

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de dolutegravir (como sal sódica), 600 mg de abacavir (como sulfato) y 300 mg de lamivudina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película ovalados, biconvexos, morados y de aproximadamente 22 x 11 mm, con " 572 Tri " grabado en un lado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Triumeq está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y que pesen al menos 40 kg (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B\*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial (ver sección 4.4). No se debe emplear abacavir en pacientes portadores del alelo HLA-B\*5701.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

#### Posología

*Adultos y adolescentes (con un peso de al menos 40 kg)*

La dosis recomendada de Triumeq en adultos y adolescentes es de un comprimido una vez al día.

Triumeq no debe ser administrado a los adultos o adolescentes que pesan menos de 40 kg, porque es un comprimido de dosis fija, en el que no se puede reducir la dosis.

Triumeq es un comprimido de dosis fija y no se debe prescribir a los pacientes que requieran ajustes de las dosis. Existen distintas preparaciones disponibles de dolutegravir, abacavir o lamivudina por separado para los casos en donde se requiera la interrupción o un ajuste de la dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico se debe referir a la información del producto de los monofármacos.

### *Dosis olvidadas*

Si el paciente olvida tomar una dosis de Triumeq, debe tomar Triumeq tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de 4 horas. Si la siguiente toma es antes de 4 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

### *Edad avanzada*

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir, abacavir y lamivudina en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos más jóvenes (ver sección 5.2). Se recomienda un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como una disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

### *Insuficiencia renal*

Triumeq no está recomendado para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <50 ml/min (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

Abacavir se metaboliza principalmente por el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto no se recomienda el uso de Triumeq a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh 5-6) se aconseja un estrecho seguimiento, incluso, si es posible, el control de los niveles plasmáticos de abacavir (ver las secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Triumeq en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

Triumeq se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a dolutegravir, abacavir o lamivudina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Ver las secciones 4.4 y 4.8.

Administración conjunta con dofetilida (ver sección 4.5).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Transmisión del VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las directrices nacionales.

### Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.8)

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver sección 4.8) y comparten algunas características comunes como la fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. Clínicamente no es posible determinar si una RHS a Triumeq podría estar causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado más frecuentemente reacciones de hipersensibilidad con abacavir, algunas de las cuales han sido consideradas potencialmente mortales y, en casos raros, han sido mortales cuando no se han manejado adecuadamente.

El riesgo de que ocurra una RHS a abacavir es mayor en los pacientes que han dado positivo en el test de detección del alelo HLA-B\*5701. Sin embargo, se ha reportado con una frecuencia menor la RHS a abacavir en los pacientes que no son portadores de este alelo.

Por lo tanto, se debe respetar siempre lo siguiente:

- se debe documentar siempre el estado HLA-B\*5701 antes de iniciar el tratamiento.
- Triumeq nunca se debe iniciar en pacientes portadores de HLA-B\*5701, ni en pacientes no portadores de HLA-B\*5701 que hayan tenido una sospecha de RHS a abacavir con un tratamiento anterior que contuviera abacavir.
- **Triumeq debe ser inmediatamente interrumpido**, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de una RHS. El retraso en la supresión del tratamiento con Triumeq tras la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción potencialmente mortal para el paciente. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas y la bilirrubina.
- Después de suspender el tratamiento con Triumeq por una sospecha de RHS, **no se debe volver a reiniciar nunca el tratamiento con Triumeq o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir.**
- El reinicio del tratamiento con medicamentos que contienen abacavir después de una presunta RHS a abacavir conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.
- Con el fin de evitar que se vuelva a administrar abacavir y dolutegravir, se debe indicar a los pacientes que han experimentado una RHS que eliminen los comprimidos restantes de Triumeq.

#### Descripción clínica de las RHS

En los ensayos clínicos las reacciones de hipersensibilidad se notificaron en <1% de los pacientes tratados con dolutegravir y se caracterizaron por erupción cutánea, aparición de síntomas inespecíficos y a veces, la disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves.

La RHS a abacavir ha sido bien caracterizada mediante ensayos clínicos y durante el seguimiento post-comercialización. Los síntomas aparecieron generalmente dentro de las seis primeras semanas (mediana de tiempo de aparición 11 días) tras el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.**

Casi todas las RHS a abacavir suelen incluir fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome. Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS a abacavir se describen en detalle en la sección 4.8 (Descripción de las reacciones adversas seleccionadas), incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales, **que pueden llevar al diagnóstico erróneo de una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o gastroenteritis en lugar de una RHS.** Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran al continuar el tratamiento y **pueden resultar potencialmente mortal para el paciente.** Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de abacavir.

Raramente, los pacientes que han dejado de tomar abacavir por motivos distintos a los síntomas de una RHS han experimentado también reacciones potencialmente mortales a las pocas horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Cuando se reinicie el tratamiento con abacavir, en estos casos, se debe realizar en un entorno donde la asistencia médica esté fácilmente disponible.

## *Peso y parámetros metabólicos*

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

## Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Triumeq en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Triumeq no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado es mayor y los pacientes deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

## Pacientes con hepatitis B o C crónica

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto de estos medicamentos.

Triumeq incluye lamivudina, que es activo contra la hepatitis B. Abacavir y dolutegravir carece de dicha actividad. La monoterapia con lamivudina no se considera generalmente un tratamiento adecuado para la hepatitis B, ya que el riesgo de que se desarrolle resistencia a la hepatitis B es alto. Por lo tanto, si Triumeq se utiliza en pacientes co-infectados con hepatitis B, generalmente es necesario un antiviral adicional. Se debe hacer referencia a las guías de tratamiento.

Si se interrumpe el tratamiento con Triumeq en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

## Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes co-infectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento

con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C (ver la sección anterior “Pacientes con hepatitis B o C crónica” y la sección 4.8).

#### Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos afectaron, principalmente, a pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Rara vez se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósido y nucleótido que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Infarto de miocardio

Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los ensayos clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de cohortes observacionales y de ensayos aleatorizados muestran algunas inconsistencias, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba Triumeq, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

#### Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que Triumeq o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

#### Resistencia al medicamento

Dado que la dosis recomendada de dolutegravir para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa es de 50 mg dos veces al día, no se recomienda el uso de Triumeq para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

#### Interacciones medicamentosas

Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma conjunta con etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina,

tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan. No se recomienda el uso de Triumeq para los pacientes que tomen estos medicamentos (ver sección 4.5).

Triumeq no debe ser administrado conjuntamente con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda administrar Triumeq 2 horas antes de la administración del antiácido o 6 horas después de la administración de estos agentes (ver sección 4.5).

Se recomienda administrar Triumeq 2 horas antes de la administración de un suplemento de calcio o hierro o 6 horas después de la administración de estos agentes (ver sección 4.5).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina (ver sección 4.5). La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto es importante monitorizar la función renal cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina fase 3a [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

Triumeq no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir, abacavir, lamivudina o emtricitabina.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Triumeq contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, por lo tanto cualquier interacción identificada individualmente para éstos es relevante para Triumeq. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre dolutegravir, abacavir y lamivudina.

##### Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir, abacavir y lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Triumeq con otros medicamentos que inhiban UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o P-gp, puede por tanto aumentar la concentración plasmática de dolutegravir. Los fármacos que induzcan estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 1).

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 1).

Abacavir se metaboliza por la UGT (UGT2B7) y la alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con inductores (por ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína) o inhibidores de las enzimas UGT (por ej., ácido valproico) o con compuestos eliminados a través de la alcohol deshidrogenasa puede alterar la exposición a abacavir.

Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina es mediada a través del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K); Sin embargo, se ha demostrado que el trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina; el aumento resultante no fue clínicamente significativo (ver Tabla 1).. Dolutegravir es un inhibidor de OCT2 y MATE1, sin embargo, las concentraciones de lamivudina fueron similares con o sin la administración concomitante de dolutegravir basado en el análisis de un ensayo cruzado, que indica que dolutegravir no tiene ningún efecto sobre la exposición *in vivo* a lamivudina. La lamivudina también es sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en el aclaramiento de

lamivudina, es poco probable que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica.

Aunque abacavir y lamivudina son sustratos de BCRP y P-gp *in vitro*, dada la alta biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina (ver sección 5.2), es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de eflujo tengan un impacto clínicamente relevante en las concentraciones de abacavir o lamivudina.

#### Efecto de dolutegravir, abacavir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros agentes

*In vivo*, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. De acuerdo a los datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información ver sección 5.2).

*In vitro*, dolutegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatinina (la fracción de secreción es dependiente de OCT2 y del transportador MATE1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilida, metformina) (ver Tabla 1 y la sección 4.3).

*In vitro*, dolutegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos renales de recaptación (OAT)1 y OAT3. En base a la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable. No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción dependa de OAT3.

*In vitro*, abacavir actuó como un inhibidor de MATE1; se desconocen las consecuencias clínicas.

*In vitro*, lamivudina actuó como un inhibidor de OCT1 y OCT2; se desconocen las consecuencias clínicas.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 1.

#### Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir, abacavir, lamivudina y los medicamentos administrados conjuntamente se incluyen en la Tabla 1 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C<sub>max</sub>"). La tabla no debe ser considerada exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Tabla 1: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b>Medicamentos antirretrovirales</b>		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etravirina ↔ (inducción de las enzimas)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa



	UGT1A1 y CYP3A)	potenciados, no se recomienda utilizar Triumeq en pacientes que tomen etravirina sin la administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir (ver en la tabla más adelante).
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavirenz ↔ (antecedentes de controles) (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Dado que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz, no se recomienda la administración de efavirenz junto con Triumeq (ver sección 4.4).
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, debido a la inducción, se espera una reducción en la exposición, similar a la observada con efavirenz)	La administración conjunta con nevirapina puede disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática, pero no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir es probablemente similar o menor que el de efavirenz. Dado que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina, no se recomienda la administración de nevirapina junto con Triumeq.
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	No es necesario un ajuste de dosis cuando Triumeq se combina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Emtricitabina, didanosina, estavudina, zidovudina.	Tenofovir ↔  Interacción no estudiada	No se recomienda Triumeq para su uso en combinación con productos que contengan emtricitabina, puesto que tanto lamivudina (en Triumeq) como emtricitabina son análogos de la citidina (es decir, riesgo de interacciones intracelulares (ver sección 4.4))
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (antecedentes de controles) (inhibición de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir/ritonavir, no se recomienda la administración de tipranavir/ritonavir junto con Triumeq.
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero según los datos limitados de los estudios en Fase III, no se produjo una disminución de la eficacia. No es necesario un ajuste de dosis.
Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiada)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir AUC ↓ 32%	

Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
<b>Otros agentes antivirales</b>		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 19% C <sub>τ</sub> ↑ 37% Telaprevir ↔ (antecedentes de controles) (inhibición de la enzima CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 8% Boceprevir ↔ (antecedentes de controles)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
<b>Productos antiinfecciosos</b>		
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir  Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días /300 mg dosis única)	Interacción no estudiada.  Lamivudina: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Trimetoprima: AUC ↔  Sulfametoxazol: AUC ↔  (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	No es necesario ajuste de dosis de Triumeq, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección 4.2).
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (inducción de las enzimas	Dado que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina, no recomienda la administración de rifampicina junto con Triumeq.

	UGT1A1 y CYP3A)	
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
<b>Anticonvulsivantes</b>		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina, la CDF de DTG/ABC/3TC no está recomendado en pacientes que tomen carbamazepina.
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores enzimáticos, la CDF de DTG/ABC/3TC no está recomendado en pacientes que tomen estos inductores enzimáticos.
<b>Antihistamínicos (antagonistas de receptores H2 de la histamina)</b>		
Ranitidina	Interacción no estudiada.  Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Cimetidina	Interacción no estudiada.  Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
<b>Citotóxicos</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  Lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina lo que conduce a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de combinación en el ajuste clínico. Algunos hallazgos clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y cladribina	Se desaconseja el uso concomitante de Triumeq con la cladribina (ver sección 4.4).
<b>Opioides</b>		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35%  Metadona: CL/F ↑ 22%	Es probable que no se necesite un ajuste de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; en ocasiones puede ser necesario volver a determinar los niveles de metadona.

<b>Retinoides</b>		
Compuestos retinoides (ej. Isotretinoína)	Interacción no estudiada.  Posible interacción debido a que comparte la ruta de eliminación mediante a través de la alcohol deshidrogenasa (abacavir-componente).	Insuficientes datos para recomendar un ajuste de dosis.
<b>Miscelánea</b>		
<i>Alcohol</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudina  Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dosis única/600mg dosis única)	Interacción no estudiada. (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa)  Abacavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Sorbitol</i>		
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) / Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%; 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Triumeq con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.
<i>Antiarrítmicos</i>		
Dofetilida/Dolutegravir	Dofetilida ↑ (No estudiada, aumento potencial mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración de Triumeq junto con dofetilida está contraindicada debido a la toxicidad que resulta potencialmente mortal por las altas concentraciones de dofetilida (ver sección 4.3).
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio/magnesio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de Triumeq (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Triumeq).
Suplementos de calcio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de Triumeq (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Triumeq).
Suplementos de hierro /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Complejo de unión a	

	iones polivalentes)	
Multivitámicos /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Corticoesteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina (sección 4.4).
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan, la CDF de DTG/ABC/3TC no está recomendado.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol (EE) and Norgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran junto con Triumeq.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

No hay datos sobre el uso de Triumeq durante el embarazo.

Existen datos limitados relativos al uso de dolutegravir en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de dolutegravir en el embarazo humano. Una cantidad moderada de datos sobre las mujeres embarazadas que tomaban simultáneamente los principios activos por separado, abacavir y lamivudina, indican que no hay toxicidad malformativa (más de 400 casos de exposición durante el primer trimestre). En cuanto a lamivudina, una gran cantidad de datos (más de 3.000 casos durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa. Una cantidad moderada de datos (más de 600 casos durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa para abacavir.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales, han mostrado que dolutegravir atraviesa la placenta. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Abacavir y lamivudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Triumeq se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto.

Para las pacientes co-infectadas con hepatitis B que estén siendo tratadas con un medicamento que contenga lamivudina como Triumeq y, posteriormente se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

#### *Disfunción mitocondrial*

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos (ver sección 4.4).

### Lactancia

Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre.

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

## Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo durante el tratamiento con dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Triumeq.

### 4.8 Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad clínica con Triumeq son limitados. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia consideradas posiblemente o probablemente relacionados con dolutegravir y abacavir/lamivudina [datos agrupados de 679 pacientes no tratados previamente con antirretrovirales y que recibieron esta combinación en los ensayos clínicos de Fase IIb y Fase IIIb, ver sección 5.1], fueron náuseas (12%), insomnio (7%) mareo (6%) y dolor de cabeza (6%).

Muchas de las reacciones adversas enumeradas en la tabla siguiente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) ocurren frecuentemente en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas se debe evaluar cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Muy raramente se han comunicado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica en los cuales la hipersensibilidad a abacavir no puede descartarse. En estos casos se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

La reacción adversa más grave, vista en pacientes individuales, posiblemente relacionado con el tratamiento con dolutegravir y abacavir/lamivudina, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves (ver sección 4.4 y la Descripción de las reacciones adversas en esta sección).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente ligadas al tratamiento con los componentes de Triumeq de un ensayo clínico y de la experiencia pos-comercialización se enumeran en la Tabla 2 de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas observadas para la combinación de dolutegravir + abacavir/lamivudina en un análisis de datos agrupados de ensayos clínicos de Fase IIb a Fase IIIb fueron generalmente consistentes con los perfiles de reacciones adversas de los componentes por separado dolutegravir, abacavir y lamivudina.

Respecto a la gravedad de las reacciones adversas observadas no hubo diferencias entre la combinación y los componentes por separado.

Tabla 2: Tabla resumen de las reacciones adversas asociadas con la combinación de dolutegravir + abacavir/lamivudina en un análisis de datos agrupados de ensayos clínicos: de Fase IIb a Fase IIIb o de la experiencia poscomercialización; y reacciones adversas ligadas al tratamiento con dolutegravir, abacavir y lamivudina de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización, cuando se utiliza con otros antirretrovirales



<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Poco frecuentes:	neutropenia <sup>1</sup> , anemia <sup>1</sup> , trombocitopenia <sup>1</sup>
Muy raras:	aplasia eritrocitaria pura <sup>1</sup>
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
Frecuentes	hipersensibilidad (ver sección 4.4)
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Frecuentes:	anorexia <sup>1</sup>
Poco frecuentes:	hipertrigliceridemia, hiperglucemia
Muy raras	acidosis láctica <sup>1</sup>
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	sueños anormales, depresión, ansiedad <sup>1</sup> , pesadillas, trastorno del sueño
Poco frecuentes	ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes:	cefalea
Frecuentes:	mareo, somnolencia, letargo <sup>1</sup>
Muy raras:	neuropatía periférica <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	
Frecuentes:	tos <sup>1</sup> , síntomas nasales <sup>1</sup>
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes:	náuseas, diarrea
Frecuentes:	vómitos, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdominal alto, distensión abdominal, molestia abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia
Raras:	pancreatitis <sup>1</sup>
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	
Poco frecuentes:	hepatitis
Raras:	fallo hepático agudo <sup>1</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes:	erupción, prurito, alopecia <sup>1</sup>
Muy raras:	eritema multiforme <sup>1</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necrolisis epidérmica tóxica <sup>1</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Frecuentes:	artralgia <sup>1</sup> , alteraciones musculares <sup>1</sup> (incluido mialgia <sup>1</sup> )

Raras:	rabdomiolisis <sup>1</sup>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuentes:	fatiga
Frecuentes:	astenia, fiebre <sup>1</sup> , malestar general <sup>1</sup>
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Frecuentes:	aumentos de CPK, aumentos de ALT/AST
Raras:	aumentos de la amilasa <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Esta reacción adversa no fue identificada en los ensayos clínicos de Fase 3 para Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudina) o dolutegravir, sino en ensayos clínicos o experiencia poscomercialización de dolutegravir, abacavir o lamivudina cuando se utiliza con otros antirretrovirales o de la experiencia poscomercialización con Triumeq.	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Reacciones de hipersensibilidad*

Tanto abacavir como dolutegravir están asociados con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS), que fueron observadas más frecuentemente con abacavir. La reacción de hipersensibilidad observada para cada uno de estos fármacos (descritos a continuación) comparte algunas características comunes como fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican la implicación multiorgánica. El tiempo notificado hasta su aparición fue normalmente 10-14 días tanto para reacciones asociadas a abacavir como a dolutegravir, aunque las reacciones a abacavir pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Si no se puede descartar una RHS con argumentos clínicos el tratamiento con Triumeq debe ser detenido inmediatamente y nunca debe reiniciarse el tratamiento con Triumeq o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir. Para más información sobre el tratamiento de los pacientes en el caso de una presunta RHS a Triumeq, consulte la sección 4.4.

##### Hipersensibilidad a dolutegravir

Los síntomas incluyen erupción, síntomas inespecíficos y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves.

##### Hipersensibilidad a abacavir

A continuación se enumeran los signos y síntomas de esta RHS. Estos han sido identificados de los ensayos clínicos o bien del seguimiento post-comercialización. Los reportados en al menos el 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad aparecen resaltados en negrita.

Casi todos los pacientes que desarrollen las reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o erupción cutánea (generalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, no obstante han tenido lugar reacciones de hipersensibilidad sin erupción o fiebre. Otros síntomas principales incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o síntomas inespecíficos como letargo y malestar general.

<i>Cutáneos</i>	<b>Erupción</b> (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	<b>Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal</b> , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	<b>Disnea, tos</b> , dolor de garganta, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	<b>Fiebre, letargo, malestar general</b> , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia

<i>Neurológicos/Psiquiátrico</i>	<b>Cefalea</b> , parestesia
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	<b>Pruebas de función hepática elevadas</b> , hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesquelético</i>	<b>Mialgia</b> , raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran si se continúa con el tratamiento; pueden resultar potencialmente mortales y en raras ocasiones, han sido mortales.

El reinicio del tratamiento con abacavir después de una RHS conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia de la RHS normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y desenlace de muerte. Reacciones similares también se han desarrollado con poca frecuencia en personas que reinician el tratamiento con abacavir, pero sólo tuvieron uno de los síntomas de hipersensibilidad (ver arriba) antes de dejar de tomar abacavir; y en muy raras ocasiones se han visto también en los pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas anteriores de una RHS (es decir, pacientes que anteriormente fueron considerados como tolerantes a abacavir).

#### *Peso y parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

#### *Osteonecrosis*

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

#### *Síndrome de reconstitución inmune*

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el TARC, puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### Alteración de pruebas analíticas

Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 96 semanas. En el ensayo SINGLE se observó un cambio medio desde el momento inicial de 12,6 µmol/l después de 96 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

También se han notificado aumentos asintomáticos de creatinfosfoquinasa (CPK) principalmente en asociación con el ejercicio durante el tratamiento con dolutegravir.

#### Coinfección con Hepatitis B o C

En ensayos Fase III con dolutegravir se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento.

## Población pediátrica

No existen datos de ensayos clínicos sobre los efectos de Triumeq en la población pediátrica. Los componentes individuales se han investigado en adolescentes (de 12 a 17 años).

En base a los datos limitados disponibles con el monofármaco de dolutegravir utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adolescentes (de 12 a 17 años), no hubo tipos adicionales de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

Las preparaciones monofármaco de abacavir y lamivudina han sido investigadas por separado y como un nucleósido dual de base, en tratamiento antirretroviral combinado para tratar tanto pacientes pediátricos infectados por el VIH no tratados previamente con antirretrovirales, como a los previamente tratados (los datos disponibles sobre el uso de abacavir y lamivudina en bebés menores de tres meses son limitados). No se han observado otros tipos adicionales de reacciones adversas más allá de las caracterizadas para la población adulta.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han identificado signos ni síntomas específicos después de una sobredosis aguda con dolutegravir, abacavir o lamivudina, aparte de los mencionados como reacciones adversas.

Se debe realizar un control posterior conforme indique la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de Triumeq. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Puesto que lamivudina es dializable, se podría utilizar hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se ha estudiado. Se desconoce si abacavir puede ser eliminado por diálisis peritoneal o hemodiálisis. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, combinación de antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH, código ATC: J05AR13

#### Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Abacavir y lamivudina son inhibidores selectivos potentes del VIH-1 y del VIH-2. Tanto abacavir como lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfatos (TP), que son la fracción activa con semividas intracelulares extendidas lo que apoya la administración de una vez al día (ver sección 5.2). Lamivudina-TP (un análogo de citidina) y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir, un análogo de guanosina) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina

muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

## Efectos farmacodinámicos

### *Actividad antiviral in vitro*

Dolutegravir, abacavir y lamivudina han demostrado inhibir la replicación de cepas de laboratorio y aislamientos clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y monocitos/macrófagos. La concentración de fármaco necesaria para inhibir el 50% de la replicación viral eficaz (CI50 - concentración inhibitoria máxima media) varía según el tipo de virus y de la célula huésped.

El CI50 para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislamientos clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislamientos de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI50 medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI50 media para 3 aislamientos de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

La CI50 media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIIIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 µM. La mediana o valores medios CI50 para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 µM. La CI50 media frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió desde 1,57 hasta 7,5 µM para abacavir y 0,16 a 0,51 µM para lamivudina.

Los valores de CI50 de abacavir frente al grupo M subtipos (A-G) del VIH-1 variaron desde 0,002 hasta 1,179 µM, frente al Grupo O de 0,022 a 1,21 µM, y frente a aislamientos de VIH-2, de 0,024 a 0,49 µM. Para lamivudina, los valores CI50 frente a subtipos del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,001 hasta 0,170 µM, frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 µM y frente a aislamientos del VIH-2 de 0,002 a 0,120 µM en células mononucleares de sangre periférica.

Los aislamientos VIH-1 (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12; y subtipo C o CRF\_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio CI50 <2,5 veces) y lamivudina (cambio CI50 <3,0 veces), a excepción de dos aislamientos CRF02\_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir. Aislamientos del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad lamivudina fueron altamente sensibles.

La combinación de abacavir y lamivudina ha demostrado actividad antiviral en cultivos celulares frente a aislamientos del subtipo no-B y aislamientos del VIH-2 con actividad antiviral equivalente a los aislamientos de subtipos B.

### *Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales*

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con dolutegravir y otros agentes antirretrovirales (agentes probados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir y raltegravir). Además, la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se antagonizaba cuando se combina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, el inhibidor no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con lamivudina ni con otros antirretrovirales (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina y zidovudina).

### *Efecto del suero humano*

En 100% de suero humano, la variación media de la actividad de dolutegravir fue de 75 veces, resultando en una CI90 ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~49%) a las proteínas del plasma humano a

concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión a proteínas plasmáticas limitada (menor del 36%).

## Resistencia

### *Resistencia in vitro: (dolutegravir)*

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH III durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F. Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron las mutaciones E92Q (fold change 3) y G193E (fold change 3). Estas mutaciones fueron seleccionadas en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir).

En otros experimentos de selección utilizando aislamientos clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislamientos (después de 20 semanas y en adelante). En aislamientos del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislamientos. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (fold change 10), pero no fue detectada en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa Fase III.

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas al inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a mutaciones primarias (excepto en Q148) en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece en o cerca del nivel natural. En el caso de los virus con mutación Q148, la fold change de dolutegravir aumenta en función del mayor número de mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones basadas en Q148 (H/R/K) también fue consistente con experimentos *in vitro* de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, basado en mutantes obtenidas por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (fold change sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de pasajes con la mutación Q148H (fold change 1), se acumularon una variedad de mutaciones secundarias asociadas a raltegravir con el consecuente aumento del fold change a valores >10.

No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (fold change vs virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor indicador de respuesta.

Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron setecientos cinco aislamientos con resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir tiene un FC <10 frente al 94% de los 705 aislamientos clínicos.

### *Resistencia in vivo: (dolutegravir)*

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTIs en Fase IIb y Fase III, no se observó un desarrollo de la resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (n=876, seguimiento de 48-96 semanas).

En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa (ensayo SAILING), se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un tratamiento de base (TB) seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un fold change máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un fold change máximo de 0,92, y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores en la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver arriba).

### *Resistencia in vitro e in vivo: (abacavir y lamivudina)*

Se han seleccionado *in vitro* e *in vivo* aislamientos del VIH-1 resistentes a abacavir y relacionados con cambios genotípicos específicos en la región del codón de la transcriptasa inversa (TI) (codones M184V, K65R, L74V y Y115F). Durante la selección a abacavir *in vitro* la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI50, por debajo del corte clínico para abacavir de 4,5 de fold change. Se continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de M184I o un cambio de aminoácido M184V cerca del centro activo de la TI viral. Esta variante se presenta tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contenga lamivudina. Los mutantes M184V mostraron una gran reducción de sensibilidad a lamivudina y muestran una menor capacidad de replicación viral *in vitro*. M184V está asociado con un incremento, alrededor de 2 veces, de la resistencia a abacavir pero no confieren resistencia clínica para abacavir.

Los aislamientos resistentes a abacavir también pueden mostrar sensibilidad reducida a lamivudina. La combinación de abacavir/lamivudina ha demostrado tener una sensibilidad disminuida a los virus con las sustituciones K65R con o sin la sustitución de M184V/I y a los virus con L74V además de la sustitución de M184V/I.

Es poco probable la resistencia cruzada entre dolutegravir o abacavir o lamivudina y antirretrovirales de otras clases por ejemplo IPs o INNTIs.

### Efectos en el electrocardiograma

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis de dolutegravir aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica. No se han realizado estudios similares con lamivudina ni abacavir.

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Triumeq en sujetos infectados por el VIH sin tratamiento previo, se basa en el análisis de datos de una serie de ensayos clínicos. Los análisis incluían dos ensayos aleatorizados, internacionales, doble ciego, con control activo SINGLE (ING114467) y SPRING-2 (ING113086), el ensayo internacional, abierto, con control activo FLAMINGO (ING114915) y el ensayo aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de no inferioridad ARIA (ING117172).

El ensayo STRIVING (201147), es un estudio de cambio, aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico, de no inferioridad, en pacientes con supresión virológica sin antecedentes documentado de resistencia a ninguna clase.

En el ensayo SINGLE, 833 pacientes fueron tratados con 50 mg de dolutegravir una vez al día junto con una dosis fija de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC), o bien una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En el inicio, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, el 16% eran mujeres, el 32% no eran blancos, el 7% presentaba coinfección de hepatitis C y el 4% era categoría C del CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los resultados de la semana 48 (incluyendo los resultados de las covariables clave iniciales) se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizados de SINGLE a las 48 semanas (algoritmo *snapshot*)

	48 semanas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC una vez al día N=414	EFV/TDF/FTC una vez al día N=419
ARN VIH-1 <50 copias/ml	88%	81%
Diferencia de tratamiento*	7,4% (IC 95%: 2,5%, 12,3%)	
No Respuesta Viroológica †	5%	6%
No hay datos virológicos en la ventana de 48 semanas	7%	13%
<u>Razones</u>		
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a eventos adversos o muerte‡	2%	10%
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a otras causas§	5%	3%
Ausencia de datos durante la ventana pero en estudio	0	<1%
ARN VIH-1 <50 copias/ml por covariables iniciales		
<b>Carga viral en plasma basal (copias/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4+ basales (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 a <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Sexo</b>		
Hombre	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Mujer	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Raza</b>		
Blanca	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Herencia afro-americano/ africano/otra	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Edad (años)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Ajustada por factores de estratificación basal.  † Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.  ‡ Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o la muerte en cualquier punto de tiempo desde el día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la Semana 48, si esto dió como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis.  § Incluye motivos tales como retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, traslado, desviación del protocolo.  Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg en forma de Kivexa/Epzicom combinación a dosis fija (CDF)  EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg, emtricitabina 200 mg en forma de Atripla CDF.</p>		



En el análisis primario de las 48 semanas, la proporción de pacientes con supresión virológica en el brazo de dolutegravir +ABC/3TC, fue superior al del brazo de EFV/TDF/FTC,  $p=0,003$ , la misma diferencia de tratamiento se observó en pacientes definidos por un nivel ARN VIH inicial ( $< o > 100.000$  copias/ml). La mediana de tiempo para la supresión viral fue más corta con ABC/3TC + DTG (28 vs 84 días,  $p=0,0001$ ). El cambio medio ajustado en el recuento de células T CD4+ desde la situación basal fue de 267 células/mm<sup>3</sup> vs 208 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente ( $p<0,001$ ). Tanto el tiempo hasta la supresión viral como el cambio desde la situación basal fueron pre-especificados y ajustados para la multiplicidad. A las 96 semanas, la respuesta fue 80% vs 72%, respectivamente. La diferencia en el punto final se mantuvo estadísticamente significativa ( $p=0,006$ ). Las respuestas estadísticamente superiores en DTG + ABC/3TC estuvieron marcadas por una mayor tasa de retiradas debido a EAs en el brazo EFV/TDF/FTC, independientemente del estrato de carga viral. En general, las diferencias de tratamiento en la semana 96 son aplicables a los pacientes con alta y baja carga viral basal. A las 144 semanas en la fase abierta del estudio SINGLE, se mantuvo la supresión virológica, el brazo DTG + ABC/3TC (71%) fue superior al brazo de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia de tratamiento fue del 8,3% (2,0; 14,6).

En SPRING-2, 822 pacientes fueron tratados con 50 mg dolutegravir una vez al día o 400 mg raltegravir dos veces al día (ciego), ambos con una dosis fija de ABC/3TC (alrededor del 40%) o TDF/FTC (alrededor del 60%), administrados de forma abierta. Los resultados demográficos basales y virológicos se resumen en la Tabla 4. Dolutegravir no fue inferior a raltegravir, incluyendo dentro del subconjunto de pacientes con el tratamiento de base abacavir/lamivudina.

Tabla 4: Resultados demográficos y virológicos del tratamiento aleatorizado de SPRING-2 (algoritmo *snapshot*)

	<b>DTG 50 mg una vez al día + 2 INTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg dos veces al día + 2 INTI N=411</b>
<b>Demografía</b>		
Mediana de edad (años)	37	35
Mujer	15%	14%
No-blanco	16%	14%
Hepatitis B y/o C	13%	11%
CDC clase C	2%	2%
INTI de base - ABC/3TC	41%	40%
<b>Resultados de eficacia de la semana 48</b>		
ARN VIH-1 <50 copias/ml	88%	85%
Diferencia de tratamiento*	2,5% (IC 95%: -2,2%, 7,1%)	
No respuesta virológica†	5%	8%
No hay datos virológicos en la ventana de 48 semanas	7%	7%
<b>Razones</b>		
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a eventos adversos o muerte‡	2%	1%
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a otras causas §	5%	6%
ARN VIH-1 <50 copias/ml para aquellos con ABC/3TC	86%	87%
<b>Resultados de eficacia de la semana 96</b>		
ARN VIH-1 <50 copias/ml	81%	76%
Diferencia de tratamiento *	4,5% (IC 95%: -1,1%, 10,0%)	
ARN VIH-1 <50 copias/ml para aquellos con ABC/3TC	74%	76%
* Ajustada por factores de estratificación basal.		
† Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían $\geq 50$ copias en la ventana de las 48 semanas.		
‡ Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o la muerte en cualquier punto de tiempo desde el día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la semana 48, si esto dio como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis		

§ Incluye motivos tales como desviación del protocolo, pérdida de seguimiento y retirada del consentimiento.

Notas: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.

En FLAMINGO, 485 pacientes fueron tratados con 50 mg dolutegravir una vez al día o 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir (DRV/r) una vez al día, bien con ABC/3TC (alrededor del 33) o TDF/FTC (alrededor del 67%). Todos los tratamientos recibieron etiqueta abierta. Los principales resultados demográficos y virológicos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados demográficos y virológicos de la semana 48 del tratamiento aleatorizado del estudio FLAMINGO (algoritmo *snapshot*)

	<b>DTG 50 mg una vez al día + 2 INTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800mg + 100mg una vez al día + 2 INTI  N=242</b>
<b>Demografía</b>		
Mediana de edad (años)	34	34
Mujer	13%	17%
No-blanco	28%	27%
Hepatitis B y/o C	11%	8%
CDC clase C	4%	2%
INTI de base ABC/3TC	33%	33%
<b>Resultados de eficacia de la semana 48</b>		
ARN VIH-1 <50 copias/ml	90%	83%
Diferencia de tratamiento*	7,1% (IC 95%: 0,9%, 13,2%)	
No respuesta virológica†	6%	7%
No hay datos virológicos en la ventana de 48 semanas	4%	10%
<b>Razones</b>		
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a eventos adversos o muerte‡	1%	4%
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a otras causas §	2%	5%
Ausencia de datos durante la ventana pero en estudio	<1%	2%
ARN VIH-1 <50 copias/ml para aquellos con ABC/3TC	90%	85%
Mediana de tiempo hasta la supresión viral **	28 días	85 días
* Ajustada por factores de estratificación basal, p=0,025.		
† Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.		
‡ Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o la muerte en cualquier punto de tiempo desde el día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la semana 48, si esto dio como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis.		
§ Incluye motivos tales como retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, desviación del protocolo		
** p<0,001.		
Notas: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo dolutegravir (80%) fue superior al grupo DRV/r (68%), (la diferencia ajustada a tratamiento [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; IC 95%: [4,7; 20,2]). Las tasas de respuesta a las 96 semanas fueron 82% para DTG+ABC/3TC y 75% para DRV/r+ABC/3TC.

En el estudio ARIA (ING117172), aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico, de grupos paralelos, de no inferioridad; 499 mujeres adultas VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo se aleatorizaron 1:1 para recibir o bien; CDF DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg; o atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg más tenofovir disoproxilo / emtricitabina 245 mg/200 mg (CDF ATV+RTV+ TDF/FTC),

todos ellos administrados una vez al día.

Tabla 6: Resultados demográficos y virológicos de la semana 48 del tratamiento aleatorizado de ARIA (Algoritmo snapshot)

	<b>CDF: DTG/ABC/3TC  N=248</b>	<b>CDF: ATV+RTV+TDF/FTC  N=247</b>
<b>Demografía</b>		
Mediana de edad (años)	37	37
Mujer	100 %	100 %
No blanca	54 %	57 %
Hepatitis B y/ o C	6 %	9 %
CDC clase C	4 %	4 %
<b>Resultados de eficacia de la semana 48</b>		
ARN VIH-1 <50 copias/ml	82 %	71 %
Diferencia de tratamiento	10,5 (3,1% a 17,8%) [p=0,005]	
Fallo virológico	6 %	14 %
<u>Razones</u>		
Datos en la ventana no por debajo del umbral 50 c/ml	2 %	6 %
Interrupción por falta de eficacia	2 %	<1 %
Interrupción por otras razones, pero no por debajo del umbral	3 %	7 %
Datos no virológicos	12 %	15 %
Interrupción debido a EA o muerte	4 %	7 %
Interrupción por otras razones	6 %	6 %
Ausencia de datos durante la ventana, pero en estudio	2 %	2 %
EA = efecto adverso. VIH-1 - virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 CDF: DTG/ABC/3TC - combinación de dosis fija de abacavir/dolutegravir/lamivudina CDF: ATV+RTV+TDF/FTC - combinación de dosis fija de atazanavir más ritonavir más tenofovir disoproxilo/emtricitabina		

STRIIVING (201147) es un estudio de 48 semanas, aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico, de no inferioridad en pacientes sin fallo de tratamiento previo y sin resistencia documentada a ninguna clase. Los sujetos virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 <50 c/ml) fueron aleatorizados (1:1) para continuar con su TAR actual (2 INTIs más o bien IP, INNTI o INI), o cambiar a una CDF ABC/DTG/3TC una vez al día (Cambio Temprano). La co-infección con Hepatitis B era uno de los principales criterios de exclusión.

Los pacientes eran la mayoría de raza blanca (66%) o de raza negra (28%) de sexo masculino (87%). Las principales vías de transmisión fueron el contacto homosexual (73%) o heterosexual (29%). La proporción con serología positiva VHC fue del 7%. La mediana de tiempo desde el primer comienzo del TAR fue en torno a 4,5 años.

Tabla 7: Resultados del tratamiento aleatorizado de STRIIVING  
(Algoritmo *snapshot*)

<b>Resultados del estudio (Plasma ARN VIH-1&lt;50 c/ml) en la semana 24 y semana 48 – Análisis snapshot (Población ITT-E)</b>				
	<b>CDF: ABC/DTG/3TC N=275 n (%)</b>	<b>TAR actual N=278 n (%)</b>	<b>Cambio Temprano CDF: ABC/DTG/3TC N=275 n (%)</b>	<b>Cambio Tardío CDF: ABC/DTG/3TC N=244 n (%)</b>
<b>Momento del resultado</b>	<b>Día 1 a Sem. 24</b>	<b>Día 1 a Sem. 24</b>	<b>Día 1 a Sem. 48</b>	<b>Sem.24 a Sem.48</b>
<b>Éxito virológico</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Fallo virológico</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Razones</u>				
Datos en la ventana no por debajo del umbral	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Datos no virológicos</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Interrupción debida a EA o muerte	4 %	0 %	4 %	2 %
Interrupción por otras razones	9 %	10 %	12 %	3 %
Ausencia de datos durante la ventana pero en estudio	1 %	<1 %	2 %	2 %
CDF: ABC/DTG/3TC = abacavir/dolutegravir/lamivudina combinación a dosis fija; EA = efecto adverso; TAR = tratamiento antiretroviral; VIH-1 = virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1; ITT-E = intención de tratar (a expuestos); Sem = semana.				

La supresión virológica (ARN VIH-1<50 copias/ml) en el grupo de la CDF: ABC/DTG/3TC (85%) fue estadísticamente no inferior a los actuales grupos TAR (88%) a las 24 semanas. La diferencia ajustada en proporción y 95% IC [ABC/DTG/3TC vs el TAR actual] fueron 3,4%; 95% CI: [-9,1, 2,4]. Tras 24 semanas todos los pacientes restantes se cambiaron a la CDF: ABC/DTG/3TC (cambio Tardío). Se mantuvieron niveles similares de supresión virológica en ambos grupos: Cambio Temprano y Tardío a las 48 semanas.

#### Resistencia *de novo* en pacientes con fracaso al tratamiento en SINGLE, SPRING -2 y FLAMINGO

No se detectó resistencia *de novo* a la clase de integrasa o la clase INTI en ninguno de los pacientes que fueron tratados con dolutegravir + abacavir/lamivudina en los tres estudios mencionados.

Para los comparadores se detectó resistencia con TDF/FTC/EFV (SINGLE; seis con resistencia asociada a INNTI y uno con resistencia mayor a INTI) y con 2 INTIs + raltegravir (SPRING-2; cuatro con resistencia mayor a INTI y uno con resistencia a raltegravir), mientras que ninguna resistencia *de novo* fue detectada en los pacientes tratados con 2 INTIs + DRV/RTV (FLAMINGO).

#### Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos, de seguridad, tolerabilidad y eficacia de dolutegravir fueron evaluados en un ensayo multicéntrico Fase I/II de 48 semanas, abierto (P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en bebés, niños y adolescentes infectados por el VIH-1.

A las 24 semanas, 16 de 23 (69%) adolescentes (de 12 a 17 años de edad) tratados con dolutegravir una vez al día (35 mg n=4, 50 mg n=19) además de TBO lograron una carga viral de <50 copias/ml.

Veinte de los 23 niños y adolescentes (87%) tuvieron una disminución >1 log<sub>10</sub> copias/ml desde el inicio en el ARN VIH-1 o ARN VIH-1 <400 copias/ml en la semana 24. Cuatro pacientes tuvieron fracaso virológico ninguno de los cuales tenía resistencia a INI en el momento del fracaso virológico.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El comprimido de Triumeq ha demostrado ser bioequivalente al comprimido del monofármaco de dolutegravir y al comprimido de la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (ABC/3TC CDF) administrados por separado. Así quedó demostrado en el estudio de bioequivalencia a dosis única, con grupos cruzados de 2 vías de Triumeq (en ayunas) versus 1 comprimido x 50 mg de dolutegravir, más 1 comprimido x 600 mg abacavir/300 mg lamivudina (en ayunas) en sujetos sanos (n=66). Se evaluó el efecto de una comida alta en grasa con el comprimido de Triumeq en un subgrupo de sujetos de este estudio (n=12). La  $C_{max}$  plasmática y AUC de dolutegravir tras la administración de Triumeq con una comida alta en grasa fueron un 37% y un 48% superior, respectivamente, que éstos a los que se les administró Triumeq en estado de ayuno. Esto no se considera clínicamente significativo (ver absorción). El efecto de los alimentos en las exposiciones plasmáticas de abacavir y lamivudina tras la administración de Triumeq con una comida alta en grasa fue muy similar a los efectos de los alimentos previamente observados con ABC/3TC CDF. Estos resultados indican que Triumeq puede tomarse con o sin alimentos.

A continuación se describen las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir, lamivudina y abacavir.

### Absorción

Dolutegravir, abacavir y lamivudina son rápidamente absorbidos tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de dolutegravir no ha sido establecida. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina oral en adultos es de aproximadamente 83% y 80-85% respectivamente. El promedio de tiempo de las concentraciones séricas máximas ( $t_{max}$ ) es de aproximadamente 2 a 3 horas (después de la ingesta de la formulación en comprimidos), 1,5 horas y 1,0 hora para dolutegravir, abacavir y lamivudina, respectivamente.

La exposición a dolutegravir fue generalmente similar entre sujetos sanos y sujetos infectados por el VIH 1. En sujetos adultos infectados por el VIH-1 después de ingerir dolutegravir 50 mg una vez al día, los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario (media geométrica [%CV]) basados en análisis farmacocinéticos de la población fueron  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , y  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Tras una toma de una dosis única de 600 mg de abacavir, la  $C_{max}$  media (CV) fue 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28%) y el  $AUC_{\infty}$  media (CV) 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%). Tras la administración oral de dosis múltiples de lamivudina 300 mg una vez al día durante siete días, el promedio de  $C_{max}$  en estado estacionario (CV) fue 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26%) y el  $AUC_{24}$  media (CV) fue 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

La  $C_{max}$  y AUC plasmáticas de dolutegravir tras la administración de Triumeq con una comida alta en grasa fueron 37% y 48% superiores, respectivamente, que éstos a los que se les administró Triumeq en el estado ayuno. Para abacavir hubo una disminución del 23% en la  $C_{max}$  mientras que el AUC se mantuvo sin cambios. La exposición a lamivudina fue similar con y sin comida. Estos resultados indican que Triumeq puede tomarse con o sin alimentos.

### Distribución

El volumen aparente de distribución de dolutegravir (después de la ingesta oral de la formulación en suspensión,  $V_d/F$ ) se estima en 12,5 l. Los estudios intravenosos con abacavir y lamivudina mostraron que la media del volumen aparente de distribución es de 0,8 y 1,3 l/kg respectivamente.

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir.

La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir a concentraciones terapéuticas solamente se une a

proteínas plasmáticas en humanos en un bajo a moderado porcentaje (~ 49%). Lamivudina exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutico y muestra una limitada unión a proteínas plasmáticas *in vitro* (<36%).

Dolutegravir, abacavir y lamivudina están presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

En 13 sujetos no tratados previamente bajo un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI50). Ensayos realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI50 de abacavir de 0,08 µg/ml ó 0,26 µM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día. La relación media de la concentración en LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2 - 4 horas de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, del 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

### Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A (9,7% de la dosis total administrada en un estudio de distribución de masa en humanos). Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto original en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónico que representan alrededor del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos son excretados en la orina.

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%).

### Interacciones medicamentosas

*In vitro*, dolutegravir no ha demostrado ninguna inhibición directa o débil (IC<sub>50</sub>>50 µM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT 1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2) o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. De acuerdo a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de enzimas principales o transportadoras (ver sección 4.5).

*In vitro*, dolutegravir no es un sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1 humano.

*In vitro*, abacavir no inhibió ni indujo las enzimas CYP (como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demuestra una nula o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP y P-gp o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que abacavir afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Abacavir no fue significativamente metabolizado por las enzimas CYP. *In vitro*, abacavir no fue un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 o MRP4, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan estos transportadores afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir.

*In vitro*, lamivudina no inhibió ni indujo las enzimas CYP (como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demostró ninguna o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

La lamivudina no fue metabolizada significativamente por las enzimas CYP.

### Eliminación

Dolutegravir tiene una semivida terminal de ~ 14 horas. En base a un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente de 1l/h en pacientes infectados por el VIH.

El valor medio de la semivida de abacavir es de, aproximadamente, 1,5 horas. La media geométrica de la semivida terminal de la molécula activa intracelular carbovir-trifosfato (TP) en estado estacionario es de 20,6 horas. Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de abacavir dos veces al día por vía oral, no se produce una acumulación significativa de abacavir. La eliminación de abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el abacavir inalterado representan alrededor de un 83% de la dosis administrada de abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. Para los pacientes que recibieron lamivudina 300 mg una vez al día, la semivida terminal intracelular de lamivudina-TP fue de 16 a 19 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente de 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min (ver sección 4.2).

### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log<sub>10</sub> en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

### Farmacocinética intracelular

La media geométrica de la semivida terminal intracelular de carbovir-TP en estado estacionario es de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la semivida plasmática de abacavir de 2,6 horas. La semivida terminal intracelular de lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, en comparación con la semivida plasmática de lamivudina de 5-7 horas, recibiendo una dosis diaria de ABC y 3TC.

### Poblaciones especiales de pacientes

#### *Insuficiencia hepática*

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir y lamivudina se han obtenido por separado.

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total de dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de abacavir. Los resultados indicaron que, por término medio, el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces [1,32; 2,70] y que la semivida de eliminación de abacavir aumentó 1,58 veces [1,22; 2,04]. No es posible una recomendación acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la insuficiencia hepática.

En base a los datos obtenidos para abacavir, Triumeq no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

#### *Insuficiencia renal*

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir y lamivudina se han obtenido por separado.

El aclaramiento renal del principio activo inalterado, es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min). No se observó ninguna diferencia farmacocinética clínicamente importante entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) y sujetos sanos con los que emparejaban. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en la orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal.

Ensayos con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal debido a la disminución del aclaramiento.

En base a los datos obtenidos para lamivudina, no se recomienda Triumeq para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min

#### Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir y lamivudina en sujetos > 65 años de edad son limitados.

#### Población pediátrica

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (de 12 a 17 años) infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día dio lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día.



Existen datos limitados disponibles en los adolescentes que recibieron una dosis diaria de 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina. Los parámetros farmacocinéticos son comparables a los reportados en adultos.

#### Polimorfismos en las enzimas de metabolización de fármacos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un aclaramiento de dolutegravir un 32% más bajo y un AUC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41).

#### Género

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del sexo en la exposición a dolutegravir. No hay ninguna evidencia de que sería necesario un ajuste de la dosis de dolutegravir, abacavir o lamivudina basado en los efectos de género sobre los parámetros de PK.

#### Raza

Análisis PK poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos). No hay ninguna evidencia de que sería necesario un ajuste de la dosis de dolutegravir, abacavir o lamivudina basado en los efectos de la raza sobre los parámetros de PK.

#### Coinfección con Hepatitis B o C

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección con el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos co-infectados con hepatitis B son limitados (ver sección 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se dispone de datos en animales sobre los efectos de la combinación de dolutegravir, abacavir y lamivudina, a excepción de un resultado negativo en el test de micronúcleos en ratas *in vivo* que analizaba el efecto de la combinación de abacavir y lamivudina.

#### Mutagenicidad y carcinogenicidad

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos en roedores *in vivo*.

Ni abacavir, ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas con bacterias, pero al igual que otros análogos de nucleósidos, inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma en ratón. Los resultados de un test de micronúcleos en ratas *in vivo* con abacavir y lamivudina en combinación fueron negativos.

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en los estudios *in vivo*. Abacavir tiene una débil posibilidad de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones elevadas estudiadas.

No se ha estudiado el potencial carcinógeno de la combinación de dolutegravir, abacavir y lamivudina. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral realizados con ratas y ratones se demostró la ausencia de potencial carcinogénico de lamivudina. Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas, demostraron un incremento en la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies, así como en glándula tiroidea de machos de rata y en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. El tumor de la glándula del prepucio resultó ser una excepción, apareciendo a una dosis de 110 mg/kg en ratones. La exposición sistémica en el nivel sin efectos en ratones y ratas fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento. Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos se ve compensado por el posible beneficio clínico.

### Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 38 y 1,5 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m<sup>2</sup> son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m<sup>2</sup> para una dosis clínica total diaria de 50 mg.

En los estudios toxicológicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 21 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

### Toxicología reproductiva

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que dolutegravir, lamivudina y abacavir atraviesan la placenta.

La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (50 veces la exposición clínica humana de 50 mg cuando se administra en combinación con abacavir y lamivudina basado en las AUC).

La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,74 veces la exposición clínica humana de 50 mg cuando se administra en combinación con abacavir y lamivudina basado en las AUC). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,74 veces la exposición clínica humana de 50 mg cuando se administra en combinación con abacavir y lamivudina basado en las AUC).

Lamivudina no resultó ser teratogénica en los estudios con animales pero existieron indicios de un

incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. En las ratas no se observó un efecto similar, incluso con una exposición sistémica muy elevada.

Se demostró la existencia de toxicidad debida a abacavir para embriones en desarrollo y para el feto en ratas pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron una disminución del peso corporal fetal, edema fetal, un aumento de las variaciones en el esqueleto/malformaciones, muertes intrauterinas prematuras y abortos. No se puede extraer ninguna conclusión con respecto al potencial teratogéno de abacavir debido a su toxicidad embriofetal.

Estudios de fertilidad realizados en ratas, muestran que dolutegravir, abacavir y lamivudina no tienen efecto alguno sobre la fertilidad de machos o hembras.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina

Povidona K29/32

Carboximetilalmidón sódico

Estearato de magnesio.

#### Recubrimiento del comprimido

Opadry II Púrpura 85F90057 conteniendo:

Alcohol polivinílico-parcialmente hidrolizado

Dióxido de titanio

Macrogol

Talco

Óxido de hierro negro

Óxido de hierro rojo.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco herméticamente cerrado. No tire el desecante.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos blancos de HDPE (polietileno de alta densidad) dotados con cierres a prueba de niños de polipropileno y una lámina de polietileno termosellado por inducción. Los frascos contienen 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante.

Envase múltiple conteniendo 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30). Cada envase de 30 comprimidos recubiertos con película contiene un desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de septiembre de 2014

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

GLAXO WELLCOME, S.A.  
Avda. Extremadura 3,  
Polígono industrial Allendeduero  
09400 Aranda de Duero (Burgos)  
España

O

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) se asegurará de que todos los médicos que tengan intención de prescribir Triumeq cuenten con un material informativo para los profesionales sanitarios que contenga lo siguiente:

- El Resumen de las características del producto
- El material educacional sobre RHS a ABC para profesionales sanitarios.

**Elementos clave incluidos en el material educacional** para aumentar la comprensión y conocimiento de la RHS a ABC y ampliar la información ya contenida en la FT (Ficha técnica) actualmente aprobada:

### 1. Diagnóstico de reacción de hipersensibilidad a abacavir

**Principales síntomas asociados con la RHS a ABC** son fiebre (~ 80%), erupción cutánea (~ 70%), síntomas gastrointestinales (>50%) como náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea, malestar general, fatiga y dolor de cabeza (~ 50%) y otros síntomas (~ 30%) como síntomas respiratorios, mucosas y músculo-esqueléticos.

**En base a lo anterior, se recomienda que los pacientes se pongan inmediatamente en contacto con su médico para determinar si deben dejar de tomar abacavir si:**

- tienen una erupción cutánea; O
- tienen uno o más de los síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:
  - fiebre
  - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
  - náuseas o vómitos o diarrea o dolor abdominal
  - cansancio excesivo o dolores o malestar general.

### 2. Pruebas farmacogenéticas

El HLA-B\*5701 es el único marcador farmacogenético identificado que está asociado de forma consistentes con un diagnóstico clínico de una reacción de RHS a ABC. Sin embargo, algunos pacientes con una sospecha de reacción de hipersensibilidad a ABC pueden no ser portadores del alelo HLA-B\*5701.

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, los clínicos deben hacer un cribado para HLA-B\*5701. El estado respecto a HLA-B\*5701 siempre debe ser documentado y explicado al paciente antes de iniciar el tratamiento. El diagnóstico clínico de sospecha de hipersensibilidad a ABC sigue siendo la base para la toma de decisión clínica. Nunca se debe sustituir el cribado del HLA-B\*5701 para determinar el riesgo de hipersensibilidad a ABC por una adecuada vigilancia clínica y control individualizado de los pacientes que reciben ABC. Si no se puede descartar la hipersensibilidad a ABC por argumentos clínicos, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABC y no debe ser reiniciado, independientemente de los resultados del cribado del HLA-B\*5701. También se recomienda el cribado antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes de estado HLA-B\*5701 desconocido que previamente han tolerado abacavir.

### 3. Manejo de la reacción RHS a ABC

Independientemente del estado HLA-B\*5701, a los pacientes a los que se les haya diagnosticado una reacción de hipersensibilidad se les debe suspender de forma inmediata el tratamiento con abacavir. Los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con ABC, pero suelen aparecer en las primeras 6 semanas de tratamiento. Un retraso en la interrupción del tratamiento con abacavir después de la aparición de hipersensibilidad, puede resultar en una reacción inmediata y potencialmente mortal. Después de la suspensión de abacavir, los síntomas de la reacción deben ser tratados según el estándar local de cuidados. La reinstauración del tratamiento puede resultar en una reacción más rápida y grave, que puede ser fatal, por lo tanto está contraindicada la reinstauración del tratamiento.

### 4. Estudios caso de hipersensibilidad

El material educacional incluye 3 modelos de estudios caso para demostrar los diferentes escenarios clínicos y su manejo.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE DEL FRASCO (SÓLO ENVASES INDIVIDUALES)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene:  
50 mg de dolutegravir (como sal sódica),  
600 mg de abacavir (como sulfato),  
300 mg de lamivudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Separe la Tarjeta de Información adjunta, contiene información de seguridad importante.

**ADVERTENCIA**

En caso de que aparezca cualquier síntoma indicativo de reacciones de hipersensibilidad, póngase  
**INMEDIATAMENTE** en contacto con su médico.

“Tirar de aquí” (unido a la Tarjeta de Información)

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco herméticamente cerrado. No tire el desecante.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/940/001

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

triumeq

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ESTUCHE DEL FRASCO (SÓLO ENVASE MÚLTIPLE - CON BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene:  
50 mg de dolutegravir (como sal sódica),  
600 mg de abacavir (como sulfato),  
300 mg de lamivudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

ADVERTENCIA! En caso de que aparezca cualquier síntoma indicativo de reacciones de hipersensibilidad, póngase INMEDIATAMENTE en contacto con su médico.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco herméticamente cerrado. No tire el desecante.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/940/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

triumeq

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO**

**ESTUCHE INTERMEDIO (SIN BLUE BOX – COMPONENTE DEL ENVASE MÚLTIPLE)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene:  
50 mg de dolutegravir (como sal sódica),  
600 mg de abacavir (como sulfato),  
300 mg de lamivudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película. Forma parte de un envase múltiple, no se vende por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Separe la Tarjeta de Información adjunta, contiene información de seguridad importante.

**ADVERTENCIA**

En caso de que aparezca cualquier síntoma indicativo de reacciones de hipersensibilidad, póngase  
INMEDIATAMENTE en contacto con su médico.

“Tirar de aquí” (unido a la Tarjeta de Información)

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco herméticamente cerrado. No tire el desecante.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/940/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

triumeq

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene:  
50 mg de dolutegravir (como sal sódica),  
600 mg de abacavir (como sulfato),  
300 mg de lamivudina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco herméticamente cerrado. No tire el desecante.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## TARJETA DE INFORMACIÓN DE TRIUMEQ COMPRIMIDOS PARA PACIENTES

### CARA 1

**IMPORTANTE - TARJETA DE INFORMACIÓN DE  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS PARA PACIENTES  
(dolutegravir/abacavir/lamivudina)  
Lleve siempre esta tarjeta consigo**

Dado que Triumeq contiene abacavir, algunos pacientes en tratamiento con Triumeq pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica grave) que **puede ser potencialmente mortal** si el tratamiento con Triumeq continúa. **PÓNGASE EN CONTACTO CON SU MÉDICO**

**INMEDIATAMENTE para que le aconseje si debe interrumpir el tratamiento con Triumeq si:**

- **tiene una erupción cutánea O**
- **tiene uno o más de los síntomas incluidos en al menos DOS de los siguientes grupos**
  - fiebre
  - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
  - náuseas o vómitos o diarrea o dolor abdominal
  - cansancio excesivo o achaques y dolores o malestar general.

Si ha interrumpido el tratamiento con Triumeq debido a esta reacción, **JAMÁS VUELVA A TOMAR** Triumeq o cualquier otro medicamento que contenga abacavir, ya que, **en cuestión de horas**, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede ser potencialmente mortal u ocasionarle la muerte.

(ver dorso)

### CARA 2

Debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico, si cree que está experimentando una reacción de hipersensibilidad a Triumeq. Escriba a continuación el nombre y el teléfono de su médico:

Doctor:.....

Tel: .....

**Si su médico no puede atenderle, debe solicitar urgentemente asistencia médica alternativa (por ejemplo en el servicio de urgencias del hospital más cercano).**

Para más información relativa a aspectos generales de Triumeq, póngase en contacto con Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: + 34 902 051 260

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película dolutegravir/abacavir/lamivudina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Triumeq y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Triumeq
3. Cómo tomar Triumeq
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Triumeq
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Triumeq y para qué se utiliza**

Triumeq es un medicamento que contiene tres principios activos utilizados para tratar la infección por el VIH: abacavir, lamivudina y dolutegravir. Abacavir y lamivudina pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs)*, y dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INIs)*.

Triumeq se usa para tratar la **infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)** en adultos y niños mayores de 12 años de edad y que pesen al menos 40 kg.

Antes de que le prescriban Triumeq, su médico le realizará una prueba para averiguar si tiene un tipo de gen particular llamado HLA-B\*5701. Triumeq no se debe utilizar en pacientes que se sabe que son portadores de este gen HLA-B\*5701. Los pacientes con este gen tienen un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad (alérgica) grave si toman Triumeq (ver "Reacciones de hipersensibilidad" en la sección 4).

Triumeq no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

No todas las personas responden al tratamiento con Triumeq de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad de su tratamiento.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Triumeq

### No tome Triumeq:

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a dolutegravir, abacavir (o cualquier otro medicamento que contenga abacavir), o lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

**Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4.**

- si está tomando un medicamento llamado **dofetilida** (para tratar las afecciones cardíacas).

→ Si cree que algo de esto le aplica, consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

#### IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

**Triumeq contiene abacavir y dolutegravir.** Estos dos principios activos pueden causar una reacción alérgica grave conocida como una reacción de hipersensibilidad, que puede resultar potencialmente mortal en personas que continúan tomando medicamentos que contengan abacavir.

#### Debe leer atentamente la información sobre “Reacciones de hipersensibilidad” en la sección 4.

El envase de Triumeq incluye una **Tarjeta de Información** para recordarle a usted y al personal médico la posibilidad de sufrir una reacción de hipersensibilidad. **Debe sacar esta tarjeta y llevarla siempre con usted.**

Algunas personas que toman Triumeq u otros tratamientos combinados frente al VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves que otras. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si tiene una enfermedad hepática moderada o grave
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Triumeq sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un problema de riñón.

→ **Consulte a su médico antes de empezar a tomar Triumeq si le aplica alguna de estas condiciones.** Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. Para más información ver sección 4.

#### Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

Incluso pacientes que no tienen el gen HLA-B\*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (reacción alérgica grave).

→ **Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4 de este prospecto.**

#### Riesgo de ataque al corazón

No puede excluirse la posibilidad de que abacavir aumente el riesgo de sufrir un ataque al corazón.

→ **Informe a su médico** si tiene problemas de corazón, si fuma o sufre otras enfermedades que puedan aumentar su riesgo de enfermedad cardíaca como la tensión sanguínea alta y la diabetes. No deje de tomar Triumeq a menos que su médico se lo aconseje.

#### Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Estos incluyen:

- síntomas de infecciones e inflamación
- dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos.

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando Triumeq.

→ **Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH” en la sección 4 de este prospecto.**

### Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

### **Niños**

Este medicamento no está indicado en niños menores de 12 años de edad. El uso de Triumeq en niños menores de 12 años todavía no ha sido estudiado.

### **Toma de Triumeq con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos a base de plantas y otros medicamentos que haya comprado sin receta.

No tome Triumeq con el siguiente medicamento:

- dofetilida, utilizado para tratar las **afecciones cardíacas**.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Triumeq, o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Triumeq también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos.

**Informe a su médico** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- metformina, para tratar la **diabetes**
- medicamentos llamados **antiácidos**, para tratar la **indigestión** y el **ardor de estómago**. **No tome un antiácido** durante 6 horas antes de tomar Triumeq, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (*ver también sección 3*)
- suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos. **No tome un suplemento de calcio, suplemento de hierro o preparado multivitamínico** durante 6 horas antes de tomar Triumeq, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (*ver también sección 3*)
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la **infección por el VIH**
- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan **sorbitol y otros polialcoholes** (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad
- otros medicamentos que contengan lamivudina, utilizados para tratar la **infección por el VIH o la hepatitis B**
- cladribina, utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**
- rifampicina, para tratar la **tuberculosis (TB)** y otras **infecciones bacterianas**
- cotrimoxazol (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), un antibiótico para tratar **infecciones bacterianas**
- fenitoína y fenobarbital, para tratar la **epilepsia**
- oxcarbamazepina y carbamazepina, para tratar la **epilepsia** o el **trastorno bipolar**
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la **depresión**
- metadona, usada como **sustituto de la heroína**. Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada.

→ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustar su dosis o mandarle chequeos adicionales.

### **Embarazo**

Si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

→ **Consulte a su médico** sobre los riesgos y beneficios de tomar Triumeq.

Si ha estado tomando Triumeq durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su hijo. En niños cuyas

madres tomaron INTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

### **Lactancia**

**Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos**, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de Triumeq también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o pensando en la lactancia materna:

→ **Consulte con su médico inmediatamente.**

### **Conducción y uso de máquinas**

**Triumeq puede hacer que se sienta mareado** y puede tener otros efectos adversos que reduzcan su atención.

→ **No conduzca ni maneje maquinaria**, a menos que esté seguro que sus reflejos no se ven afectados.

## **3. Cómo tomar Triumeq**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- **La dosis normal es un comprimido una vez al día.**

Trague el comprimido con un poco de líquido. Triumeq se puede tomar con o sin alimentos.

### **Uso en niños y adolescentes**

Los niños y adolescentes de entre 12 y 17 años y que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido una vez al día.

**No tome un antiácido** durante las 6 horas anteriores a la administración de Triumeq, o por lo menos 2 horas después de tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que Triumeq.

→ Consulte con su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con Triumeq.

**No tome un suplemento de calcio o hierro** durante las 6 horas anteriores a la administración de Triumeq, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

→ Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos con Triumeq.

### **Si toma más Triumeq del que debe**

Si excede el número de comprimidos de Triumeq, **contacte con su médico o farmacéutico para que le asesore**. Si es posible, muéstreles la caja de Triumeq.

### **Si olvidó tomar Triumeq**

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Pero si quedan menos de 4 horas para su próxima dosis, sátese esa dosis que olvidó y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento como antes.

→ **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

### **Si ha interrumpido el tratamiento con Triumeq**

Si por alguna razón, ha dejado de tomar Triumeq — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o porque tiene otra enfermedad:

**Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento.** Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudieron estar



relacionados con una reacción de hipersensibilidad, **le indicará que nunca debe volver a tomar Triumeq o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir.** Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con Triumeq, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica por si fuese necesario.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de Triumeq o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

Incluso pacientes que no tienen el gen HLA-B\*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (reacción alérgica grave), descrita bajo el epígrafe "Reacciones de hipersensibilidad". **Es muy importante que lea y comprenda la información sobre esta grave reacción.**

**Además de los efectos adversos listados a continuación para Triumeq,** se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Es importante que lea la información bajo el epígrafe "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH" en esta sección.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Triumeq contiene abacavir y dolutegravir. Estos dos principios activos pueden causar una reacción alérgica grave conocida como una reacción de hipersensibilidad.

Estas reacciones de hipersensibilidad se han visto con mayor frecuencia en personas que toman medicamentos que contengan abacavir.

#### **¿Quién sufre estas reacciones?**

Cualquier persona que esté tomando Triumeq podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad, que podría resultar potencialmente mortal si continúa tomando Triumeq.

Usted tiene más probabilidad de desarrollar esta reacción si tiene un gen llamado HLA-B\*5701 (pero puede sufrir dicha reacción incluso si no tiene este gen). Antes de iniciar el tratamiento con Triumeq, le deben haber realizado la prueba de detección de este gen. Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico.

Alrededor de 3 a 4 de cada 100 pacientes, tratados con abacavir en un ensayo clínico, que no presentaban el gen HLA-B\*5701, desarrollaron una reacción de hipersensibilidad.

## ¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

- **fiebre** (temperatura elevada) y **erupción cutánea**.

Otros síntomas frecuentes son:

- **náuseas** (malestar), vómitos, diarrea, dolor abdominal (estómago) y cansancio excesivo.

Otros síntomas pueden incluir:

dolores en las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos, dolores de cabeza ocasionales, inflamación en el ojo (*conjuntivitis*), úlceras bucales, tensión sanguínea baja, hormigueo o entumecimiento de las manos o pies.

## ¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con Triumeq, pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

### Contacte con su médico inmediatamente:

- 1 **si tiene una erupción cutánea O**
- 2 **si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:**
  - fiebre
  - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
  - náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
  - cansancio excesivo o achaques y dolores o malestar general.

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar Triumeq.

### Si ha dejado de tomar Triumeq

Si ha dejado de tomar Triumeq debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar Triumeq o cualquier otro medicamento que contenga abacavir**. Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede resultar potencialmente mortal u ocasionarle la muerte. Tampoco debe volver a tomar nunca medicamentos que contengan dolutegravir.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con Triumeq — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

**Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento.** Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar Triumeq o cualquier otro medicamento que contenga abacavir**. Tampoco debe volver a tomar nunca medicamentos que contengan dolutegravir. Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar medicamentos que contienen abacavir, tras haber tenido un sólo síntoma de los de la Tarjeta de Información antes de que dejaran de tomarlo.

Muy raramente, pacientes que han tomado en el pasado medicamentos que contenían abacavir sin ningún síntoma de hipersensibilidad, han desarrollado una reacción de hipersensibilidad cuando empiezan a tomar estos medicamentos de nuevo.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con Triumeq, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica, por si fuese necesario.

Si es hipersensible a Triumeq, debe devolver todos sus comprimidos de Triumeq sin usar, para que sean eliminados de forma segura. Consulte con su médico o farmacéutico.

El envase de Triumeq incluye una **Tarjeta de Información** para recordarle a usted y al personal médico la posibilidad de sufrir una reacción de hipersensibilidad. **Debe sacar la tarjeta y llevarla siempre con usted.**

### **Efectos adversos muy frecuentes**

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas:**

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas
- dificultar para dormir (*insomnio*)
- falta de energía (*fatiga*).

### **Efectos adversos frecuentes**

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas:**

- reacción de hipersensibilidad (*ver "Reacciones de hipersensibilidad" anteriormente en esta sección*)
- pérdida de apetito
- erupción cutánea
- picor (*prurito*)
- vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- molestias en el estómago (*abdomen*)
- indigestión
- gases (*flatulencia*)
- mareo
- sueños anormales
- pesadillas
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- ansiedad
- cansancio
- fiebre (*temperatura elevada*)
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- pérdida de cabello
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- sensación de debilidad
- sensación de malestar general.

Los efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- un aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado

### **Efectos adversos poco frecuentes**

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas:**

- inflamación del hígado (*hepatitis*)
- pensamientos y comportamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental).

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*)
- un recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- un aumento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre
- un aumento de los niveles de triglicéridos (tipo de grasa) en sangre.

### Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas**:

- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- rotura del tejido muscular
- insuficiencia hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina inusualmente oscura).

Los efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- aumento de una enzima llamada *amilasa*.

### Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000 personas**:

- entumecimiento, sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades
- erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (*eritema multiforme*)
- erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (*síndrome de Stevens–Johnson*), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (*necrolisis epidérmica tóxica*)
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre).

Los efectos adversos muy raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- un fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre algún efecto adverso

→ **Consulte a su médico**. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

### Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como Triumeq, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

### Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección por el VIH avanzada o SIDA tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Tales infecciones pueden haberse desarrollado de manera "silenciosa", no siendo detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que el tratamiento se iniciara. Después de iniciar el tratamiento, el sistema inmunitario se vuelve más fuerte y puede luchar contra estas infecciones, lo que puede causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen **fiebre**, además de algunos de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (*trastornos autoinmunitarios*). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o rápidos) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

**Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación** o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

→ **Consulte a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

### **Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos**

Algunas personas en tratamiento combinado frente al VIH desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

### **Los signos de la osteonecrosis incluyen:**

- rigidez en las articulaciones
- molestias y dolores (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota alguno de estos síntomas:

→ **Informe a su médico.**

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Triumeq**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco herméticamente cerrado. No tire el desecante.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Triumeq**

- Los principios activos son dolutegravir, abacavir y lamivudina. Cada comprimido contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir, 600 mg de abacavir (como sulfato) y 300 mg de lamivudina.
- Los demás componentes son manitol (E421), celulosa microcristalina, povidona K29/32, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio. Opadry II Púrpura 85F90057 que contiene alcohol polivinílico-parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol/PEG, talco, óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo.

## Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Triumeq son ovalados, biconvexos, morados con " 572 Tr1 " grabado en un lado.

Los frascos contienen 30 comprimidos recubiertos con película.

El frasco contiene un desecante para reducir la humedad. Una vez abierto el frasco mantenga el desecante en él, no lo tire.

También están disponibles los envases múltiples conteniendo 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30 comprimidos recubiertos con película). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## Titular de la autorización de comercialización

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Países Bajos

## Responsable de la fabricación

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero (Burgos), España.

o

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

### Danmark

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

### Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

### Deutschland

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

### Nederland

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

### Eesti

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

### Norge

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

### Ελλάδα

### Österreich

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

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Slovenská republika**

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

### **Italia**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Κύπρος**

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

### **Sverige**

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

### **Latvija**

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

### **United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.