K geselecteerd in één isolaat en G118R in twee isolaten. R263K werd gemeld voor twee individuele patiënten met subtype B en subtype C in het klinische programma voor ART-ervaren, INI-naïeve proefpersonen, maar zonder effecten *in vitro* op de gevoeligheid voor dolutegravir. G118R verlaagt de gevoeligheid voor dolutegravir in door middel van site-directed mutagenese verkregen mutanten (foldchange 10), maar werd niet gevonden bij patiënten die in het fase III-programma dolutegravir kregen.

Primaire mutaties voor raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I)



hebben als enkelvoudige mutaties geen invloed op de gevoeligheid *in vitro* voor dolutegravir. Wanneer mutaties die vermeld staan als secundaire mutaties die met integraseremmers verband houden (voor raltegravir/elvitegravir) toegevoegd worden aan deze primaire mutaties (met uitzondering van Q148) in experimenten met site-directed mutanten, blijft de gevoeligheid voor dolutegravir onveranderd op of bij het wildtypeniveau. In het geval van de Q148-mutatievirussen wordt een verhoging van de foldchange van dolutegravir gezien wanneer het aantal secundaire mutaties toeneemt. Het effect van de op Q148 gebaseerde mutaties (H/R/K) was ook consistent met passage-experimenten *in vitro* met site-directed mutanten. In seriële passage met op stam NL432 gebaseerde site-directed mutanten bij N155H of E92Q, werd geen verdere selectie van resistentie gezien (foldchange onveranderd rond 1). Daarentegen accumuleerden, beginnend bij passage met mutanten met een Q148H-mutatie (foldchange 1), uiteenlopende met raltegravir geassocieerde secundaire mutaties met een consistente verhoging van de foldchange tot waarden >10. Een klinisch relevante fenotypische cut-offwaarde (foldchange t.o.v. wildtypevirus) is niet vastgesteld; genotypische resistentie was een betere voorspellende parameter voor het resultaat.

Er werden 705 tegen raltegravir resistente isolaten van raltegravir-ervaren patiënten geanalyseerd voor gevoeligheid voor dolutegravir. Dolutegravir heeft een foldchange van <10 tegen 94% van de 705 klinische isolaten.

#### *In-vivoresistentie (dolutegravir)*

Bij eerder onbehandelde patiënten die dolutegravir + 2 NRTI's kregen in fase IIb en fase III, werd geen ontwikkeling van resistentie tegen de integraseklasse of de NRTI-klasse gezien (n=876, follow-up van 48-96 weken).

Bij patiënten bij wie eerdere behandelingen hadden gefaald, maar die naïef waren voor de integraseklasse (SAILING-onderzoek), werden integraseremmerssubstituties waargenomen bij 4/354 patiënten (follow-up 48 weken) die behandeld werden met dolutegravir, wat gegeven werd in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerde achtergrondbehandeling (background regimen, BR). Van deze vier proefpersonen hadden er twee een unieke R263K-integrasesubstitutie, met een maximale foldchange van 1,93, had er één een polymorfe V151V/I-integrasesubstitutie, met een maximale foldchange van 0,92, en had er één pre-existente integrasemutaties en wordt aangenomen dat die persoon integrase-ervaren was of door overdracht geïnfecteerd was met een integraseresistent virus. De R263K-mutatie werd ook *in vitro* geselecteerd (zie hierboven).

#### *In-vitro- en in-vivoresistentie (abacavir en lamivudine)*

Abacavirresistente isolaten van hiv-1 zijn *in vitro* en *in vivo* geselecteerd en zijn geassocieerd met specifieke genotypische veranderingen in het gebied van het RT-codon (codons M184V, K65R, L74V en Y115F). Tijdens *in-vitro*selectie met abacavir vond de M184V-mutatie het eerst plaats en dit gaf een ongeveer 2-voudige toename van IC50. Deze waarde lag onder de klinische cut-off voor abacavir van een foldchange van 4,5. Voortgezette passage in toenemende concentraties geneesmiddel gaf als resultaat de selectie van de dubbele RT-mutanten 65R/184V en 74V/184V of van de drievoudige RT-mutant 74V/115Y/184V. Twee mutaties gaven een 7- tot 8-voudige verandering in de gevoeligheid voor abacavir en combinaties van drie mutaties waren vereist om een meer dan 8-voudige verandering in gevoeligheid te bewerkstelligen.

De resistentie van hiv-1 tegen lamivudine is het gevolg van de ontwikkeling van een M184I- of M184V-aminozuurverandering dicht in de buurt van de actieve plaats van het virale RT. Deze variant ontstaat zowel *in vitro* als bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten behandeld met lamivudinebevattende antiretrovirale therapie. M184V-mutanten vertonen een sterk verminderde gevoeligheid voor lamivudine en tonen *in vitro* een verminderd vermogen tot virusreproductie. M184V gaat gepaard met een ongeveer 2-voudige verhoging van de abacavirresistentie, maar biedt geen klinische resistentie tegen abacavir.

Abacavir-resistente isolaten kunnen ook een verminderde gevoeligheid voor lamivudine vertonen. De combinatie abacavir/lamivudine heeft een verlaagde gevoeligheid laten zien voor virussen met K65R-substituties met of zonder de M184V/I-substitutie, en voor virussen met L74V plus de M184V/I-substitutie.

Kruisresistentie tussen dolutegravir of abacavir of lamivudine en antiretrovirale middelen uit een andere groep, bijvoorbeeld PI's of NNRTI's, is onwaarschijnlijk.

#### Effecten op het elektrocardiogram

Er werden geen relevante effecten gezien op het QTc-interval met doses dolutegravir die de klinische dosis ongeveer driemaal overschreden. Vergelijkbare onderzoeken werden niet uitgevoerd met abacavir of lamivudine.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Triumeq bij behandeling naïeve proefpersonen met een hiv-infectie is gebaseerd op de analyses van gegevens uit een aantal onderzoeken. De analyses omvatten twee gerandomiseerde, internationale, dubbelblinde onderzoeken met werkzame controlebehandeling, SINGLE (ING114467) en SPRING-2 (ING113086), het internationale open-label actief gecontroleerde onderzoek FLAMINGO (ING114915), en het gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde, multicentrische non-inferioriteitsonderzoek ARIA (ING117172).

Het STRIVING-onderzoek (201147) was een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicentrisch non-inferioriteitsswitchonderzoek onder virologisch onderdrukte patiënten zonder gedocumenteerde geschiedenis van resistentie tegen enige klasse van antiretrovirale middelen.

In SINGLE werden 833 patiënten behandeld met dolutegravir 50 mg eenmaal daags plus een combinatie van vaste doses abacavir en lamivudine (DTG + ABC/3TC), ofwel een combinatie van vaste doses efavirenz, tenofovir en emtricitabine (EFV/TDF/FTC). Op baseline was de mediane leeftijd van de patiënten 35 jaar, was 16% vrouw, was 32% niet blank, had 7% een co-infectie met hepatitis C en had 4% CDC-klasse C; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen. De resultaten in week 48 (inclusief de resultaten per belangrijke covariabele op baseline) staan in tabel 3.

Tabel 3: Virologische resultaten van gerandomiseerde behandeling in SINGLE na 48 weken (Snapshot-algoritme)

	<b>48 weken</b>	
	<b>DTG 50 mg + ABC/3TC eenmaal daags N=414</b>	<b>EFV/TDF/FTC eenmaal daags N=419</b>
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopieën/ml</b>	88%	81%
<b>Behandelverschil*</b>	7,4% (95% BI: 2,5%, 12,3%)	
<b>Virologische non-respons†</b>	5%	6%
<b>Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken</b>	7%	13%
<b>Redenen</b>		
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege een bijwerking of overlijden‡	2%	10%
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen§	5%	3%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek	0	<1%
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopieën/ml per covariabele op baseline</b>		
<b>Viruslast in plasma op baseline (kopieën/ml)</b>	n/N (%)	n/N (%)
≤100.000	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100.000	111/134 (83%)	100/131 (76%)
<b>CD4+ op baseline (cellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 tot <350	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	176/194 (91%)	164/198 (83%)
<b>Geslacht</b>		
Man	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Vrouw	57/67 (85%)	47/63 (75%)
<b>Ras</b>		
Blank	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Afro-Amerikaans/Afrikaanse afkomst/overige	109/130 (84%)	99/133 (74%)
<b>Leeftijd (jaar)</b>		
<50	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	45/53 (85%)	36/44 (82%)

\* Gecorrigeerd voor baselinestratificatiefactoren.

† Inclusief proefpersonen die stopten voor week 48 vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid en proefpersonen die  $\geq 50$  kopieën hadden in het venster van 48 weken.

‡ Inclusief proefpersonen die stopten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment van dag 1 tot en met het analysevenster in week 48 wanneer dit leidde tot het ontbreken van virologische gegevens over de behandeling tijdens het analysevenster.

§ Inclusief redenen zoals intrekken toestemming, niet meer beschikbaar voor follow-up, verhuisd, afwijking van protocol.

Opmerkingen: ABC/3TC = abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg, als Kivexa/Epzicom vaste dosiscombinatie (fixed dose combination, FDC).

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabine 200 mg, als Atripla FDC.

In de primaire analyse na 48 weken, was het aandeel patiënten met virologische suppressie in de dolutegravir + ABC/3TC-arm superieur aan dat in de EFV/TDF/FTC-arm,  $p=0,003$ ; bij groepering van de proefpersonen op basis van het hiv-RNA-niveau op baseline ( $<$  of  $>$  100.000 kopieën/ml) werd hetzelfde behandelverschil waargenomen. De mediane tijd tot virussuppressie was korter bij ABC/3TC + DTG (28 vs. 84 dagen,  $p<0,0001$ ). De gecorrigeerde gemiddelde verandering in CD4+ T-celtelling ten opzichte van baseline was respectievelijk 267 cellen en 208 cellen/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ). De analyses m.b.t. tijd tot virussuppressie en verandering ten opzichte van baseline waren allebei vooraf gespecificeerd en gecorrigeerd voor multiplicititeit. Na 96 weken was de respons respectievelijk 80% en 72%. Het verschil in het eindpunt bleef statistisch significant ( $p=0,006$ ). De statistisch hogere responsen op DTG+ABC/3TC waren het resultaat van een hoger aantal terugtrekkingen vanwege bijwerkingen in de EFV/TDF/FTC-arm, ongeacht de viruslastgroep. De algehele behandelverschillen in week 96 gelden voor patiënten met een hoge en lage viruslast op baseline.

Bij 144 weken in de open-label fase van SINGLE was de virologische suppressie gehandhaafd; de DTG+ABC/3TC-arm (71%) was superieur aan de EFV/TDF/FTC-arm (63%), het behandelingsverschil was 8,3% (2,0; 14,6).

In SPRING-2 werden 822 patiënten behandeld met of dolutegravir 50 mg eenmaal daags of raltegravir 400 mg tweemaal daags (geblindeerd) beide met een vaste dosis ABC/3TC (ongeveer 40%) of TDF/FTC (ongeveer 60%) die open label werden gegeven. Demografische gegevens op baseline en resultaten worden samengevat in tabel 4. Dolutegravir was niet-inferieur aan raltegravir, waaronder de subset van patiënten met het abacavir/lamivudine achtergrondregime.

Tabel 4: Demografische gegevens en virologische resultaten van gerandomiseerde behandeling in SPRING-2 (Snapshot-algoritme)

	<b>DTG 50 mg eenmaal daags + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg tweemaal daags + 2 NRTI N=411</b>
<b>Demografische gegevens</b>		
Mediane leeftijd (in jaren)	37	35
Vrouw	15%	14%
Niet blank	16%	14%
Hepatitis B en/of C	13%	11%
CDC-klasse C	2%	2%
Achtergrondbehandeling met ABC/3TC	41%	40%
<b>Werkzaamheidsresultaten na 48 weken</b>		
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	88%	85%
Behandelverschil*	2,5% (95% BI: -2,2%, 7,1%)	
Virologische non-respons†	5%	8%
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	7%	7%
<b>Redenen</b>		
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege een bijwerking of overlijden‡	2%	1%
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen§	5%	6%
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml voor patiënten op ABC/3TC	86%	87%
<b>Werkzaamheidsresultaten na 96 weken</b>		
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	81%	76%
Behandelverschil*	4,5% (95% BI: -1,1%, 10,0%)	
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml voor patiënten op ABC/3TC	74%	76%
* Gecorrigeerd voor baselinestratificatiefactoren.		
† Inclusief proefpersonen die stopten voor week 48 vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid en proefpersonen die ≥50 kopieën hadden in het venster van 48 weken.		
‡ Inclusief proefpersonen die stopten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment van dag 1 tot en met het analysevenster in week 48 wanneer dit leidde tot het ontbreken van virologische gegevens over de behandeling tijdens het analysevenster.		
§ Inclusief redenen zoals afwijking van protocol, niet meer beschikbaar voor follow-up en intrekken toestemming.		
Opmerkingen: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

In FLAMINGO werden 485 patiënten behandeld met dolutegravir 50 mg eenmaal daags of darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg eenmaal daags, beide met ABC/3TC (ongeveer 33%) of TDF/FTC (ongeveer 67%). Alle behandelingen werden open-label gegeven. De belangrijkste demografische gegevens en resultaten zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Demografische gegevens en virologische resultaten bij week 48 van gerandomiseerde behandeling in FLAMINGO (Snapshot-algoritme)

	<b>DTG 50 mg eenmaal daags + 2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg eenmaal daags +2 NRTI N=242</b>
<b>Demografische gegevens</b>		
Mediane leeftijd (in jaren)	34	34
Vrouw	13%	17%
Niet blank	28%	27%
Hepatitis B en/of C	11%	8%
CDC-klasse C	4%	2%
Achtergrondbehandeling met ABC/3TC	33%	33%
<b>Werkzaamheidsresultaten na 48 weken</b>		
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	90%	83%
Behandelverschil*	7,1% (95% BI: 0,9%, 13,2%)	
Virologische non-respons†	6%	7%
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	4%	10%
<b>Redenen</b>		
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege een bijwerking of overlijden‡	1%	4%
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen§	2%	5%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek	<1%	2%
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml voor patiënten op ABC/3TC	90%	85%
Mediane tijd tot virussuppressie**	28 dagen	85 dagen
* Gecorrigeerd voor baselinestratificatiefactoren, p=0,025. † Inclusief proefpersonen die stopten voor week 48 vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid en proefpersonen die ≥50 kopieën hadden in het venster van 48 weken. ‡ Inclusief proefpersonen die stopten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment van dag 1 tot en met het analysevenster in week 48 wanneer dit leidde tot het ontbreken van virologische gegevens over de behandeling tijdens het analysevenster. § Inclusief redenen zoals intrekken toestemming, niet meer beschikbaar voor follow-up, afwijking van protocol. ** p<0,001 Opmerkingen: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

Bij 96 weken was de virologische suppressie in de dolutegravir groep (80%) superieur aan de DRV/r groep (68%), (aangepast behandelingsverschil [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% BI: [4,7; 20,2]). De responswaarden bij 96 weken waren 82% voor DTG+ABC/3TC en 75% voor DRV/r+ABC/3TC.

In ARIA (ING117172), een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicentrisch, parallele groeps-, non-inferioriteitsonderzoek werden 499 hiv-1 geïnfecteerde en niet eerder met antiretrovirale therapie (ART) behandelde volwassen vrouwen 1:1 gerandomiseerd. Zij kregen óf DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg óf atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir disoproxil/emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC); alles werd eenmaal daags toegediend.

Tabel 6: Demografische gegevens en virologische resultaten op week 48 van gerandomiseerde behandeling in ARIA (Snapshot algoritme)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Demografische gegevens</b>		
Gemiddelde leeftijd (in jaren)	37	37
Vrouw	100 %	100 %
Niet-blank	54 %	57 %
Hepatitis B en/of C	6 %	9 %
CDC-klasse C	4 %	4 %
<b>Werkzaamheidsresultaten na 48 weken</b>		
hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	82 %	71 %
Behandelverschil	10,5 (3,1% tot 17,8%) [p=0,005].	
Virologisch falen	6 %	14 %
<u>Redenen</u>		
Gegevens in venster niet onder drempelwaarde van 50 kopieën/ml	2 %	6 %
Stopzetting vanwege gebrek aan werkzaamheid	2 %	<1 %
Stopzetting vanwege andere reden hoewel niet onder de drempelwaarde	3 %	7 %
Geen virologische gegevens	12 %	15 %
Stopzetting vanwege bijwerking of overlijden	4 %	7 %
Stopzetting vanwege andere redenen	6 %	6 %
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek	2 %	2 %
Hiv-1 – humaan immunodeficiëntievirus type 1 DTG/ABC/3TC FDC - abacavir/dolutegravir/lamivudine vaste dosiscombinatie ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanavir plus ritonavir plus tenofovir disoproxil/emtricitabine vaste dosiscombinatie		

STRIIVING (201147) is een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicentrisch non-inferioriteitsonderzoek van 48 weken bij patiënten zonder enig voorafgaand behandelingsfalen, en zonder gedocumenteerde geschiedenis van resistentie tegen enige klasse van antiretrovirale middelen. Virologisch onderdrukte patiënten (hiv-1-RNA <50 kopieën/ml) werden willekeurig aangewezen (1:1) om of hun huidige antiretrovirale therapeutische regime voort te zetten (2 NRTI's plus of een PI, een NNRTI, of een INI) of over te gaan op ABC/DTG/3TC FDC eenmaal daags (Vroege Switch). Een co-infectie met hepatitis B was een van de belangrijkste exclusiecriteria. Patiënten waren voornamelijk blank (66%) of zwart (28%) en van het mannelijk geslacht (87%). De voorheen belangrijkste overdrachtsroutes waren via homoseksueel (73%) of heteroseksueel (29%) contact. Het aandeel met een positieve HCV-serologie was 7%. De mediane tijd vanaf de eerste start met ART was ongeveer 4,5 jaar.

Tabel 7: Resultaten van gerandomiseerde behandeling in STRIIVING (Snapshot algoritme)

<b>Studieresultaten (plasma hiv-1-RNA &lt;50 kopieën/ml) op week 24 en week 48</b>				
<b>Snapshot Analyse (ITT-E populatie)</b>				
	<b>ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Huidige ART N=278 n (%)</b>	<b>Vroege Switch ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Late Switch ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)</b>
<b>Tijdstip van resultaat</b>	<b>Dag 1 tot Week 24</b>	<b>Dag 1 tot Week 24</b>	<b>Dag 1 tot Week 48</b>	<b>Week 24 tot Week 48</b>
<b>Virologisch succes</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Virologisch falen</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Redenen</u>				
Gegevens in venster niet onder drempelwaarde	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Geen virologische gegevens</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Stopzetting vanwege bijwerking of overlijden	4 %	0 %	4 %	2 %
Stopzetting vanwege andere redenen	9 %	10 %	12 %	3 %
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudine vaste dosiscombinatie; ART = antiretrovirale therapie; hiv-1 = humaan immunodeficiëntievirus type 1; ITT-E = intent-to-treat exposed.				

Virologische suppressie (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in de ABC/DTG/3TC FDC-groep (85%) was statistisch niet-inferieur ten opzichte van de huidige ART-groepen (88%) op 24 weken. Het gecorrigeerde verschil voor het aandeel en het 95% BI [ABC/DTG/3TC vs. huidige ART] was 3,4%; 95% BI: [-9,1; 2,4]. Na 24 weken gingen alle overgebleven patiënten over op ABC/DTG/3TC FDC (Late Switch). Vergelijkbare niveaus van virologische suppressie werden gehandhaafd in zowel de Vroege als in de Late Switch groepen op 48 weken.

De novo-resistentie bij patiënten bij wie behandeling in SINGLE, SPRING-2 en FLAMINGO faalde

De novo-resistentie tegen de integraseklasse of de NRTI-klasse werd niet gevonden bij patiënten die in de drie genoemde onderzoeken werden behandeld met dolutegravir + abacavir/lamivudine. Voor wat betreft de vergelijkingsbehandelingen werd kenmerkende resistentie gevonden bij TDF/FTC/EFV (SINGLE; zes met NNRTI geassocieerde resistentie en één met een sterke NRTI-resistentie) en bij 2 NRTI's + raltegravir (SPRING-2; vier met sterke NRTI-resistentie en één met raltegravirresistentie), terwijl de de novo-resistentie niet werd gevonden bij patiënten die werden behandeld met 2 NRTI's + DRV/RTV (FLAMINGO).



## Pediatrische patiënten

In een multicentrisch, open-label, fase I/II-onderzoek van 48 weken (P1093/ING112578) werden de farmacokinetische parameters, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van dolutegravir beoordeeld in combinatiebehandelingen bij zuigelingen, kinderen en jongeren die met hiv-1 waren geïnfecteerd.

Na 24 weken hadden 16 van de 23 (69%) jongeren (12 tot 17 jaar) die behandeld werden met dolutegravir eenmaal daags (35 mg n=4; 50 mg n=19) plus OBR een viruslast van minder dan 50 kopieën/ml bereikt.

Twintig van de 23 kinderen en jongeren (87%) had een verlaging van  $> 1 \log_{10}$  k/ml t.o.v. baseline in hiv-1-RNA of hiv-1-RNA  $< 400$  k/ml in week 24. Bij 4 proefpersonen was sprake van virologisch falen, en geen van hen had INI-resistentie op het moment van virologisch falen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Van de Triumeq-tablet is aangetoond dat die bio-equivalent is aan een tablet met dolutegravir als enkelvoudig middel gebruikt in combinatie met een combinatietablet met vaste doses abacavir en lamivudine (ABC/3TC FDC) die afzonderlijk werd toegediend. Dit werd aangetoond in een met een enkelvoudige dosis verricht tweeweggekruist bio-equivalentie-onderzoek naar Triumeq (op de nuchtere maag) versus 1 x een tablet met 50 mg dolutegravir samen met 1 x een tablet met 600 mg abacavir/300 mg lamivudine (op de nuchtere maag) bij gezonde vrijwilligers (n = 66). Het effect van een vetrijke maaltijd op de Triumeq-tablet werd beoordeeld in een subgroep proefpersonen tijdens dit onderzoek (n=12). De plasma- $C_{max}$  en -AUC van dolutegravir na toediening van Triumeq met een vetrijke maaltijd waren respectievelijk 37% en 48% hoger dan die na toediening van Triumeq op de nuchtere maag. Dit wordt niet als klinisch significant beschouwd (zie *Absorptie*). Het effect van voedsel op de blootstellingen in plasma van abacavir en lamivudine na toediening van Triumeq met een vetrijke maaltijd was zeer vergelijkbaar met eerdere effecten van voedsel die zijn gezien bij ABC/3TC FDC. Deze resultaten geven aan dat Triumeq met of zonder voedsel kan worden ingenomen.

De farmacokinetische eigenschappen van dolutegravir, lamivudine en abacavir worden hieronder beschreven.

### Absorptie

Dolutegravir, abacavir en lamivudine worden snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van dolutegravir is niet vastgesteld. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal ingenomen abacavir en lamivudine bij volwassenen is respectievelijk ongeveer 83% en 80-85%. De gemiddelde tijd tot het bereiken van maximale serumconcentraties ( $t_{max}$ ) is respectievelijk ongeveer 2 tot 3 uur (na dosistoediening voor de tabletvorm), 1,5 uur en 1,0 uur voor respectievelijk dolutegravir, abacavir en lamivudine.

Blootstelling aan dolutegravir was doorgaans vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen. Bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassen proefpersonen waren na dolutegravir 50 mg eenmaal daags de steady-state farmacokinetische parameters (geometrisch gemiddelde [%CV]) gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$ ,  $C_{\text{max}} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en  $C_{\text{min}} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Na een enkelvoudige dosis van 600 mg abacavir, is de gemiddelde (CV)  $C_{\text{max}}$  4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%) en de gemiddelde (CV)  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$  (21%). Na meerdere doses oraal toegediende lamivudine 300 mg eenmaal daags gedurende zeven dagen is de gemiddelde (CV) steady-state- $C_{\text{max}}$  2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%) en de gemiddelde (CV)  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$  (21%).

De plasma- $C_{\text{max}}$  en -AUC van dolutegravir na toediening van Triumeq met een vetrijke maaltijd waren respectievelijk 37% en 48% hoger dan die na toediening van Triumeq op de nuchtere maag. Voor abacavir was er een verlaging van de  $C_{\text{max}}$  met 23% en was de AUC onveranderd. De blootstelling aan lamivudine was met en zonder voedsel vergelijkbaar. Deze resultaten geven aan dat Triumeq met of zonder voedsel kan worden ingenomen.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume van dolutegravir (na orale toediening in suspensievorm, Vd/F) wordt geschat op 12,5 l. Na intraveneuze toediening van abacavir en lamivudine was het gemiddelde schijnbare distributievolume respectievelijk 0,8 en 1,3 l/kg.

Gebaseerd op *in-vitro*gegevens bindt dolutegravir zich in hoge mate (> 99%) aan humane plasma-eiwitten. De binding van dolutegravir aan plasma-eiwitten is onafhankelijk van de concentratie dolutegravir. De totale bloed- en plasmaconcentratieratio's voor de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit lagen gemiddeld tussen 0,441 en 0,535, wat duidt op de minimale associatie van radioactiviteit met cellulaire bloedbestanddelen. De ongebonden fractie dolutegravir in plasma is verhoogd bij lage niveaus serumalbumine (<35 g/l) zoals gezien bij proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie. Plasma-eiwitbindingsstudies *in vitro* geven aan dat abacavir bij therapeutische concentraties slechts weinig tot matig (~49%) bindt aan humane plasma-eiwitten. Lamivudine vertoont lineaire farmacokinetiek over het therapeutisch doseringsbereik en vertoont beperkte plasma-eiwitbinding *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abacavir en lamivudine zijn aanwezig in de liquor cerebrospinalis (liquor).

Bij 13 behandelingnaïeve proefpersonen op een stabiele behandeling met dolutegravir plus abacavir/lamivudine, was de dolutegravirconcentratie in de liquor gemiddeld 18 ng/ml (vergelijkbaar met de ongebonden plasmaconcentratie en hoger dan de IC50). Studies met abacavir tonen een liquor-plasma-AUC-ratio tussen de 30 en 44%. De waargenomen waarden van de piekconcentraties zijn 9 maal zo groot als de IC50 van abacavir van 0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of 0,26  $\mu\text{M}$  als abacavir gegeven wordt in een dosering van 600 mg tweemaal daags. De gemiddelde liquor-serumratio van de lamivudineconcentratie 2-4 uur na orale toediening was circa 12%. De werkelijke mate van penetratie van lamivudine in het CZS en de relatie daarvan met eventuele klinische werkzaamheid is onbekend.

Dolutegravir is aanwezig in de vrouwelijke en mannelijke voortplantingsorganen. De AUC in cervicovaginaal vocht, cervicaal weefsel en vaginaal weefsel was 6-10% van die in het bijbehorende plasma bij steady state. De AUC in het sperma was 7% en de AUC in het rectale weefsel 17% van die in het bijbehorende plasma bij steady state.

### Biotransformatie

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd via UGT1A1, met een kleine CYP3A-component (9,7%

van de totale dosis toegediend in een massabalansonderzoek bij mensen). Dolutegravir is het belangrijkste circulerende bestanddeel in het plasma; de renale eliminatie van de onveranderde werkzame stof is laag (< 1% van de dosis). Drieënvijftig procent van de totale orale dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de feces. Het is onbekend of dit geheel of gedeeltelijk toe te schrijven is aan niet-geabsorbeerde werkzame stof of uitscheiding via de gal van het glucuronidaatconjugaat, dat verder kan worden afgebroken om in het darmlumen de oorspronkelijke verbinding te vormen. Tweeëndertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, in de vorm van onder meer etherglucuronide van dolutegravir (18,9% van de totale dosis), N-dealkylatiemetaboliet (3,6% van de totale dosis) en een metaboliet die wordt gevormd door oxidatie van de benzylkoolstof (3,0% van de totale dosis).

Abacavir wordt primair gemetaboliseerd door de lever, waarbij circa 2% van de toegediende dosis onveranderd renaal wordt uitgescheiden. De primaire metabolisatieweg bij de mens is via alcoholdehydrogenase en glucuronidering, waarbij het 5'-carboxylzuur en het 5'-glucuronide worden gevormd, die ongeveer 66% van de toegediende dosis uitmaken. Deze metabolieten worden uitgescheiden in de urine.

Lamivudine wordt in geringe mate gemetaboliseerd. Het wordt voornamelijk onveranderd geëlimineerd via renale secretie van onveranderd lamivudine. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddeleninteracties met lamivudine is laag, gezien de geringe graad van levermetabolisme (5-10%).

### Geneesmiddelinteracties

Dolutegravir vertoonde *in vitro* geen directe of een zwakke remming ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) van de enzymen cytochroom P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 of UGT2B7, of de transporters P-gp, BCRP, BSEP, organisch aniontransportpolypeptide 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multigeneesmiddelresistentie-eiwit 2 (MRP2) of MRP4. Dolutegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir een invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten zijn van belangrijke enzymen of transporters (zie rubriek 4.5).

*In vitro* was dolutegravir geen substraat van menselijk OATP 1B1, OATP 1B3 of OCT 1.

*In vitro* remde noch induceerde abacavir CYP-enzymen (zoals CYP3A4, CYP2A9 of CYP2D6) en vertoonde het geen of een zwakke remming van OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP en P-gp of MATE2-K. Er wordt daarom niet verwacht dat abacavir de plasmaconcentraties beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporters zijn.

Abacavir werd niet significant gemetaboliseerd door CYP-enzymen. *In vitro* was abacavir geen substraat van OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 of MRP4. Er wordt daarom niet verwacht dat geneesmiddelen die deze transporters moduleren de plasmaconcentraties van abacavir beïnvloeden.

*In vitro* remde noch induceerde lamivudine CYP-enzymen (zoals CYP3A4, CYP2A9 of CYP2D6) en vertoonde het geen of een zwakke remming van OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 of MATE2-K. Er wordt daarom niet verwacht dat lamivudine de plasmaconcentraties beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporters zijn.

Lamivudine werd niet significant door CYP-enzymen gemetaboliseerd.

### Eliminatie

Dolutegravir heeft een terminale halfwaardetijd van ~14 uur. De schijnbare orale klaring (CL/F) is ongeveer 1 l/u bij met hiv geïnfecteerde patiënten, gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse.

De gemiddelde halfwaardetijd van abacavir is ongeveer 1,5 uur. De geometrisch gemiddelde terminale halfwaardetijd van het intracellulaire werkzame gedeelte, carbovirtrifosfaat (TP), bij steady state is 20,6 uur. Na meerdere orale doses abacavir 300 mg tweemaal daags is er geen sprake van significante accumulatie van abacavir. Eliminatie van abacavir vindt plaats via levermetabolisatie met daaropvolgende uitscheiding van de metabolieten in voornamelijk de urine. De metabolieten en het onveranderde abacavir in de urine vormen circa 83% van de toegediende dosis abacavir. De rest wordt geëlimineerd in de feces.

De waargenomen halfwaardetijd van lamivudine is 5 tot 7 uur. Voor patiënten die lamivudine 300 mg eenmaal daags krijgen, was de terminale intracellulaire halfwaardetijd van lamivudine-TP 16-19 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is ongeveer 0,32 l/uur/kg, voornamelijk via renale klaring (> 70%) via het organisch-kationtransportsysteem. Studies bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine beïnvloed wordt door renale disfunctie. Dosisvermindering is vereist voor patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min (zie rubriek 4.2).

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In een gerandomiseerd onderzoek naar dosisbereik bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen behandeld met monotherapie met dolutegravir (ING11521) werd een snelle en dosisafhankelijke antivirale werking aangetoond, met een gemiddelde afname in hiv-1-RNA van 2,5 log<sub>10</sub> op dag 11 voor de dosis van 50 mg. Deze antivirale respons werd gedurende 3 tot 4 dagen na de laatste dosis vastgehouden in de groep met 50 mg.

#### Intracellulaire farmacokinetiek

De geometrische gemiddelde terminale intracellulaire halfwaardetijd van carbovir-TP bij steady state was 20,6 uur, tegenover een geometrische gemiddelde plasmahalfwaardetijd van abacavir van 2,6 uur. De terminale intracellulaire halfwaardetijd van lamivudine-TP was verlengd tot 16-19 uur, vergeleken met de plasmahalfwaardetijd van lamivudine van 5-7 uur. Dit maakt een eenmaal daagse dosering van ABC en 3TC mogelijk.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Verminderde leverfunctie*

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor dolutegravir, abacavir en lamivudine afzonderlijk.

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever. Een enkelvoudige dosis van 50 mg dolutegravir werd toegediend bij 8 proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) en bij 8 gematchte gezonde volwassen controlepersonen. Hoewel de totale dolutegravirconcentratie in plasma vergelijkbaar was, werd voor wat betreft de blootstelling aan ongebonden dolutegravir een verhoging van 1,5 tot 2 keer gezien bij proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie in vergelijking met gezonde controlepersonen. Een dosisaanpassing wordt niet nodig geacht voor patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie. Het effect van een ernstig verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van dolutegravir is niet onderzocht.

Abacavir wordt primair gemetaboliseerd in de lever. De farmacokinetiek van abacavir is bestudeerd bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score 5-6) die een enkelvoudige dosis van 600 mg kregen. De resultaten lieten een gemiddeld 1,89-voudige stijging [1,32; 2,70] van de abacavir-AUC, en een gemiddeld 1,58-voudige stijging [1,22; 2,04] van de eliminatiehalfwaardetijd van abacavir zien. Er is geen aanbeveling voor dosisvermindering mogelijk bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie, als gevolg van aanzienlijke verschillen in de blootstelling aan abacavir.

Gegevens verkregen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant beïnvloed wordt door leverdisfunctie.

Gebaseerd op de gegevens die zijn verkregen voor abacavir, wordt Triumeq niet aanbevolen bij patiënten met een matig en ernstig verminderde leverfunctie.

#### *Verminderde nierfunctie*

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor dolutegravir, lamivudine en abacavir afzonderlijk.

De renale klaring van de onveranderde werkzame stof is een minder belangrijke eliminatieroute voor dolutegravir. Een onderzoek naar de farmacokinetiek van dolutegravir werd uitgevoerd bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (CLcr <30 ml/min). Er werden geen klinisch significante farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (CLcr <30 ml/min) en gematchte gezonde proefpersonen. Dolutegravir is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd werden, maar er worden geen verschillen in blootstelling verwacht.

Abacavir wordt primair gemetaboliseerd door de lever, waarbij ongeveer 2% van abacavir onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De farmacokinetiek van abacavir bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie is gelijk aan die bij patiënten met een normale nierfunctie.

Onderzoeken met lamivudine tonen aan dat de plasmaconcentraties (AUC) verhoogd zijn bij patiënten met verminderde nierfunctie, als gevolg van afname van de klaring.

Gebaseerd op de gegevens over lamivudine, wordt Triumeq niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min.

#### Ouderen

Farmacokinetische populatieanalyse van dolutegravir met gegevens van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen toonde aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de dolutegravirblootstelling.

De farmacokinetische gegevens voor dolutegravir, abacavir en lamivudine bij proefpersonen >65 jaar zijn beperkt.

#### Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van dolutegravir bij 10 antiretrovirale-behandelingervaren met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (12 tot 17 jaar) toonde aan dat een dosering van dolutegravir 50 mg eenmaal daags leidde tot een dolutegravirblootstelling die vergelijkbaar was met de blootstelling die werd waargenomen bij volwassenen die dolutegravir 50 mg eenmaal daags kregen.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over jongeren die een dagelijkse dosis van 600 mg abacavir en 300 mg lamivudine kregen. De farmacokinetische parameters zijn vergelijkbaar met de parameters die gemeld zijn bij volwassenen.

## Polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen

Er is geen bewijs dat vaak voorkomende polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen de farmacokinetiek van dolutegravir in een klinisch betekenisvolle mate veranderen. In een meta-analyse met farmacogenomische monsters die verzameld werden tijdens klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen, hadden proefpersonen met UGT1A1-genotypen (n=7) die zorgen voor een slechte metabolisering van dolutegravir een 32% lagere klaring van dolutegravir en een 46% hogere AUC dan proefpersonen met genotypen die geassocieerd worden met een normale metabolisering via UGT1A1 (n=41).

## Geslacht

Farmacokinetische populatieanalyses met gepoolde farmacokinetische gegevens uit fase IIb- en fase III-onderzoeken met volwassenen toonden geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan dolutegravir. Er is geen bewijs dat een dosisaanpassing van dolutegravir, abacavir of lamivudine nodig is op basis van de effecten van geslacht op de farmacokinetische parameters.

## Ras

Farmacokinetische populatieanalyses met gepoolde farmacokinetische gegevens uit fase IIb- en fase III-studies met volwassenen toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan dolutegravir. De farmacokinetiek van dolutegravir na toediening van een enkelvoudige orale dosis aan Japanse proefpersonen lijkt vergelijkbaar te zijn met de waargenomen parameters bij westerse proefpersonen (uit de VS). Er is geen bewijs dat een dosisaanpassing van dolutegravir, abacavir of lamivudine nodig is op basis van de effecten van ras op de farmacokinetische parameters.

## Co-infectie met hepatitis B of C

Populatiefarmacokinetische analyse wees erop dat een co-infectie met het hepatitis C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan dolutegravir. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over proefpersonen met een co-infectie met hepatitis B (zie rubriek 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van de combinatie van dolutegravir, abacavir en lamivudine bij dieren, met uitzondering van een negatieve *in-vivomicronucleustest* bij ratten waarbij de combinatie van abacavir en lamivudine werd getest.

## Mutageniteit en carcinogeniteit

Dolutegravir was niet mutageen of clastogeen bij *in-vitro*testen in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivomicronucleustest* bij knaagdieren.

Abacavir noch lamivudine was mutageen in bacteriële testsystemen, maar remmen, in overeenstemming met andere nucleosideanalogen, cellulaire DNA-replicatie tijdens *in-vitro*testen bij zoogdieren, zoals in de muislymfoomtest. De resultaten van een *in-vivomicronucleustest* bij ratten met de combinatie van abacavir en lamivudine waren negatief.

Lamivudine heeft geen genotoxische activiteit vertoond in de *in-vivo*studies. Abacavir kan bij hoge testconcentraties in geringe mate chromosoombeschadigingen veroorzaken, zowel *in vitro* als *in vivo*.

De eventuele carcinogeniteit van een combinatie van dolutegravir, abacavir en lamivudine is niet getest. Dolutegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten. Bij langdurige orale carcinogeniteitsstudies bij ratten en muizen vertoonde lamivudine geen carcinogeniteit. Bij carcinogeniteitsstudies met oraal toegediend abacavir bij muizen en ratten werd een verhoogde incidentie van maligne en niet-maligne tumoren gevonden. Maligne tumoren traden op in de preputiumklieren bij mannelijke dieren en in de clitorisklieren bij vrouwelijke dieren van beide soorten en bij ratten in de schildklier van mannelijke dieren en in de lever, urineblaas, lymfeklieren en subcutis van vrouwelijke dieren.

De meeste van deze tumoren traden op bij de hoogste abacavirdosering, van 330 mg/kg/dag bij muizen en 600 mg/kg/dag bij ratten. De uitzondering hierop was de tumor in de preputiumklieren, die optrad bij een dosering van 110 mg/kg bij muizen. De systemische blootstelling op het 'no effect'-niveau bij muizen en ratten was equivalent aan 3 en 7 maal de systemische blootstelling bij de mens tijdens behandeling. Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend is, suggereren deze gegevens dat het klinische voordeel voor de mens opweegt tegen het potentiële carcinogene risico.

### Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses dolutegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (maximaal 26 weken) en apen (maximaal 38 weken). Het primaire effect van dolutegravir bij ratten en apen was maag-darmin tolerantie of -irritatie bij doses die systemische blootstellingen veroorzaakten van respectievelijk ongeveer 38 en 1,5 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op AUC. Omdat maag-darmin tolerantie wordt beschouwd het gevolg te zijn van plaatselijke toediening van werkzame stof, zijn de maten mg/kg of mg/m<sup>2</sup> geschikte determinanten van de veiligheid voor deze toxiciteit. Maag-darmin tolerantie bij apen trad op bij 30 keer de mg/kg-equivalente dosis voor mensen (gebaseerd op een persoon van 50 kg) en 11 keer de mg/m<sup>2</sup>-equivalente dosis voor mensen voor een totale dagelijkse klinische dosis van 50 mg.

In toxicologie-onderzoeken werd aangetoond dat abacavir het gewicht van de lever bij ratten en apen verhoogt. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Er zijn geen aanwijzingen uit klinische onderzoeken dat abacavir hepatotoxisch is. Bovendien is er geen autoinductie van het abacavirmetabolisme of inductie van het metabolisme van andere via de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen waargenomen bij mensen.

Lichte degeneratie van het myocard werd waargenomen in de harten van ratten en muizen na toediening van abacavir gedurende twee jaar. De systemische blootstelling was gelijk aan 7 tot 21 maal de verwachte systemische blootstelling bij de mens. De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

### Reproductietoxicologie

In reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren werd aangetoond dat dolutegravir, lamivudine en abacavir de placenta passeren.

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere ratten bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 17 van de zwangerschap wekte geen maternale toxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniteit op (50 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, indien gebruikt in combinatie met abacavir en lamivudine, gebaseerd op AUC).

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere konijnen bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 18 van de zwangerschap wekte geen ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniteit op (0,74

keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, indien gebruikt in combinatie met abacavir en lamivudine, gebaseerd op AUC). Bij konijnen werd maternale toxiciteit (verminderde voedselconsumptie, weinig/geen feces/urine, onderdrukte toename van het lichaamsgewicht) waargenomen bij 1.000 mg/kg (0,74 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, indien gebruikt in combinatie met abacavir en lamivudine, gebaseerd op AUC).

Lamivudine was niet teratogeen in dierstudies, maar er waren indicaties van een toename van de vroege sterfte van embryo's bij konijnen bij relatief lage systemische blootstelling vergeleken met die bereikt bij de mens. Een soortgelijk effect werd niet gezien bij ratten, zelfs niet bij zeer hoge systemische blootstelling.

Abacavir vertoonde toxiciteit voor het zich ontwikkelende embryo en de foetus bij ratten maar niet bij konijnen. Deze bevindingen waren onder meer afname van het foetale lichaamsgewicht, foetaal oedeem en toename van skeletafwijkingen/misvormingen, vroege intra-uteriene sterfte en doodgeboorten. Er kan geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het teratogeen potentieel van abacavir vanwege deze embryofoetale toxiciteit.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat dolutegravir, abacavir en lamivudine geen effect hebben op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Mannitol (E421)  
Microkristallijne cellulose  
Povidon K29/32  
Natriumzetmeelglycolaat  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

Opadry II Paars 85F90057 bevattend:  
Polyvinylalcohol - gedeeltelijk gehydrolyseerd  
Titaniumdioxide  
Macrogol  
Talk  
Zwart ijzeroxide  
Rood ijzeroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden. Verwijder het droogmiddel niet.



Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flessen van wit HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) afgesloten met door kinderen moeilijk te openen doppen van polypropyleen met een warmte-inductieafdichting met een bekleding van polyethyleen. Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten en een droogmiddel.

Multiverpakkingen met 90 (3 verpakkingen met elk 30) filmomhulde tabletten. Elke verpakking met 30 filmomhulde tabletten bevat een droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 september 2014

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Of

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zorgt ervoor dat alle artsen van wie wordt verwacht dat ze Triumeq voorschrijven, voorzien worden van informatiemateriaal dat het volgende bevat:

- Samenvatting van de Productkenmerken
- Educatieve materialen voor de HSR voor ABC voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

**Hoofdelementen in het educatieve materiaal** om het begrip en bewustzijn van de HSR voor ABC te verbeteren en de informatie uit te breiden die al in de Samenvatting van de Productkenmerken opgenomen is:

### 1. **Diagnose van abacavir overgevoeligheidsreactie**

**De belangrijkste symptomen die verband houden met een HSR voor ABC** zijn koorts (~80%), huiduitslag (~70%), gastro-intestinale symptomen (>50%) zoals misselijkheid, buikpijn, braken en diarree, algehele malaise, vermoeidheid en hoofdpijn (~50%) en andere symptomen (~30%) zoals respiratoire, mucosale en musculoskeletale symptomen.

**Gelet op het bovenstaande dienen patiënten geadviseerd te worden om onmiddellijk met hun arts contact op te nemen om te bepalen of zij met het gebruik van abacavir moeten stoppen bij:**

- de aanwezigheid van huiduitslag; OF
- het ontwikkelen van een of meer symptomen uit ten minste twee van de onderstaande groepen:
  - koorts
  - kortademigheid, zere keel of hoesten
  - misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
  - extreme vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

### 2. **Farmacogenetisch testen**

HLA-B\*5701 is de enige geïdentificeerde farmacogenetische marker die consistent in verband is gebracht met de klinische diagnose van een HSR-reactie op ABC. Het kan echter zijn dat sommige patiënten met een verdachte overgevoeligheidsreactie op ABC het HLA-B\*5701-allel niet hebben.

Voordat met behandeling met abacavir wordt gestart, moeten klinici screenen op HLA-B\*5701. De HLA-B\*5701-status moet altijd gedocumenteerd worden en aan de patiënt worden uitgelegd voordat met de behandeling wordt gestart. Klinische diagnostiek van een verdachte overgevoeligheid voor ABC blijft de basis voor klinische besluitvorming. De HLA-B\*5701-screening op het risico van overgevoeligheid voor ABC mag nooit in de plaats komen van passende klinische vigilantie en patiëntmanagement bij individuen die ABC krijgen. Indien overgevoeligheid voor ABC op klinische gronden niet kan worden uitgesloten, moet ABC permanent worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart, ongeacht de resultaten van een HLA-B\*5701-screening. Een screening voorafgaand aan het opnieuw starten met abacavir wordt ook aanbevolen bij patiënten met een onbekende HLA-B\*5701-status die voorheen abacavir hebben verdragen.

### 3. **Behandeling van een HSR-reactie op ABC**

Ongeacht de HLA-B\*5701-status moeten patiënten die gediagnosticeerd worden met een overgevoeligheidsreactie onmiddellijk de behandeling met abacavir staken. Symptomen kunnen op elk moment gedurende de behandeling met ABC ontstaan, maar treden meestal op

binnen de eerste 6 weken van de therapie. Het niet tijdig stoppen van de behandeling met abacavir na het optreden van overgevoelighedsreacties kan resulteren in een onmiddellijke en levensbedreigende reactie. Na het staken van de behandeling met abacavir moeten de symptomen van de reactie behandeld worden volgens de lokale standaardbehandeling. Hervatten van de behandeling kan resulteren in een snellere en ernstiger reactie die fataal kan zijn, daarom is hernieuwde toediening gecontra-indiceerd.

#### **4. Casestudies over overgevoeligheid**

Het educatieve materiaal bevat 3 model casestudies die de werking tonen van verschillende klinische scenario's plus hun behandeling.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESDOOS (ALLEEN INDIVIDUELE VERPAKKINGEN)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmomhulde tabletten  
dolutegravir/abacavir/lamivudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat  
50 mg dolutegravir (als natriumzout)  
600 mg abacavir (als sulfaat)  
300 mg lamivudine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Maak de bijgesloten waarschuwingskaart los, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie.

**WAARSCHUWING**

Neem in geval van symptomen van een overgevoeligheidsreactie **ONMIDDELLIJK** contact op met uw arts.

Druk hier (met waarschuwingskaart vastgemaakt)



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Verwijder het droogmiddel niet.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/940/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

triumeq

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESDOOS (ALLEEN MULTIVERPAKKINGEN – MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmomhulde tabletten  
dolutegravir/abacavir/lamivudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat  
50 mg dolutegravir (als natriumzout)  
600 mg abacavir (als sulfaat)  
300 mg lamivudine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen met elk 30) filmomhulde tabletten.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

WAARSCHUWING! Neem in geval van symptomen van een overgevoeligheidsreactie  
ONMIDDELLIJK contact op met uw arts.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Verwijder het droogmiddel niet.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/940/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

triumeq

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**PRIMAIRE DOOS (ZONDER BLUE BOX – ONDERDEEL VAN MULTIVERPAKKING)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg filmomhulde tabletten  
dolutegravir/abacavir/lamivudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat:  
50 mg dolutegravir (als natriumzout)  
600 mg abacavir (als sulfaat)  
300 mg lamivudine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Maak de bijgesloten waarschuwingskaart los, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie.

**WAARSCHUWING**

Neem in geval van symptomen van een overgevoeligheidsreactie ONMIDDELLIJK contact op met uw arts.

Druk hier (met waarschuwingskaart vastgemaakt)

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Verwijder het droogmiddel niet.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/940/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

triumeq

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg tabletten  
dolutegravir/abacavir/lamivudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat  
50 mg dolutegravir (als natriumzout)  
600 mg abacavir (als sulfaat)  
300 mg lamivudine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Verwijder het droogmiddel niet.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare UK Limited

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART TRIUMEQ-TABLETTEN

### KANT 1

<p><b>BELANGRIJK - PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART</b> <b>Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudine) tabletten</b> <b>Draag deze kaart altijd bij u</b></p>
---

Omdat Triumeq abacavir bevat, kunnen sommige patiënten die Triumeq gebruiken een overgevoeligheidsreactie (ernstige allergische reactie) ontwikkelen, die **levensbedreigend kan zijn** als de behandeling met Triumeq wordt voortgezet. **NEEM ONMIDDELLIJK CONTACT OP MET UW ARTS voor advies over het al dan niet stoppen met Triumeq als:**

- 1) **u huiduitslag krijgt OF**
- 2) **u één of meer verschijnselen krijgt uit ten minste TWEE van de volgende groepen**
  - koorts
  - kortademigheid, zere keel of hoesten
  - misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
  - ernstige moeheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

Als u met het gebruik van Triumeq gestopt bent als gevolg van deze reactie, mag u Triumeq **NOOIT MEER GEBRUIKEN**; hetzelfde geldt voor alle andere geneesmiddelen die abacavir bevatten. U kunt dan namelijk **binnen enkele uren** een levensbedreigende verlaging van uw bloeddruk krijgen of overlijden.

**(zie ommezijde kaart)**

### KANT 2

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u denkt dat u een overgevoeligheidsreactie hebt op Triumeq. Noteer de gegevens van uw arts hieronder:

Arts:..... Tel:.....

**Als uw arts niet beschikbaar is, moet u dringend elders medisch advies vragen (bijvoorbeeld bij de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis).**

Voor algemene informatie over Triumeq kunt u contact opnemen met:

## **B. BIJSLUITER**

## Bijsluiter: informatie voor de patiënt

### Triumeq, 50 mg/600 mg/300 mg, filmomhulde tabletten dolutegravir/abacavir/lamivudine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Triumeq en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Triumeq en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Triumeq is een geneesmiddel dat drie werkzame bestanddelen bevat die worden gebruikt om een hiv-infectie te behandelen: abacavir, lamivudine en dolutegravir. Abacavir en lamivudine behoren tot een groep van antiretrovirale geneesmiddelen die *nucleoside-analogue reverse-transcriptaseremmers* ('nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors' - NRTI's) worden genoemd. Dolutegravir hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die *integraseremmers* ('integrase inhibitors' - INI's) worden genoemd.

Triumeq wordt gebruikt voor de behandeling van een **hiv (humaan immunodeficiëntievirus)-infectie** bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder die minimaal 40 kg wegen.

Voordat u Triumeq voorgeschreven krijgt, zorgt uw arts ervoor dat er een test wordt uitgevoerd om erachter te komen of u drager bent van een gen genaamd HLA-B\*5701. Triumeq mag niet worden gebruikt bij patiënten die drager zijn van een gen genaamd HLA-B\*5701. Patiënten met dit gen hebben een groot risico op het ontwikkelen van een ernstige overgevoeligheidsreactie (allergische reactie) wanneer ze Triumeq gebruiken (zie Overgevoeligheidsreacties in rubriek 4).

Triumeq geneest de hiv-infectie niet; het vermindert het aantal virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat dit aantal op een laag niveau blijft. Het verhoogt ook het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het bestrijden van infecties in uw lichaam.

Niet iedereen reageert op dezelfde manier op een behandeling met Triumeq. Uw arts zal de effectiviteit van uw behandeling controleren.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent **allergisch** (*overgevoelig*) voor dolutegravir, abacavir (of voor andere geneesmiddelen die abacavir bevatten), of lamivudine, of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Lees zorgvuldig alle informatie over overgevoelighedsreacties in rubriek 4.**

- U gebruikt een geneesmiddel dat **dofetilide** heet (voor de behandeling van hartaandoeningen).  
→ Als u denkt dat een van de hierboven staande punten voor u geldt, vertel dit dan uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

#### **BELANGRIJK – Overgevoelighedsreacties**

**Triumeq bevat abacavir en dolutegravir.** Deze werkzame stoffen kunnen beide een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoelighedsreactie wordt genoemd. Deze reactie kan levensbedreigend zijn bij mensen die doorgaan met het gebruik van middelen met abacavir.

**U moet alle informatie onder het kopje *Overgevoelighedsreacties* in rubriek 4 zorgvuldig lezen.**

In de Triumeq verpakking zit een **Waarschuingskaart** om u en medische hulpverleners opmerkzaam te maken op overgevoeligheid voor abacavir. **Maak deze kaart los en draag deze kaart altijd bij u.**

Sommige personen die Triumeq of andere combinatiebehandelingen gebruiken voor de behandeling van hiv lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen dan anderen. U moet zich in de volgende gevallen bewust zijn van de extra risico's:

- als u een matige of ernstige leveraandoening heeft
- als u ooit een **leveraandoening**, waaronder hepatitis B of C, heeft gehad (als u een hepatitis-B-infectie heeft, stop dan niet met het gebruik van Triumeq zonder dat uw arts dit adviseert, omdat uw hepatitis terug kan komen)
- als u een nierprobleem heeft  
→ **Overleg met uw arts voordat u Triumeq gebruikt als een van de hierboven staande punten voor u geldt.** Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, tijdens het gebruik van uw geneesmiddel. Zie rubriek 4 voor meer informatie.

#### Overgevoelighedsreacties op abacavir

Zelfs patiënten die het HLA-B\*5701-gen niet hebben kunnen een **overgevoelighedsreactie** (een ernstige allergische reactie) ontwikkelen.

→ **Lees zorgvuldig alle informatie over overgevoelighedsreacties in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

#### Risico op een hartaanval

De mogelijkheid dat abacavir het risico op een hartaanval verhoogt, kan niet worden uitgesloten.

→ **Vertel het uw arts** als u hartproblemen heeft, als u rookt, of als u een andere ziekte heeft die uw kans op een hartaandoening zou kunnen vergroten, zoals een hoge bloeddruk of diabetes. Stop niet met het innemen van Triumeq, behalve als uw arts u dit adviseert.

### Wees alert op belangrijke symptomen

Sommige personen die medicijnen voor een hiv-infectie gebruiken, krijgen andere, mogelijk ernstige aandoeningen. Hieronder vallen:

- symptomen van infecties en ontstekingen
- gewrichtspijn, stijfheid en botproblemen

Het is belangrijk dat u op de hoogte bent van belangrijke klachten en symptomen waar u alert op moet zijn wanneer u Triumeq gebruikt.

→ **Lees de informatie *Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv* in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

### Bescherm andere mensen

Een hiv-infectie wordt verspreid door seksueel contact met iemand die de infectie heeft, of door overdracht van besmet bloed (bijvoorbeeld door het delen van injectienaalden). U kunt hiv nog steeds overdragen als u dit geneesmiddel gebruikt, al wordt die kans kleiner door het gebruik van effectieve antiretrovirale therapie. Bespreek met uw arts de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om te voorkomen dat u andere mensen infecteert.

### **Kinderen**

Dit geneesmiddel is niet bestemd voor kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik van Triumeq bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Triumeq nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en andere geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekocht.

Neem Triumeq niet in met het volgende geneesmiddel:

- dofetilide, gebruikt voor de behandeling van **hartaandoeningen**

Een aantal geneesmiddelen kan de werking van Triumeq beïnvloeden of het waarschijnlijker maken dat u bijwerkingen krijgt. Triumeq kan ook van invloed zijn op de werking van andere geneesmiddelen.

**Laat het uw arts weten** als u een van de geneesmiddelen *in de onderstaande lijst* inneemt:

- metformine, voor de behandeling van **diabetes**
- geneesmiddelen die **antacida** worden genoemd, voor de behandeling van **indigestie** en **brandend maagzuur**. **Neem geen antacidum in** tijdens de 6 uur voordat u Triumeq inneemt en gedurende ten minste 2 uur nadat u Triumeq heeft ingenomen (*zie ook rubriek 3*)
- calciumsupplementen, ijzersupplementen en multivitaminen. **Neem geen calciumsupplement, ijzersupplement of multivitamine in** tijdens de 6 uur voordat u Triumeq inneemt en gedurende ten minste 2 uur nadat u Triumeq heeft ingenomen (*zie ook rubriek 3*)
- emtricitabine, etravirine, efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir, voor de behandeling van een **hiv-infectie**
- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen) die **sorbitol en andere suikeralcoholen** (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt
- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten en die gebruikt worden om een **hiv-infectie** of een **hepatitis B-infectie** te behandelen
- cladribine, gebruikt voor de behandeling van **haarcelleukemie**
- rifampicine, voor de behandeling van tuberculose (tbc) en andere **bacteriële infecties**
- trimethoprim/sulfamethoxazol, een antibioticum dat gebruikt wordt voor de behandeling van **bacteriële infecties**
- fenytoïne en fenobarbital, voor de behandeling van **epilepsie**

- oxcarbazepine en carbamazepine, voor de behandeling van **epilepsie** en **bipolaire stoornis**
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een plantaardig middel voor de behandeling van **depressie**
- **methadon**, gebruikt als **vervanger van heroïne**. Abacavir verhoogt de snelheid waarmee methadon uit het lichaam wordt verwijderd. Als u methadon gebruikt, zult u gecontroleerd worden op ontwenningverschijnselen. Het kan zijn dat uw methadondosering moet worden aangepast

→ **Laat het uw arts of apotheker weten** als u een van deze geneesmiddelen inneemt. Uw arts kan besluiten uw dosis aan te passen of dat er extra controles nodig zijn.

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden?

→ **Neem contact op met uw arts** over de risico's en de voordelen van het gebruik van Triumeq.

Indien u tijdens uw zwangerschap Triumeq heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

### **Borstvoeding**

**Hiv-positieve vrouwen mogen geen borstvoeding geven**, omdat een hiv-besmetting via de moedermelk aan de baby kan worden doorgegeven.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Triumeq kan ook in de moedermelk terecht komen.

Als u borstvoeding geeft of erover denkt om borstvoeding te gaan geven:

→ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

**Door het gebruik van Triumeq kunt u duizelig worden** en andere bijwerkingen krijgen waardoor u minder alert bent.

→ **Ga niet autorijden en bedien geen machines**, behalve als u zeker weet dat uw alertheid niet wordt beïnvloed.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- **De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet**

Slik de tablet in met wat drinken. Triumeq kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen en jongeren van 12 tot en met 17 jaar die ten minste 40 kg wegen, kunnen de dosis voor volwassenen, van eenmaal daags één tablet, innemen.

**Neem geen antacidum in** tijdens de 6 uur voordat u Triumeq inneemt en gedurende ten minste 2 uur nadat u Triumeq heeft ingenomen. Andere zuurverlagende geneesmiddelen, zoals ranitidine en omeprazol, kunnen wel op hetzelfde moment als Triumeq ingenomen worden.

→ Vraag uw arts om verder advies over het innemen van antacidageneesmiddelen met Triumeq.

**Neem geen calcium- of ijzersupplement in** tijdens de 6 uur voordat u Triumeq inneemt en gedurende ten minste 2 uur nadat u Triumeq heeft ingenomen.

→ Vraag uw arts om verder advies over het innemen van calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen met Triumeq.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel tabletten Triumeq inneemt, **vraag dan uw arts of apotheker om advies**. Laat, indien mogelijk, de verpakking van Triumeq zien.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Wanneer u een dosis mist, neem deze dan in zodra u dit merkt. Maar als uw volgende dosis binnen 4 uur moet worden ingenomen, sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Ga daarna op de gebruikelijke manier door met de behandeling.

→ **Neem geen dubbele dosis** om een gemiste dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Als u bent gestopt met het innemen van Triumeq, om welke reden dan ook, maar vooral als dat is omdat u denkt dat u bijwerkingen heeft of omdat u een andere ziekte heeft:

**Neem contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met innemen.** Uw arts zal controleren of uw symptomen te maken hadden met een overgevoeligheidsreactie. Als uw arts denkt dat ze gerelateerd zijn aan een overgevoeligheidsreactie, **zal uw arts u vertellen dat u Triumeq, en andere geneesmiddelen die abacavir of dolutegravir bevatten nooit meer mag gebruiken.** Het is belangrijk dat u dit advies opvolgt.

Als uw arts u adviseert om weer te starten met Triumeq, kan uw arts u vragen om de eerste dosis te nemen in een omgeving waar het mogelijk is om snel medische hulp te verlenen als u dat nodig heeft.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u wordt behandeld voor hiv, kan het lastig zijn te bepalen of een symptoom een bijwerking is van Triumeq of andere geneesmiddelen die u inneemt, of een effect van de hiv-ziekte zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zelfs patiënten die het HLA-B\*5701 gen niet hebben kunnen toch **een overgevoeligheidsreactie** (ernstige allergische reactie) ontwikkelen. Dit wordt beschreven in deze bijsluiters onder de kop *Overgevoeligheidsreacties*. **Het is van groot belang dat u de informatie over deze ernstige reactie leest en begrijpt.**

**Naast de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Triumeq** kunnen ook andere aandoeningen optreden tijdens de hiv-combinatietherapie.

Het is belangrijk om verderop in deze rubriek de informatie onder de kop *Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv* te lezen.



## Overgevoeligheidsreacties

Triumeq bevat abacavir en dolutegravir. Deze werkzame stoffen kunnen beide een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd.

Deze overgevoeligheidsreacties worden vaker gezien bij mensen die geneesmiddelen met abacavir innemen.

### Welke patiënten krijgen deze reacties?

Iedereen die Triumeq inneemt kan een overgevoeligheidsreactie ontwikkelen. Deze reactie kan levensbedreigend zijn als men doorgaat met het innemen van Triumeq.

De kans dat u deze reactie krijgt, is groter als u het zogeheten HLA-B\*5701-gen heeft (al kunt u ook een reactie krijgen als u dit gen niet heeft). Voordat Triumeq werd voorgeschreven moet bij u een test gedaan zijn om vast te stellen of u dit gen heeft. Als u weet dat u dit gen heeft, vertel dat aan uw arts.

Ongeveer 3 tot 4 op de 100 patiënten die in klinisch onderzoek werden behandeld met abacavir en niet het HLA-B\*5701-gen hadden, ontwikkelden een overgevoeligheidsreactie.

### Wat zijn de symptomen?

De meest vaak voorkomende symptomen zijn:

**koorts** (hoge temperatuur) en **huiduitslag**.

Andere vaak voorkomende symptomen zijn:

**misselijkheid** (misselijk gevoel), overgeven (braken), diarree, buikpijn (maagpijn), erge vermoeidheid.

Andere symptomen zijn onder andere:

gewrichtspijn of spierpijn, gezwollen hals, kortademigheid, zere keel, hoest, af en toe hoofdpijn, oogontsteking (conjunctivitis), mondzweren, lage bloeddruk, tintelingen of doof gevoel in de handen of voeten.

### Wanneer treden deze reacties op?

Overgevoeligheidsreacties kunnen op elk moment gedurende de behandeling met Triumeq beginnen, maar ontstaan meestal gedurende de eerste 6 weken van de behandeling.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts als:**

1. u **huiduitslag** krijgt, **OF**
2. u **symptomen** krijgt uit ten minste twee van de volgende groepen:
  - **koorts**
  - **kortademigheid, zere keel of hoesten**
  - **misselijkheid of braken, diarree of buikpijn**
  - **ernstige vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn**

**Uw arts kan u aanraden om te stoppen met Triumeq.**

## Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u met Triumeq gestopt bent vanwege een overgevoeligheidsreactie, **mag u Triumeq, en andere geneesmiddelen die abacavir bevatten, NOOIT MEER gebruiken.** Als u dit wel doet kan binnen enkele uren een gevaarlijke bloeddrukval optreden, die tot de dood zou kunnen leiden. U mag ook nooit meer geneesmiddelen gebruiken die dolutegravir bevatten.

Als u bent gestopt met het innemen van Triumeq, om welke reden dan ook, maar vooral als dat is omdat u denkt dat u bijwerkingen heeft of omdat u een andere ziekte heeft:

**Neem contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met innemen.** Uw arts zal controleren of uw symptomen te maken hadden met een overgevoeligheidsreactie. Als uw arts denkt dat dit het geval zou kunnen zijn, **zal uw arts u vertellen dat u Triumeq, en andere geneesmiddelen die abacavir bevatten, nooit meer mag innemen.** Wellicht wordt u ook verteld dat u nooit meer geneesmiddelen met dolutegravir mag innemen. Het is belangrijk dat u dit advies opvolgt.

Af en toe zijn overgevoeligheidsreacties opgetreden wanneer de behandeling met middelen met abacavir werd hervat bij patiënten die slechts één symptoom van de Waarschuwingskaart hadden voordat de behandeling werd gestopt.

Zeer zelden hebben patiënten die in het verleden geneesmiddelen hebben gebruikt die abacavir bevatten zonder symptomen van overgevoeligheid een overgevoeligheidsreactie gehad wanneer zij deze geneesmiddelen opnieuw gebruikten.

Als uw arts u adviseert om weer te starten met Triumeq, kan uw arts u vragen om de eerste doseringen te nemen in een omgeving waar het mogelijk is om snel medische hulp te verlenen als u dat nodig heeft.

Als u overgevoelig bent voor Triumeq moet u al uw ongebruikte Triumeq-tabletten inleveren voor een veilige vernietiging. Vraag uw arts of apotheker om advies.

In de Triumeq-verpakking zit een **Waarschuwingskaart** om u en medische hulpverleners opmerkzaam te maken op overgevoeligheidsreacties. **Maak deze kaart los en draag deze kaart altijd bij u.**

## Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 personen:**

- hoofdpijn
- diarree
- misselijkheid (*nausea*)
- moeilijk slapen (*insomnia*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)

## Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 personen:**

- overgevoeligheidsreactie (*zie Overgevoeligheidsreacties, eerder in deze rubriek*)
- verlies van eetlust
- huiduitslag
- jeuk (*pruritus*)
- overgeven (*braken*)
- buikpijn
- vervelend gevoel in de buik (*abdominaal ongemak*)

- verstoorde spijsvertering (*indigestie*)
- winderigheid (*flatulentie*)
- duizeligheid
- abnormale dromen
- nachtmerries
- depressie (gevoelens van diepe somberheid en niets waard te zijn)
- angst
- moeheid
- koorts (*hoge lichaamstemperatuur*)
- hoesten
- geïrriteerde neus of loopneus
- haaruitval
- spierpijn en spierongemak
- gewrichtspijn
- gevoel van zwakte
- algeheel gevoel van zich onwel voelen

Vaak voorkomende bijwerkingen die uit een bloedtest kunnen blijken:

- een toename van het niveau van de leverenzymen

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 100 personen**:

- ontsteking van de lever (*hepatitis*)
- zelfmoordgedachten en zelfmoordneigingen (in het bijzonder bij patiënten die eerder een depressie of problemen met de geestelijke gezondheid hebben gehad)

Soms voorkomende bijwerkingen die uit een bloedtest kunnen blijken:

- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)
- een laag aantal rode bloedcellen (*anemie*) of een laag aantal witte bloedcellen (*neutropenie*)
- een toename van de concentratie suiker (glucose) in het bloed
- een toename van de concentratie triglyceriden (een soort vet) in het bloed

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 personen**:

- ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*)
- afbraak van spierweefsel

Zelden voorkomende bijwerkingen die uit een bloedtest kunnen blijken:

- toename van een enzym dat *amylase* genoemd wordt

### **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000 personen**:

- doof, tintelend ('slapend') gevoel in de huid
- gevoel van zwakte in de ledematen
- huiduitslag, waarbij blaren gevormd kunnen worden en die doet denken aan kleine schietschijven (een donkere plek in het midden, omgeven door een bleker gebied met een donkere ring aan de rand) (*erythema multiforme*)
- een uitgebreide uitslag met blaren en een vervellende huid, in het bijzonder rond de mond, de neus, de ogen en de geslachtsorganen (*syndroom van Stevens-Johnson*), en een ernstigere vorm van uitslag waarbij huidverveling bij meer dan 30% van het lichaamsoppervlak optreedt (*toxische epidermale necrolyse*)
- lactaatacidose (een teveel aan melkzuur in het bloed)

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen die uit een bloedtest kunnen blijken:

- onvermogen van het beenmerg om nieuwe rode bloedcellen te maken (*erythrocytaire aplasie*)

Als u bijwerkingen krijgt:

→ **Neem contact op met uw arts.** Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

### **Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv**

Combinatietherapie, waaronder Triumeq, kan ertoe leiden dat andere aandoeningen optreden tijdens de hiv-behandeling.

### **Symptomen van infecties en ontstekingen**

Patiënten met een vergevorderde hiv-infectie of aids hebben een zwak immuunsysteem en hebben een grotere kans op het ontwikkelen van ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Zulke infecties waren mogelijk al aanwezig en niet ontdekt door het zwakke immuunsysteem voordat de behandeling was gestart. Na het starten van de behandeling wordt het immuunsysteem sterker en gaat het de infecties bestrijden wat symptomen van infectie of ontsteking kan veroorzaken. Symptomen zijn meestal **koorts** en enkele van de volgende:

- hoofdpijn
- buikpijn
- moeilijk ademen

In zeldzame gevallen, als het immuunsysteem sterker wordt, kan het ook gezond lichaamweefsel aanvallen (*auto-immuunziekten*). De symptomen van auto-immuunziekten kunnen zich ontwikkelen vele maanden nadat u bent begonnen met het innemen van het geneesmiddel voor de behandeling van uw hiv-infectie. Symptomen zijn onder andere:

- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag) of tremor
- hyperactiviteit (buitensporige rusteloosheid en beweging)
- zwakte die in de handen en voeten begint en in de richting van de romp gaat

**Als u symptomen van infectie of ontsteking krijgt** of als u een van de symptomen hierboven opmerkt:

→ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts.** Neem geen andere medicijnen tegen de infectie zonder uw arts te raadplegen.

### **Gewrichtspijn, stijfheid en botproblemen**

Sommige patiënten die een hiv-combinatietherapie gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* genoemd wordt. Bij deze aandoening sterven delen van het botweefsel af door een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van deze aandoening als:

- ze gedurende lange tijd combinatietherapie hebben gehad
- ze ook corticosteroiden (geneesmiddelen tegen ontstekingen) nemen
- ze alcohol drinken
- ze een zeer zwak immuunsysteem hebben
- ze overgewicht hebben

### **Verschujselen van osteonecrose zijn onder meer:**

- stijfheid in de gewrichten
- pijn (vooral in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u één van deze symptomen opmerkt:

→ **Neem contact op met uw arts.**

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Verwijder het droogmiddel niet uit de verpakking.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stoffen in dit middel zijn dolutegravir, abacavir en lamivudine. Elke tablet bevat dolutegravirnatium overeenkomend met 50 mg dolutegravir, 600 mg abacavir (als sulfaat) en 300 mg lamivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), microkristallijne cellulose, povidon K29/32, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat, Opadry II Paars 85F90057 (met polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd, titaniumdioxide, macrogol/PEG, talk, zwart ijzeroxide en rood ijzeroxide).

### **Hoe ziet Triumeq eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Triumeq filmomhulde tabletten zijn paarse, biconvexe, ovale tabletten, aan één zijde voorzien van de inscriptie “572 Tr1”.

De filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen met 30 tabletten.

De fles bevat een droogmiddel om het vochtgehalte te verminderen. Houd, wanneer de fles aangebroken is, het droogmiddel in de fles; haal het er niet uit.

Multiverpakkingen met 90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen met 30 filmomhulde tabletten) zijn ook beschikbaar. Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in uw land verkrijgbaar.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Verenigd Koninkrijk.

**Fabrikant**

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

OF

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.