

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir 50 mg (sub formă de sare de sodiu), abacavir 600 mg (sub formă de sulfat) și lamivudină 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare mov, de aproximativ 22 x 11 mm, marcate cu „572 Tri” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Triumeq este indicat în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani și greutate corporală de cel puțin 40 kg (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Înainte de începerea tratamentului cu medicamente care conțin abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B*5701 pentru toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială (vezi pct. 4.4). Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B*5701.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie prescrisă de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Adulți și adolescenți (cu greutate de cel puțin 40 kg)

Doza recomandată de Triumeq la adulți și adolescenți este de un comprimat pe zi.

Triumeq nu trebuie administrat la adulții și adolescenții cu greutate sub 40 kg, deoarece este un comprimat ce conține o doză fixă, care nu poate fi scăzută.

Sunt disponibile medicamente individuale cu dolutegravir, abacavir sau lamivudină, destinate cazurilor în care este indicată întreruperea sau ajustarea dozelor uneia dintre substanțele active. În aceste cazuri, medicul trebuie să citească informațiile specifice fiecărui medicament în parte.

Un preparat separat de dolutegravir este recomandat în cazul în care este indicată o ajustare a dozei din cauza interacțiunilor cu alte medicamente [de exemplu cu rifampicină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital, sunătoare, etravirină (fără administrare de inhibitori de protează potențați), efavirenz, nevirapină sau tipranavir/ritonavir (vezi pct. 4.4 și 4.5)].

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Triumeq, acesta trebuie s-o ia cât mai curând posibil, cu condiția ca administrarea următoarei doze să nu fie necesară în următoarele 4 ore. În cazul în care următoarea

doză trebuie administrată în termen de 4 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și va urma schema obișnuită de tratament.

Vârstnici

Există disponibile date limitate cu privire la utilizarea de dolutegravir, abacavir și lamivudină la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora pacienții vârstnici ar necesita o doză diferită față de pacienții adulți mai tineri (vezi pct. 5.2). Se recomandă precauție la această grupă de vârstă, din cauza modificărilor asociate vârstei, cum ar fi scăderea funcției renale și modificări ale parametrilor hematologici.

Insuficiență renală

Nu se recomandă utilizarea Triumeq la pacienți cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cu toate acestea, expunerea la lamivudină este semnificativ mai crescută la pacienții cu un clearance al creatininei < 50 ml/min (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Abacavir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, prin urmare utilizarea Triumeq nu este recomandată decât dacă este considerată necesară. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) este necesară monitorizarea atentă, inclusiv monitorizarea valorilor concentrației plasmatică ale abacavirului, dacă este posibil (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii

Siguranța și eficacitatea Triumeq pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 12 ani nu au fost determinate încă. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Triumeq poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Vezi pct. 4.4 și 4.8.

Administrarea concomitentă cu medicamente cu intervale terapeutice înguste, care sunt substraturi ale transportorului cationic organic 2 (OCT2), incluzând, dar fără a se limita la, fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină; vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8)

Atât abacavir, cât și dolutegravir sunt asociate unui risc de reacții de hipersensibilitate (RHS) (vezi pct. 4.8) și au în comun manifestări cum ar fi febra și/sau erupțiile cutanate cu alte simptome, indicând implicarea mai multor organe. Nu se poate stabili clinic dacă o RHS cu Triumeq ar fi determinată de abacavir sau de dolutegravir. Reacțiile de hipersensibilitate au fost observate mai des în cazul abacavir, unele dintre acestea punând viața în pericol și în cazuri rare fiind letale, dacă nu au fost controlate corespunzător. Riscul de RHS asociate abacavir este semnificativ la pacienții purtători ai

alelei HLA-B*5701. Cu toate acestea, RHS asociate abacavir au fost raportate cu frecvență scăzută și la pacienți care nu sunt purtători ai acestei alele.

Așadar, următoarele reguli trebuie respectate întotdeauna:

- trebuie verificat întotdeauna statusul alelei HLA-B*5701 înainte de inițierea terapiei

- tratamentul cu Triumeq nu trebuie niciodată inițiat la pacienți cu alela HLA-B*5701 pozitivă, nici la pacienți cu alela HLA-B*5701 negativă care au avut o suspiciune de RHS la abacavir într-un tratament precedent cu abacavir.

- **Tratamentul cu Triumeq trebuie întrerupt imediat**, chiar în absența alelei HLA-B*5701 dacă este suspectată o RHS. Întârzierea întreruperii tratamentului cu Triumeq după declanșarea hipersensibilității poate determina o reacție care să pună viața în pericol. Trebuie monitorizată starea clinică inclusiv aminotransferazele hepatice și bilirubina.

-După oprirea tratamentului cu Triumeq ca urmare a suspectării unei RHS, **tratamentul cu Triumeq sau orice alt medicament care conține abacavir sau dolutegravir nu mai trebuie reinițiat niciodată.**

-Reluarea administrării de medicamente care conțin abacavir în urma unei suspiciuni de RHS datorate abacavir determină o revenire imediată a simptomelor în decurs de câteva ore. De regulă, revenirea este mult mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială, care pune viața în pericol, și deces.

-Pentru a evita reluarea tratamentului cu abacavir și dolutegravir, pacienții care s-au confruntat cu o RHS vor fi sfătuiți să arunce comprimatele de Triumeq rămase.

Descriere clinică a RHS

Reacțiile de hipersensibilitate au fost raportate la <1% din pacienții tratați cu dolutegravir în cadrul studiilor clinice și au fost caracterizate prin erupții cutanate, manifestări sistemice și uneori disfuncții ale organelor, inclusiv reacții hepatice severe.

RHS determinate de abacavir au fost bine caracterizate în cadrul studiilor clinice și pe parcursul expunerii de după punerea pe piață. De regulă, simptomele au apărut în primele șase săptămâni (durata medie până la declanșare de 11 zile) de la începerea tratamentului cu abacavir, **deși aceste reacții pot apărea oricând în timpul terapiei.**

Aproape toate RHS determinate de abacavir vor include febra și/sau erupțiile cutanate. Alte semne și simptome observate ca parte a RHS determinate de abacavir sunt prezentate în detaliu la pct. 4.8 (Descrierea reacțiilor adverse selectate), inclusiv simptomele respiratorii și gastro-intestinale, care **pot determina diagnosticarea greșită a RHS ca boală respiratorie (pneumonie, bronșită, faringită) sau gastroenterită.** Simptomele asociate acestei RHS se agravează dacă terapia este continuată și **pot pune viața în pericol.** De regulă, aceste simptome dispar după întreruperea administrării de abacavir.

Rareori, pacienții care au întrerupt tratamentul din alte cauze decât simptomele RHS s-au confruntat cu reacții care pun viața în pericol în decurs de câteva ore de la re-inițierea terapiei cu abacavir (vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate). În aceste cazuri, reînceperea administrării de abacavir trebuie efectuată într-un cadru în care se poate acorda asistență medicală de urgență.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide și greutății, în unele cazuri există dovezi ale acestui

efect ca urmare a administrării tratamentului. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Afecțiuni hepatice

Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al administrării Triumeq la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente importante. Administrarea Triumeq nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În timpul terapiei antiretrovirale asociate, pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută de apariție a tulburărilor funcției hepatice și trebuie monitorizați conform ghidurilor de practică medicală curente. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pacienți cu hepatită cronică B sau C

Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu terapie antiretrovirală combinată, prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul folosirii concomitente a terapiei antivirale pentru hepatită B sau C, vă rugăm să citiți și informațiile despre aceste medicamente.

Triumeq conține lamivudină, care acționează împotriva hepatitei B. Abacavir și dolutegravir nu au această acțiune. De regulă, mono-terapia cu lamivudină nu este considerată potrivită pentru tratamentul hepatitei B, întrucât riscul de dezvoltare a rezistenței hepatitei B este ridicat. Dacă Triumeq este utilizat la pacienți cu infecție concomitentă cu hepatita B, de regulă este necesar un antiviral suplimentar. Se vor consulta ghidurile de tratament corespunzătoare.

Dacă administrarea Triumeq este întreruptă la pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B, se recomandă monitorizarea periodică atât a testelor funcționale hepatice, cât și a markerilor de replicare a VHB, deoarece întreruperea lamivudinei poate duce la o exacerbare acută a hepatitei.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) poate apărea o reacție inflamatorie la germenii patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali, care poate provoca afectare clinică gravă sau agravarea simptomelor. De regulă, aceste reacții se pot observa în primele săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple elocvente sunt retinita cu citomegalovirus, infecții localizate și/sau generalizate cu mycobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumită adesea PPC). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie instituit tratament. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului.

La începutul terapiei cu dolutegravir, la pacienții cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C au fost observate creșteri ale indicilor hepatici care corespund sindromului de reactivare imună. În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C se recomandă monitorizarea indicilor hepatici. (Vezi 'Pacienți cu hepatită cronică B sau C' de la începutul acestei secțiuni și pct. 4.8).

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice

(hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Infarct miocardic

Studiile observaționale au evidențiat o relație între infarctul miocardic și utilizarea abacavir. Subiecții studiului au fost în principal pacienți tratați anterior cu antiretrovirale. Datele obținute în urma studiilor clinice au evidențiat un număr limitat de cazuri de infarct miocardic, neputându-se astfel exclude o ușoară creștere a riscului. În ansamblu, datele obținute din studii observaționale și studii clinice randomizate prezintă unele neconcordanțe, neputând confirma sau infirma o relație cauzală între tratamentul cu abacavir și riscul de infarct miocardic. Până în prezent nu a fost stabilit un mecanism biologic care să explice o potențială creștere a riscului. În momentul prescrierii Triumeq se vor lua măsuri pentru reducerea la minimum a factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie).

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, bifosfonați, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgiile, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că tratamentul cu Triumeq sau alte terapii antiretrovirale nu vindecă infecția cu HIV și pot dezvolta în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. De aceea, pacienții trebuie să rămână în continuare sub supravegherea strictă a medicilor cu experiență în tratarea acestor afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Administrarea la subiecți cu insuficiență renală moderată

Pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min cărora li se administrează Triumeq pot prezenta o expunere la lamivudină (ASC) de 1,6-3,3 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min. Nu sunt disponibile date privind siguranța din studii randomizate, controlate, de comparare a Triumeq cu componentele individuale la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min la care s-au administrat doze ajustate de lamivudină. În studiile inițiale pentru acordarea autorizației de punere pe piață, în cazul administrării de lamivudină în asociere cu zidovudină, expunerile mai mari la lamivudină au fost asociate cu rate mai mari de toxicitate hematologică (neutropenie și anemie), deși întreruperea tratamentului din cauza neutropeniei sau anemiei a fost raportată la <1% dintre subiecți. Este posibil să apară și alte evenimente adverse asociate cu administrarea lamivudinei (cum ar fi tulburări gastro-intestinale și hepatice).

Pacienții cu valori persistente ale clearance-ului creatininei cuprinse între 30 și 49 ml/min tratați cu Triumeq trebuie să fie monitorizați pentru apariția evenimentelor adverse asociate cu administrarea lamivudinei, în special pentru toxicitatea hematologică. În cazul apariției sau agravării neutropeniei sau anemiei, este indicată ajustarea dozei de lamivudină, conform informațiilor de prescriere pentru lamivudină, ceea ce nu se poate realiza cu Triumeq. Tratamentul cu Triumeq trebuie întrerupt și trebuie utilizate componentele individuale pentru asigurarea schemei terapeutice.

Rezistența la medicament

Întrucât doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi la pacienții cu rezistență la inhibitorii de integrază, Triumeq este contraindicat pentru pacienții cu rezistență la inhibitorii de integrază.

Interacțiunile medicamentului

Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrată concomitent cu rifampicină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital, sunătoare, etravirină (fără administrare de inhibitori de protează potențați), efavirenz, nevirapină sau tipranavir/ritonavir (vezi pct. 4.5).

Triumeq nu trebuie administrat concomitent cu antiacide care conțin cationi polivalenți. Se recomandă administrarea Triumeq cu 2 ore înainte sau la 6 ore după aceste medicamente (vezi pct. 4.5).

Atunci când este administrat cu alimente, Triumeq și suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu pot fi administrate în același timp. Dacă Triumeq se administrează în condiții de post alimentar, se recomandă ca administrarea de suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu să fie făcută la 2 ore după sau 6 ore înainte de administrarea Triumeq (vezi pct. 4.5).

Administrarea de dolutegravir a determinat creșterea concentrațiilor de metformină. Se va avea în vedere o ajustare a dozei de metformină la inițierea și încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformină, pentru a menține controlul glicemiei (vezi pct. 4.5). Metformina este eliminată pe cale renală și, prin urmare, este importantă monitorizarea funcției renale în timpul administrării concomitente cu dolutegravir. Această combinație poate crește riscul de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată (stadiul 3a al clearance-ului creatininei [CrCl] 45–59 ml/minut) și se recomandă o abordare prudentă. Este foarte important să se ia în considerare reducerea dozei de metformină.

Nu este recomandată administrarea concomitentă de lamivudină și cladribină (vezi pct. 4.5).

Triumeq nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin dolutegravir, abacavir, lamivudină sau emtricitabină, cu excepția cazului în care este indicată o ajustare a dozei de dolutegravir din cauza interacțiunilor cu alte medicamente (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Triumeq conține dolutegravir, abacavir și lamivudină, prin urmare orice interacțiune identificată individual pentru aceste substanțe este relevantă și pentru Triumeq. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative clinic între dolutegravir, abacavir și lamivudină.

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii dolutegravir-ului, abacavir-ului și lamivudinei

Dolutegravir este eliminat în principal prin metabolizare de către uridin difosfat glucoroniltransferază (UGT)1A1. Dolutegravir este de asemenea un substrat al UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteinei P (P-gp) și al proteinei de rezistență la tratament în cancerul de sân (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Așadar, administrarea concomitentă a Triumeq și altor medicamente care inhibă UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 și/sau P-gp poate crește concentrația plasmatică a dolutegravir. Medicamentele care induc aceste enzime sau transportori pot reduce concentrația plasmatică a dolutegravir și efectul terapeutic al dolutegravir (vezi Tabel 1).

Absorbția dolutegravir este redusă de anumite medicamente antiacide (vezi Tabel 1).

Abacavirul este metabolizat de UGT (UGT2B7) și alcooldehidrogenază; administrarea concomitentă de inductori (de exemplu, rifampicină, carbamazepină și fenitoină) sau inhibitori enzimatici (de

exemplu, acid valproic) ai UGT sau cu compuși eliminați prin intermediul alcooldehidrogenazei ar putea modifica expunerea la abacavir.

Lamivudina se elimină renal. Secreția renală activă a lamivudinei în urină este mediată prin intermediul TCO2 și al transportorilor polimedament și de extruzie a toxinelor (TPET1 și TPET-2K). S-a evidențiat faptul că trimetoprim (un inhibitor al acestor transportori de medicament) crește concentrațiile plasmatiche ale lamivudinei, însă creșterea generată nu a fost semnificativă din punct de vedere clinic (vezi Tabelul 1). Dolutegravir este un inhibitor de TCO2 și de TPET1, dar, potrivit unei analize a studiilor, concentrațiile de lamivudină au fost similare cu sau fără administrarea concomitentă de dolutegravir, ceea ce indică faptul că dolutegravir nu influențează expunerea la lamivudină *in vivo*. Lamivudina este, de asemenea, un substrat al transportotului TCO1 implicat în captarea hepatică. Întrucât eliminarea pe cale hepatică are un rol minor în clearance-ul lamivudinei, este puțin probabil ca interacțiunile medicamentoase cauzate de inhibiția TCO1 să fie semnificative clinic.

Deși abacavirul și lamivudina sunt substraturi ale BCRP și P-gp *in vitro*, probabilitatea ca inhibitorii acestor transportori de eflux să aibă un impact clinic relevant asupra concentrațiilor plasmatiche de abacavir sau lamivudină este foarte redusă, având în vedere gradul înalt de biodisponibilitate absolută a abacavirului și lamivudinei.

Efectul dolutegravir, abacavir și lamivudină asupra farmacocineticii altor medicamente

In vivo, dolutegravir nu a avut vreun efect asupra midazolamului, un substrat al CYP3A4. Pe baza datelor *in vivo* și/sau *in vitro* nu se estimează ca dolutegravir să afecteze farmacocinetica medicamentelor care constituie substraturi ale acestor enzime sau transportori majori cum sunt CYP3A4, CYP2C9 și Pgp (pentru mai multe informații vezi pct. 5.2).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorii renali TCO2 și TPET1. *In vivo*, s-a observat la pacienți o scădere a clearance-ului creatininei cu 10-14 % (fracția secretoare este dependentă de transportul TCO2 și TPET1). *In vivo*, dolutegravir poate crește concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor a căror excreție depinde de TCO2 și/sau TPET1 (de exemplu fampridină [cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină], metformină) (vezi Tabel 1).

In vitro, dolutegravir a inhibat asimilarea renală a transportorilor anionici organici (OAT)1 și OAT3. Pe baza lipsei eficienței asupra farmacocineticii *in vivo* a substratului OAT a tenofovir, inhibarea *in vivo* a OAT1 este puțin probabilă. Inhibarea *in vivo* a OAT3 nu a fost studiată. Dolutegravir poate crește concentrația plasmatică a medicamentelor pentru care excreția este dependentă de OAT3.

In vitro, abacavir a demonstrat potențialul de a inhiba izoenzima CYP1A1 și un potențial limitat de inhibare a metabolizării prin intermediul CYP3A4. Abacavir a inhibat TPET1, dar nu se cunosc consecințele clinice ale acestei inhibiții.

In vitro, abacavir a inhibat TCO1 și TCO2, dar nu se cunosc consecințele clinice ale acestei inhibiții.

Interacțiunile stabilite și cele teoretice cu medicamentele antiretrovirale și non-antiretrovirale selectate sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile dintre dolutegravir, abacavir, lamivudină și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 (creșterea este indicată prin "↑", scăderea - prin "↓", nicio modificare - prin "↔", aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatiche prin "ASC", concentrația plasmatică maximă observată prin "C_{max}", concentrația la sfârșitul intervalului de dozare prin "C_τ"). Tabelul nu trebuie să fie considerat ca fiind exhaustiv, dar este reprezentativ pentru categoriile studiate.

Tabelul 1: Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Medicamente antiretrovirale		
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Etravirină fără inhibitori de protează potențați//Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirină ↔ (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Etravirina fără inhibitori de protează potențați a redus concentrația plasmatică a dolutegravir. Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi pentru pacienții cărora li se administrează etravirină fără inhibitori de protează potențați. Deoarece Triumeq este un comprimat cu doză fixă, trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir de 50 mg, la aproximativ 12 ore după Triumeq, pe durata administrării concomitente a etravirinei fără inhibitori de protează potențați (pentru această ajustare a dozei este disponibil un preparat separat de dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirină/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Darunavir+ritonavir+etravirină/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (grupuri de control precedente) (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu efavirenz. Deoarece Triumeq este un comprimat cu doză fixă, trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir de 50 mg, la aproximativ 12 ore după Triumeq, pe durata administrării concomitente a efavirenz (pentru această ajustare a dozei este disponibil un preparat separat de dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Nevirapină/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar datorită inducției, este de așteptat o scădere a expunerii sistemice)	Administrarea concomitentă cu nevirapină poate reduce concentrația plasmatică a dolutegravir ca urmare a inducției enzimelor și nu a fost studiată. Este foarte probabil ca efectul

	observate ca și în cazul efavirenz)	nevirapinei asupra expunerii la dolutegravir să fie similar celui produs de efavirenz. Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu nevirapină. Deoarece Triumeq este un comprimat cu doză fixă, trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir de 50 mg, la aproximativ 12 ore după Triumeq, pe durata administrării concomitente a nevirapinei (pentru această ajustare a dozei este disponibil un preparat separat de dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Rilpivirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei când Triumeq este administrat concomitent cu inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei.
Emtricitabină, didanosină, stavudină, zidovudină.	Nu a fost studiată interacțiunea	Administrarea concomitentă de Triumeq și medicamente care conțin emtricitabină nu este recomandată, deoarece atât lamivudina (din Triumeq), cât și emtricitabina sunt analogi de citidină (de ex.: există risc de interacțiuni intracelulare (vezi pct. 4.4))
<i>Inhibitori de protează</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (grupuri de control precedente) (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76%	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu tipranavir/ritonavir. Deoarece Triumeq este un comprimat cu doză fixă, trebuie administrat un comprimat suplimentar

	Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	de dolutegravir de 50 mg, la aproximativ 12 ore după Triumeq, pe durata administrării concomitente a tipranavir/ritonavir (pentru această ajustare a dozei este disponibil un preparat separat de dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir reduce concentrațiile de dolutegravir, dar potrivit unui număr limitat de date, acestea nu au determinat scăderea eficienței în studii de Fază III. Nu este necesară ajustarea dozei
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir ASC ↓ 32%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Lopinavir+ritonavir/ abacavir		
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alte medicamente antivirale		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir nu a modificat concentrația plasmatică a dolutegravir într-o măsură relevantă clinic. Dolutegravir nu a modificat concentrația plasmatică a daclatasvir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Medicamente anti-infecțioase		
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată	Nu este necesară ajustarea dozei de Triumeq, cu excepția cazului în care pacientul are insuficiență renală (vezi pct. 4.2).
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudină (160 mg/800 mg o dată pe zi timp de 5 zile/300 mg în doză unică)	Lamivudină: ASC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: ASC ↔ Sulfametoxazol: ASC ↔	

	(inhibarea transportorilor cationici organici)	
Medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu microbacterii		
Rifampicină/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Doza de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu rifampicină. Deoarece Triumeq este un comprimat cu doză fixă, trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir de 50 mg, la aproximativ 12 ore după Triumeq, pe durata administrării concomitente a rifampicinei (pentru această ajustare a dozei este disponibil un preparat separat de dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Rifabutină	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Anticonvulsivante		
Carbamazepină/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu carbamazepină. Deoarece Triumeq este un comprimat cu doză fixă, trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir de 50 mg, la aproximativ 12 ore după Triumeq, pe durata administrării concomitente a carbamazepinei (pentru această ajustare a dozei este disponibil un preparat separat de dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoină/Dolutegravir Oxcarbazepină/Dolutegravir Carbamazepină/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Interacțiunea nu a fost studiată, este anticipată o scădere din cauza inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A, este de așteptat o scădere a expunerii sistemice asemănătoare celei observate la carbamazepină)	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu acești inductori metabolici. Deoarece Triumeq este un comprimat cu doză fixă, trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir de 50 mg, la aproximativ 12 ore după Triumeq, pe durata administrării concomitente a acestor inductori metabolici (pentru această ajustare a dozei este disponibil un preparat separat de dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Antihistaminice (Antagoniști ai receptorilor histaminergici H2)		
Ranitidină	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei.

Cimetidină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic.</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
Citotoxice		
Cladribină/Lamivudină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>In vitro</i>, lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic. Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină.</p>	Administrarea concomitentă de Triumeq și cladribină este contraindicată (vezi pct. 4.4).
Opioide		
Metadonă/Abacavir (40 până la 90 mg o dată pe zi, timp de 14 zile/600 mg în doză unică, apoi 600 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile)	<p>Abacavir: ASC ↔ C_{max} ↓35%</p> <p>Metadonă: CI/F ↑22%</p>	Ajustarea dozei de metadonă probabil nu este necesară la majoritatea pacienților; ocazional, poate fi necesară ajustarea dozei de metadonă.
Retinoizi		
Compuși retinoizi (de exemplu Isotretinoin)	<p>Interacțiunea nu a fost studiată</p> <p>Interacțiune posibilă având în vedere calea de eliminare comună, prin intermediul alcooldehidrogenazei (component abacavir).</p>	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Altele		
<i>Alcool</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată (Inhibarea alcooldehidrogenazei)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg în doză unică/600 mg în doză unică)	<p>Abacavir: ASC ↑ 41%</p> <p>Etanol: ASC ↔</p>	
<i>Blocante ale canalelor de potasiu</i>		
Fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină)/Dolutegravir	Fampridină ↑	Administrarea concomitentă cu dolutegravir are potențialul de a cauza crize convulsive, din cauza concentrației plasmatică crescute a fampridinei prin intermediul inhibării transportorului TCO ₂ ; administrarea concomitentă nu a

		fost studiată. Administrarea concomitentă a fampridinei cu Triumeq este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitol soluție (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudină	O singură doză de 300 mg de lamivudină soluție orală Lamivudină: ASC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Atunci când este posibil, evitați administrarea pe termen lung a Triumeq împreună cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcooli cu acțiune osmotică sau alcooli derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcării virale cu HIV-1 în cazurile în care administrarea concomitentă pe termen lung nu poate fi evitată.
<i>Antiacide și suplimente</i>		
Antiacide care conțin magneziu/aluminiu/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Antiacidele care conțin magneziu/aluminiu trebuie administrate la un anumit interval de timp de la administrarea de Triumeq (minim la 2 ore după sau cu 6 ore înainte de administrarea Triumeq).
Suplimente de calciu/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	- Atunci când sunt administrate cu alimente, Triumeq și suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu pot fi administrate în același timp. - Dacă Triumeq este administrat în condiții de post alimentar, aceste suplimente trebuie administrate la cel puțin 2 ore după sau 6 ore înainte de administrarea Triumeq.
Suplimente de fier/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Reducerile expunerii la dolutegravir la starea de echilibru au fost observate în cazul administrării de dolutegravir și a acestor suplimente în condiții de post alimentar. După ingestia de alimente, modificările expunerii după administrarea concomitentă cu suplimentele de calciu sau fier au fost influențate de efectul alimentelor, rezultând o expunere similară cu cea obținută cu dolutegravir administrat în condiții de post alimentar.
Multivitamine (conținând calciu, fier sau magneziu)/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Corticosteroizi</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antidiabetice</i>		
Metformină/Dolutegravir	Metformină ↑ Dolutegravir ↔	Trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformină la inițierea și încetarea coadministrării de dolutegravir cu metformină, pentru a menține

	<p>Atunci când este administrat concomitent cu 50 mg dolutegravir o dată pe zi:</p> <p>Metformină ASC ↑ 79% C_{max} ↑ 66%</p> <p>Atunci când este administrat concomitent cu 50 mg dolutegravir de două ori pe zi:</p> <p>Metformină ASC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%</p>	<p>controlul glicemiei. La pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de metformină atunci când este administrată concomitent cu dolutegravir, datorită creșterii riscului de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată ca urmare a concentrației crescute de metformină (vezi pct. 4.4).</p>
<i>Medicamente din plante</i>		
Sunătoare/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, dar este de așteptat o scădere datorită inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A, o scădere a expunerii sistemice observate ca și în cazul carbamazepinei).</p>	<p>Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu sunătoarea. Deoarece Triumeq este un comprimat cu doză fixă, trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir de 50 mg, la aproximativ 12 ore după Triumeq, pe durata administrării concomitente a sunătoarei (pentru această ajustare a dozei este disponibil un preparat separat de dolutegravir, vezi pct. 4.2).</p>
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinil estradiol (EE) și Norgestromină (NGMN)/Dolutegravir	<p>Efectul dolutegravir: EE ↔ ASC ↑ 3% C_{max} ↓ 1%</p> <p>Efectul dolutegravir: NGMN ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%</p>	<p>Dolutegravir nu a avut niciun efect farmacodinamic asupra hormonului luteinizant (LH), asupra hormonului foliculostimulant (FSH) și asupra progesteronului. Ajustarea dozei de contraceptive orale nu este necesară, atunci când se administrează concomitent cu Triumeq.</p>
<i>Antihipertensive</i>		
Riociguat/Abacavir	<p>Riociguat ↑</p> <p><i>In vitro</i>, abacavirul inhibă izoenzima CYP1A1. Administrarea concomitentă a unei singure doze de riociguat (0,5 mg) la pacienții cu HIV cărora li s-a administrat Triumeq a dus la o creștere de aproximativ trei ori a ASC_(0-∞) a riociguat atunci când s-a comparat cu ASC_(0-∞) istorică a riociguat raportată la subiecții sănătoși.</p>	<p>Este posibil să fie necesară reducerea dozei de riociguat. Citiți informațiile despre prescrierea riociguat pentru recomandările în ceea ce privește dozarea.</p>

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la riscul potențial de apariție a defectelor de tub neural asociate administrării dolutegravir (o componentă a Triumeq, vezi mai jos), inclusiv în ceea ce privește utilizarea unor metode eficiente de contracepție.

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie discutate cu pacienta beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu Triumeq.

Sarcină

Experiența la om dintr-un studiu de supraveghere a rezultatelor nașterilor, desfășurat în Botswana arată o creștere ușoară a apariției defectelor de tub neural; 7 cazuri la 3591 de nașteri (0,19%; ÎI 95% 0,09%, 0,40%) la mamele care utilizau scheme terapeutice care conțin dolutegravir la momentul concepției, comparativ cu 21 de cazuri la 19361 de nașteri (0,11%; ÎI 95% 0,07%, 0,17%) la femeile expuse la scheme terapeutice care nu conțin dolutegravir la momentul concepției.

Incidența defectelor de tub neural în populația generală variază între 0,5-1 cazuri la 1000 de nou-născuți vii (0,05-0,1%). Majoritatea defectelor de tub neural apar în primele 4 săptămâni ale dezvoltării embrionare după concepție (aproximativ 6 săptămâni după ultima sângerare menstruală). Dacă o sarcină este confirmată în primul trimestru, în timpul tratamentului cu Triumeq, beneficiile și riscurile continuării terapiei cu Triumeq, față de trecerea la un alt regim de tratament antiretroviral trebuie discutate cu pacienta, luând în considerare vârsta sarcinii și perioada critică de timp pentru apariția defectelor de tub neural.

Datele analizate din Registrul de sarcini cu tratament antiretroviral nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore la peste 600 de femei expuse la dolutegravir în timpul sarcinii, dar sunt în prezent insuficiente pentru a aborda riscul de defecte de tub neural.

În studiile de toxicitate la animal asupra funcției de reproducere derulate cu dolutegravir, nu s-au constatat rezultate negative în ceea ce privește dezvoltarea, inclusiv defecte de tub neural (vezi pct. 5.3).

Peste 1000 de rezultate ale expunerii la dolutegravir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu prezintă nicio dovadă de risc crescut de toxicitate fetală/neonatală. Triumeq poate fi utilizat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină atunci când beneficiile preconizate justifică riscul potențial pentru făt.

Dolutegravir traversează bariera placentară la om. La femeile gravide care sunt în evidență cu HIV, concentrația mediană a dolutegravir la nivelul cordonului ombilical fetal a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare în comparație cu concentrația plasmatică periferică la mamă.

Nu există informații suficiente cu privire la efectele dolutegravirului asupra nou-născuților.

În ceea ce privește lamivudina, un volum mare de date (peste 5200 de rezultate din primul trimestru) nu indică un nivel de toxicitate care să provoace malformații. În cazul abacavir, un volum moderat de date (peste 1200 de rezultate din primul trimestru) nu indică un nivel de toxicitate care să provoace malformații.

Abacavir și lamivudină pot inhiba multiplicarea celulară și s-a demonstrat că abacavir este carcinogen în cazul animalelor studiate (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor rezultate este necunoscută.

Disfuncția mitocondrială

S-a demonstrat *in vitro* și *in vivo*, că analogii nucleozidici și nucleotidici provoacă un grad variabil de leziuni mitocondriale. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la sugari cu HIV-negativ, expuși *in utero* și/sau în perioada postnatală la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

Alăptare

Dolutegravir se excretă în laptele matern în cantități mici (s-a indicat un raport mediu lapte matern/plasma maternă al dolutegravir de 0,033). Nu există suficiente date în ceea ce privește efectele dolutegravir asupra nou-născuților/sugarilor.

Abacavirul și produșii săi de metabolism sunt excretați în laptele femelelor de șobolan. Abacavirul este de asemenea excretat în laptele matern.

Pe baza observațiilor la peste 200 perechi mamă/copil tratați pentru infecția cu HIV a fost demonstrat că, concentrațiile plasmatice de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru infecția cu HIV sunt foarte mici (<4% din concentrația plasmatică maternă) și scad progresiv până la concentrații nedetectabile atunci când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 săptămâni. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării abacavirului și lamivudinei la copii cu vârsta mai mică de trei luni.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

Nu există date referitoare la efectele dolutegravir, abacavir sau lamivudină asupra fertilității la bărbați sau femei. Studiile pe animale nu au indicat existența unor efecte ale dolutegravir, abacavir sau lamivudină asupra fertilității la bărbați sau femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-au raportat cazuri de amețeli în timpul tratamentului cu dolutegravir. Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale Triumeq trebuie avute în vedere când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, considerate posibile sau probabile, ca urmare a administrării de dolutegravir și abacavir/lamivudină au fost greața (12%), insomnia (7%), amețeala (6%) și durerile de cap (6%).

Multe dintre reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos (greață, vomă, diaree, febră, letargie, erupții cutanate) sunt des întâlnite la pacienții cu hipersensibilitate datorată abacavir. Prin urmare, pacienții care prezintă oricare dintre aceste simptome trebuie evaluați cu atenție pentru detectarea prezenței acestei hipersensibilități (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri foarte rare de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică unde nu a putut fi exclusă varianta hipersensibilității datorate abacavir. În aceste cazuri, administrarea medicamentelor care conțin abacavir trebuie întreruptă definitiv.

Cele mai severe reacții adverse posibil asociate tratamentului cu dolutegravir și abacavir/lamivudină observate la pacienți individuali au reacțiile de hipersensibilitate care au inclus erupții cutanate și efecte hepatice severe (vezi pct. 4.4 și descrierea reacțiilor adverse selectate la acest punct).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin probabil asociate tratamentului cu componentele Triumeq din studii clinice și experiențe post-comercializare sunt enumerate în Tabelul 2 folosind criteriile pe aparate, sisteme și organe și frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2: Rezumatul în format tabelar al reacțiilor adverse asociate administrării concomitente de dolutegravir + abacavir/lamivudină într-o analiză a datelor din: studii clinice de Fază IIb și IIIb sau din experiența după punerea pe piață și privind reacțiile adverse la tratamentul cu dolutegravir, abacavir și lamivudină din studii clinice și experiența după punerea pe piață, la folosirea cu alte antiretrovirale.

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	
Mai puțin frecvente:	Neutropenie ¹ , anemie ¹ , trombocitopenie ¹
Foarte rare:	Aplazie eritocitară pură ¹
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	
Frecvente:	Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)
Mai puțin frecvente:	Sindromul reactivării imune (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Frecvente:	Anorexie ¹
Mai puțin frecvente:	Hipertrigliceridemie, hiperglicemie
Foarte rare:	Acidoză lactică ¹
<i>Tulburări psihiatrice:</i>	
Foarte frecvente:	Insomnie
Frecvente:	Vise anormale, depresie, anxietate ¹ , coșmaruri, tulburări de somn
Mai puțin frecvente:	Gânduri suicidare sau tentativă de suicid (în special în cazul pacienților cu antecedente de depresie sau boli psihice), atac de panică
Rare	sinucid finalizat (în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice)
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente:	Cefalee
Frecvente:	Amețeală, somnolență, letargie ¹
Foarte rare:	Neuropatie periferică ¹ , parastezie ¹
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	
Frecvente:	Tuse ¹ , simptome nazale ¹
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente:	Greață, diaree
Frecvente:	Vărsături, flatulență, dureri abdominale, dureri abdomen superior, distensie abdominală, disconfort abdominal, boala refluxului gastro-esofagian, dispepsie
Rare:	Pancreatită ¹
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Frecvente:	Creșteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALT) și/sau ale aspartataminotransferazei (AST)
Mai puțin frecvente:	Hepatită
Rare:	Insuficiență hepatică acută ¹ , bilirubină crescută ²
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente:	Erupții cutanate, prurit, alopecie ¹
Foarte rare:	Eritem polimorf ¹ , sindrom Stevens-Johnson ¹ , necroliză epidermică toxică ¹
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Frecvente:	Artralgie ¹ , tulburări musculare ¹ (inclusiv mialgie ¹)

Rare:	Rabdomioliză ¹
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Foarte frecvente:	Oboseală
Frecvente:	Astenie, febră ¹ , stare de rău ¹
<i>Investigații:</i>	
Frecvente:	Creșteri ale CPK, greutate crescută
Rare:	Creșteri ale amilazei ¹
¹ Această reacție adversă a fost identificată din studiile clinice sau experiența după punerea pe piață pentru dolutegravir, abacavir sau lamivudină la administrarea concomitentă cu alte antiretrovirale sau din experiența după punerea pe piață pentru Triumeq.	
² În asociere cu transaminaze crescute.	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate

Atât abacavir, cât și dolutegravir sunt asociate unui risc de reacții de hipersensibilitate (RHS), întâlnite mai des în cazul abacavir. Reacțiile de hipersensibilitate observate pentru fiecare dintre aceste medicamente (descrise mai jos) au în comun manifestări cum ar fi febra și/sau erupțiile cutanate cu alte simptome, indicând afectarea mai multor organe. Durata până la debut a fost de regulă de 10-14 zile pentru reacțiile asociate atât abacavir, cât și dolutegravir, cu toate că reacțiile la abacavir pot apărea în orice moment în timpul terapiei. Tratamentul cu Triumeq trebuie oprit imediat dacă RHS nu pot fi excluse pe motive clinice, iar terapia cu Triumeq sau alte medicamente care conțin abacavir sau dolutegravir nu mai trebuie reluată niciodată. Consultați pct. 4.4 pentru detalii suplimentare cu privire la gestionare în cazul suspiciunii de RHS la Triumeq.

Hipersensibilitate la dolutegravir

Simptomele au inclus erupții cutanate, manifestări sistemice și uneori disfuncții ale organelor, inclusiv reacții hepatice severe.

Hipersensibilitate la abacavir

Semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate sunt enumerate mai jos. Acestea au fost identificate fie în urma studiilor clinice, fie în timpul monitorizării după punerea pe piață. Cele întâlnite la cel puțin 10% dintre pacienții cu reacții de hipersensibilitate sunt scrise cu caractere îngroșate.

Aproximativ toți pacienții cu reacție de hipersensibilitate prezintă febră și/sau erupții cutanate (de regulă maculopapulare sau urticariene) ca parte componentă a sindromului; cu toate acestea s-au observat și reacții de hipersensibilitate fără erupții cutanate tranzitorii sau febră. Alte simptome cheie includ simptomele gastro-intestinale, respiratorii sau constituționale, cum ar fi letargia și starea de rău.

Cutanate	Erupții cutanate (de regulă maculopapulare sau urticariene)
<i>Tract gastro-intestinal</i>	Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale , ulcerații bucale
<i>Tract respirator</i>	Dispnee, tuse , durere în gât, sindrom de detresă respiratorie la adult, insuficiență respiratorie
<i>Diverse</i>	Febră, letargie, stare generală de rău , edeme, limfadenopatie, hipotensiune arterială, conjunctivită, anafilaxie
<i>Neurologice/psihiatrice</i>	Cefalee , paretezii
<i>Hematologice</i>	Limfopenie

<i>Ficat/pancreas</i>	Creșterea valorilor testelor funcționale hepatice , hepatită, insuficiență hepatică
<i>Musculo-scheletice</i>	Mialgii , rar mioliză, artralгии, creșterea creatinfosfokinazei
<i>Urologice</i>	Creșterea valorilor creatininei, insuficiență renală

Simptomele asociate acestor RHS se agravează în cazul continuării terapiei și pot pune viața în pericol, iar în anumite cazuri au fost fatale.

Reluarea terapiei cu abacavir după o RHS cauzată de abacavir determină o revenire a simptomelor în termen de câteva ore. De regulă, această revenire a HSR este mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune care pune viața în pericol și deces. Reacții similare s-au produs în mod frecvent după reînceperea administrării de abacavir pacienților care au prezentat doar unul dintre simptomele cheie de hipersensibilitate (vezi mai sus) înainte de întreruperea abacavir; și în cazuri foarte rare au fost întâlnite la pacienții care au reînceput terapia fără simptome anterioare de RHS (mai exact, pacienți considerați a fi toleranți la abacavir).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la TARV. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii TARV, poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau oportuniste reziduale. Au fost raportate și boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și astfel de cazuri se pot manifesta și la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)

Modificări ale valorilor de laborator

S-au observat creșteri ale nivelului creatininei serice în prima săptămână de tratament cu dolutegravir, acesta rămânând stabil pe parcursul a 96 de săptămâni. În studiul SINGLE, o modificare medie de la valoarea inițială de 12,6 μmol/l a fost observată după 96 de săptămâni de tratament. Aceste modificări nu sunt considerate ca fiind relevante clinic, deoarece nu reflectă o modificare a ratei de filtrare glomerulară.

În cadrul terapiei cu dolutegravir au fost de asemenea raportate creșteri asimptomatice ale creatin fosfokinazei (CPK) asociate în principal exercițiului fizic.

Infecție concomitentă cu hepatita B sau C

În studiile de Fază III referitoare la dolutegravir a fost permisă înscrierea pacienților cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C, cu condiția ca analizele hepatice la momentul inițial să nu depășească de 5 ori limita superioară a valorilor normale (ULN). În general, profilul de siguranță la pacienții cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C a fost similar cu cel observat la pacienții fără infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C, deși frecvența valorilor anormale ale AST și ALT a fost mai mare în subgrupul de pacienți cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C pentru toate grupurile de tratament.

Copii și adolescenți

Nu există studii clinice cu privire la efectele Triumeq asupra copiilor și adolescenților. Efectul componentelor individuale a fost investigat la adolescenți (12 până la 17 ani).

Pe baza datelor limitate disponibile referitoare la utilizarea dolutegravir în combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adolescenților (12 până la 17 ani), nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populația adultă.

Componentele individuale ale abacavir și lamivudină au fost investigate separat și ca nucleozid dual de fond, concomitent cu terapia antiretrovirală pentru a trata pacienții netratați anterior ART și ART-experimentați din categoria copii și adolescenți infectați cu HIV (datele referitoare la utilizarea abacavir și lamivudină la copii mai puțin de trei luni sunt limitate). Nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populația adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată via **sistemul național de raportare indicat în Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu s-au identificat semne sau simptome specifice în caz de supradozaj după doză unică de dolutegravir, abacavir sau de lamivudină, cu excepția celor enumerate ca reacții adverse.

Controlul ulterior trebuie să fie conform indicațiilor clinice sau recomandărilor centrelor naționale ale medicamentului, unde este cazul. Nu există un tratament specific pentru o supradoză de Triumeq. Dacă apare supradozajul, pacientul trebuie monitorizat corespunzător, după cum este necesar. Deoarece lamivudina este dializabilă, hemodializa continuă poate fi folosită în tratamentul supradozajului, însă acest lucru nu a fost studiat. Nu se cunoaște dacă abacavirul poate fi îndepărtat prin dializă peritoneală sau prin hemodializă. Întrucât dolutegravir este puternic legat de proteinele plasmatiche, este puțin probabil să fie eliminat în mod semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecției cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR13

Mecanism de acțiune

Dolutegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Abacavirul și lamivudina sunt inhibitori selectivi potenți ai HIV-1 și ai HIV-2. Atât abacavirul, cât și lamivudina, sunt metabolizați secvențial de către kinazele intracelulare în 5'-trifosfații (TP) corespunzători, care reprezintă formele active cu timp de înjumătățire intracelulară prelungit care sprijină administrarea unei singure doze zilnice (vezi pct. 5.2). Lamivudina – TP (un analog pentru citidină) și carbovirul – TP (forma de trifosfat activ a abacavirului, un analog al guanozinei) reprezintă substraturi și inhibitori competitivi ai revers transcriptazei (RT) HIV. Cu toate acestea, acțiunea lor principală antivirală este realizată prin încorporarea formei monofosfat în lanțul de ADN viral, ducând la oprirea formării lanțului. Trifosfații de abacavir și lamivudină au afinitate semnificativ mai mică pentru ADN polimerazele celulelor gazdă.

Efecte farmacodinamice

Activitatea antivirală in vitro

S-a demonstrat că dolutegravir, abacavir și lamivudină inhibă replicarea tulpinilor de HIV obținute în laborator sau izolate clinic într-un număr de celule tip incluzând liniile celulare T transformate, monocite/macrofage derivate din linii și culturi primare de limfocite activate din sângele periferic (PMBC) și monocite/macrofage. Concentrația de substanță activă necesară pentru a împiedica replicarea virală cu 50% (IC₅₀ - concentrație inhibitorie 50%) a variat în funcție de tipul de virus și de tipul celulei gazdă.

IC₅₀ pentru dolutegravir din diverse tulpini de laborator prin intermediul PBMC a fost de 0,5 nM, iar atunci când s-au utilizat celule MT-4, a variat de la 0,7-2 nM. IC₅₀ similare au fost observate pentru tulpinile clinice izolate, fără nicio diferență majoră între subtipuri; într-un panou de 24 de tulpini izolate HIV-1 ale ramurilor A, B, C, D, E, F și G și grupul O, valoarea medie a IC₅₀ a fost de 0,2 nM (interval 0,02 – 2,14). Valoarea medie a IC₅₀ pentru 3 tulpini izolate HIV-2 a fost de 0,18 nM (interval 0,09 – 0,61).

Pentru abacavir, IC₅₀ medie contra tulpinilor de laborator de HIV-1IIIIB și HIV-1HXB2 a variat de la 1,4 la 5,8 μM. Valoarea mediană sau valorile medii ale IC₅₀ pentru lamivudină împotriva tulpinilor de laborator de HIV-1 a variat de la 0,07 la 2,3 μM. Valoarea medie a IC₅₀ împotriva tulpinilor de laborator de HIV-2 (LAV2 și EHO) a variat de la 1,57 la 7,5 μM pentru abacavir și de la 0,16 la 0,51 μM pentru lamivudină.

Valorile IC₅₀ de abacavir împotriva subtipurilor (A-G) ale grupului M de HIV-1 au variat de la 0,002 la 1,179 μM, împotriva Grupului O de la 0,022 la 1,21 μM, și împotriva izolatelor HIV-2 de la 0,024 la 0,49 μM. Pentru lamivudină, valorile IC₅₀ împotriva subtipurilor (A-G) de HIV-1 au variat de la 0,001 la 0,170 μM, împotriva Grupului O de la 0,030 la 0,160 μM și împotriva izolatelor HIV-2 de la 0,002 la 0,120 μM în celulele mononucleate din sângele periferic.

Izolatele HIV-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; și Subtipul C sau CRF_AC, n = 13) de la 37 pacienți netratați, din Africa și Asia, au fost susceptibile la abacavir (IC₅₀ modificări < 2,5 ori), și lamivudină (IC₅₀ modificări < 3,0 ori), cu excepția a două izolate CRF02_AG cu modificări de 2,9 și 3,4 ori pentru abacavir. Izolatele din Grupul O de la pacienți netratați anterior cu antivirale testate pentru activitatea lamivudinei au fost foarte sensibile.

Combinarea de abacavir și lamivudină a prezentat activitate antivirală pe culturi celulare împotriva izolatelor din non-subtipul B și HIV-2, cu activitate antivirală echivalentă prezentată pentru izolatele din subtipul B.

Activitatea antivirală în asociere cu alte medicamente antivirale

Nu au fost observate efecte antagoniste *in vitro* în cazul dolutegravir și al altor medicamente antiretrovirale (medicamente testate: stavudină, abacavir, efavirenz, nevirapină, lopinavir, amprenavir, enfuvirtidă, maraviroc, adefovir și raltegravir). În plus, ribavirină nu a avut niciun efect evident asupra activității dolutegravir.

Activitatea antivirală a abacavir asupra culturii celulare nu a fost neutralizată la combinarea cu inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT) didanosină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, tenofovir, zalcitabină sau zidovudină, inhibitorul non-nucleozidic de revers transcriptază (NINRT) nevirapină sau inhibitorul de protează (IP) amprenavir.

Nu au fost observate efecte antagoniste *in vitro* în cazul lamivudinei și al altor medicamente antiretrovirale (medicamente testate: abacavir, didanosină, nevirapină, zalcitabină și zidovudină).

Efectul serului uman

În ser uman 100 %, transferul mediu al proteinelor a fost de 75 ori, rezultând o valoare IC₉₀ de 0,064 ug/ml ajustată în funcție de proteine. Studiile privind legarea de proteinele plasmatică *in vitro* indică faptul că legarea abacavirului de proteinele plasmatică umane, la concentrații terapeutice, este mică

spre moderată (~49%). Lamivudina are o farmacocinetică liniară la dozele terapeutice și, *in vitro*, prezintă o legare redusă de proteinele plasmatice (mai puțin de 36%).

Rezistență

Rezistența in vitro: (dolutegravir)

Pasajul serial este utilizat pentru a studia evoluția rezistenței *in vitro*. La utilizarea tulpinilor de laborator HIVIII în cursul pasajului cu durata de peste 112 zile, mutațiile selectate au apărut încet, cu substituții în pozițiile S153Y și F. Aceste mutații nu au fost selectate la pacienții tratați cu dolutegravir în studiile clinice. Folosind tulpina NL432, au fost selectate mutațiile E92Q (FC 3) și G193E (de asemenea FC 3). Aceste mutații au fost selectate la pacienții cu rezistență pre-existentă la raltegravir care au fost tratați apoi cu dolutegravir (prezentate ca mutații secundare pentru dolutegravir).

În experimentele de selecție ulterioare în care s-au utilizat izolate clinice de subtipul B, mutația R263K a fost observată la toate cele cinci tulpini izolate (după 20 de săptămâni și în continuare). La izolatele din subtipul C (n=2) și A/G (n=2), substituția integralei R263K a fost selectată la un singur izolat, iar G118R - la două izolate. R263K a fost raportată la doi pacienți individuali, ART experimentați, netratați anterior cu INI, cu subtipurile B și C din programul clinic, dar fără efecte asupra susceptibilității dolutegravir *in vitro*. G118R reduce sensibilitatea la dolutegravir în cazul mutațiilor direcționate pe sit (FC 10), dar nu a fost detectat la pacienții cărora li s-a administrat dolutegravir în programul de Faza III.

Mutațiile primare pentru raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q și T66I) nu afectează sensibilitatea *in vitro* a dolutegravir ca mutațiile unice. Când mutațiile enumerate ca mutații secundare asociate inhibitorului de integrază (pentru raltegravir/elvitegravir) sunt adăugate la aceste mutații primare (excluzând Q148) în experimentele cu mutații direcționate pe sit, sensibilitatea dolutegravir rămâne la, sau în jurul FC virus de tip sălbatic. În cazul mutației Q148, se observă creșterea FC al dolutegravir pe măsură ce crește numărul mutațiilor secundare. Efectul mutațiilor Q148 (H/R/K) a fost, de asemenea, verificat în experimentele de pasaj *in vitro* cu mutații direcționate pe sit. În pasajul serial cu tulpina NL432, începând cu mutațiile direcționate pe sit care adăpostesc N155H sau E92Q, nu a fost observată selecția ulterioară a rezistenței (FC nemodificat în jurul 1). În contrast, începând cu mutanta care adăpostește mutația Q148H (FC 1), a fost observată o varietate de mutații secundare urmată de o creștere consecutivă a FC la valori > 10.

Nu a fost determinată o valoare de referință fenotipică clinic relevantă (FC vs. virus de tip sălbatic); rezistența genotipică a fost un factor predictiv mai bun privind rezultatul.

Șapte sute cinci izolate rezistente la raltegravir obținute de la pacienți tratați cu raltegravir au fost analizate în ceea ce privește sensibilitatea la dolutegravir. Dolutegravir are un FC < 10 comparat cu 94 % dintre cele 705 izolate clinice.

Rezistența in vivo: (dolutegravir)

La pacienții netratați anterior, care au primit dolutegravir + 2 INRT în Faza IIB și Faza III, nu s-a observat dezvoltarea rezistenței la clasa de integraze sau la clasa de INRT (n = 876, urmărire de 48-96 săptămâni).

La pacienții cu tratamente anterioare eșuate, dar netratați anterior cu clasa integrazelor (studiul SAILING), au fost observate substituții ale inhibitorului de integrază la 4/354 dintre pacienții (urmărire la 48 săptămâni) tratați cu dolutegravir, care a fost administrat în combinație cu o terapie de fond (BR) selectată de investigator. Dintre aceștia patru, doi subiecți au prezentat o substituție unică de integrază R263K, cu o FC maximă de 1,93, un subiect a prezentat o substituție de integrază polimorfă V151V/I cu o FC maximă de 0,92 și un subiect a prezentat mutații preexistente de integrază și se presupune ca a fost expus la integrază sau infectat cu un virus rezistent la integrază prin transmitere. Mutația R263K a fost de asemenea selectată *in vitro* (vezi mai sus).

Rezistența in vitro și in vivo: (abacavir și lamivudină)

Izolatele de HIV-1 rezistente la abacavir au fost selectate *in vitro* și *in vivo* și sunt asociate cu modificări genotipice specifice ale regiunii de codon RT (codoni M184V, K65R, L74V și Y115F).

Mai întâi a apărut selecția mutației M184V și a determinat creșterea de 2 ori a IC₅₀, sub scăderea clinică a abacavir de 4,5 ori. Incubarea virală continuă la concentrații crescânde de medicament a determinat selecția mutantei duble RT 65R/184V și 74V/184V sau mutantei triple RT 74V/115Y/184V. Două mutații au determinat modificări de 7 până la 8 ori ale sensibilității la abacavir iar pentru a determina o modificare de mai mult de 8 ori a sensibilității au fost necesare combinații de trei mutații.

Rezistența HIV-1 la lamivudină implică apariția unei înlocuiri de aminoacizi din regiunea M184I sau, mai frecvent, din regiunea M184V, în apropiere de situsul activ al RT virale. Această variantă apare atât *in vitro* cât și la pacienți infectați cu HIV-1 tratați cu regimuri antiretrovirale care conțin lamivudină. Mutațiile M184V prezintă o susceptibilitate mult redusă la lamivudină și capacitate replicativă virală diminuată *in vitro*. M184V este asociată unei creșteri de aproape 2 ori a rezistenței la abacavir, dar nu conferă rezistență clinică pentru abacavir.

Izolatele rezistente la abacavir pot prezenta de asemenea o sensibilitate scăzută la lamivudină. Combinația de abacavir/lamivudină a indicat o susceptibilitate scăzută la viruși cu substituțiile K65R cu sau fără substituția M184V/I și la virușii cu L74V plus substituția M184V/I.

Rezistența încrucișată între dolutegravir sau abacavir sau lamivudină și antiretrovirale din alte categorii, cum ar fi PI sau NNRTI, este puțin probabilă.

Efecte asupra electrocardiografei

Nu au fost observate efecte relevante asupra intervalului QTc, cu doze ce depășesc de aproximativ trei ori doza clinică. Nu au fost efectuate studii similare cu abacavir sau lamivudină.

Eficacitate și siguranța clinică

Eficacitatea Triumeq la subiecții infectați cu HIV, care nu au fost tratați anterior, se bazează pe analizele datelor dintr-o serie de studii clinice. Analizele au inclus două studii clinice randomizate, internaționale, dublu-orb, controlate activ, SINGLE (ING114467) și SPRING-2 (ING113086), studiul internațional, deschis, controlat activ FLAMINGO (ING114915) și studiul ARIA (ING117172) randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorității.

Studiul STRIVING (201147), a fost un studiu randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorității care a investigat schimbarea terapiei la subiecții cu supresie virologică fără antecedente cunoscute de rezistență la nicio clasă de medicamente.

În studiul SINGLE, 833 de pacienți au fost tratați cu 50 mg dolutegravir o dată pe zi, plus o doză fixă de abacavir-lamivudină (DTG + ABC/3TC), fie o doză fixă de efavirenz-tenofovir-emtricitabină (EFV/TDF/FTC). La momentul inițial, vârsta medie a pacienților era de 35 de ani, 16 % erau femei, 32 % - necaucazieni, 7 % aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei C și 4 % erau încadrați în Clasa C- CDC, aceste caracteristici fiind similare între grupurile de tratament. Rezultatele din săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de co-variabilele cheie la momentul inițial) sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultate virologice la tratament randomizat în SINGLE la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu)

	48 de săptămâni	
	DTG 50 mg + ABC/3TC O dată pe zi N=414	EFV/TDF/FTC O dată pe zi N=419
HIV-1 ARN <50 copii/ml	88%	81%
Diferența de tratament *	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Absența răspunsului virologic†	5%	6%
Nu există date virologice la fereastra de 48 de săptămâni	7%	13%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a reacțiilor adverse sau decesului ‡	2%	10%

Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive§	5%	3%
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menținere în studiu	0	<1%
HIV-1 ARN <50 copii/ml la covariatele inițiale		
Încărcătura virală la momentul inițial (copii/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ la momentul inițial (celule / mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 to <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Sex		
Bărbat	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femeie	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasă		
Caucasian	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-American/African Indigeni/Alta	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vârsta (ani)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* Ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial.

† Include subiecții care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacității și subiecții care sunt ≥50 copii în fereastra de la săptămâna 48.

‡ Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virologice despre tratament în perioada de analiză.

§ Include motive cum ar fi retragerea consimțământului, neurmărirea evoluției, mutare, abateri de la protocol.

Note: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudină 300 mg sub formă de Kivexa/Epzicom în combinație cu doză fixă (FDC)

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabină 200 mg sub formă Atripla FDC.

În cadrul analizei primare la 48 de săptămâni, proporția de pacienți cu supresie virologică în brațul de tratament cu dolutegravir + ABC/3TC, a fost superioară celei din brațul de tratament cu EFV/TDF/FTC, $p=0,003$, aceeași diferență de tratament fiind observată la subiecți definiți de nivelul inițial al ARN HIV ($<sau> 100000$ copii/ml). Durata medie până la supresia virală a fost mai scurtă cu ABC/3TC + DTG (28 față de 84 zile, $p<0,0001$). Modificarea medie ajustată a numărului de celule CD4+ T față de momentul inițial a fost de 267 celule față de 208 celule/mm³, respectiv ($p<0,001$). Atât analiza duratei până la supresia virală și cea a modificării față de momentul inițial au fost pre-specificate și ajustate pentru multiplicitate. La 96 de săptămâni, răspunsul a fost de 80% față de 72%, respectiv. Diferența la momentul final a rămas semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,006$). Răspunsurile mai mari statistic la DTG+ABC/3TC au fost determinate de un nivel mai ridicat al retragerilor ca urmare a RA în brațul de tratament cu EFV/TDF/FTC, indiferent de încărcătura virală. Diferențele generale de tratament din Săptămâna 96 sunt aplicabile pacienților cu încărcături virale mari sau mici la momentul inițial. La 144 de săptămâni din cadrul studiului deschis SINGLE, supresia virusologică a fost menținută, brațul de tratament cu DTG + ABC/3TC (71%) a prezentat rezultate superioare față de brațul de tratament cu EFV/ TDF/ FTC (63%), diferența de tratament a fost 8,3% (2,0, 14,6).

În studiul SPRING -2, 822 de pacienți au fost tratați fie cu 50 mg dolutegravir o dată pe zi sau cu 400 mg raltegravir de două ori pe zi (orb), ambele cu doza fixă ABC/3TC (aproximativ 40%) sau TDF/FTC (aproximativ 60%), administrate în studiu deschis. Datele demografice inițiale și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4. Dolutegravir a prezentat rezultate non-inferioare la raltegravir, inclusiv în subgrupul de pacienți tratați cu terapie de fond abacavir/lamivudină.

Tabelul 4: Date demografice și rezultate virologice ale tratamentului randomizat SPRING-2 (algoritm instantaneu)

	DTG 50 mg o dată pe zi + 2 NRTI N=411	RAL 400mg de două ori pe zi + 2 NRTI N=411
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	37	35
Femei	15%	14%
Non-caucazian	16%	14%
Hepatită B și/sau C	13%	11%
CDC grupa C	2%	2%
Tratament de fond ABC/3TC	41%	40%
Săptămâna 48 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN <50 copii/ml	88%	85%
Diferențe de tratament *	2,5% (ÎI 95%: -2,2%, 7,1%)	
Lipsă răspuns virologic †	5%	8%
Nu există date virologice în fereastra din Săptămâna 48	7%	7%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt din cauza efectelor adverse sau decesului ‡	2%	1%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 copii/ml pentru ABC/3TC	86%	87%
Săptămâna 96 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN <50 copii/ml	81%	76%
Diferențe de tratament *	4,5% (ÎI 95%: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 ARN <50 copii/ml pentru ABC/3TC	74%	76%
* Ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial.		
† Include subiecții care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacității și subiecții care sunt ≥50 copii în fereastra de la săptămâna 48.		
‡ Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virologice despre tratament în perioada de analiză.		
§ Include motive cum ar fi abaterile de la protocol, neurmărirea evoluției și retragerea consimțământului.		
Note: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

În studiul FLAMINGO, 485 de pacienți au fost tratați cu 50 mg dolutegravir o dată pe zi sau darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg o dată pe zi, ambele cu ABC/3TC (aproximativ 33%) sau cu TDF/FTC (aproximativ 67%). Toate tratamentele au fost administrate în fază deschisă. Principalele date demografice și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Date demografice și rezultatele virologice din Săptămâna 48 ale tratamentului randomizat FLAMINGO (algoritm instantaneu)

	DTG 50 mg o dată pe zi + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg + 100mg o dată pe zi +2 NRTI N=242
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	34	34
Femei	13%	17%
Non-caucazian	28%	27%
Hepatită B și/sau C	11%	8%
CDC grupa C	4%	2%
Tratament de fond ABC/3TC	33%	33%

Săptămâna 48 Rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN <50 copii/ml	90%	83%
Diferențe de tratament *	7,1% (Î 95%: 0,9%, 13,2%)	
Lipsă răspuns virologic †	6%	7%
Nu există date virologice în fereastra din Săptămâna 48	4%	10%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt din cauza efectelor adverse sau decesului ‡	1%	4%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive§	2%	5%
Date lipsă în timpul ferestrei, despre studiu	<1%	2%
HIV-1 ARN <50copii/ml pentru ABC/3TC	90%	85%
Durata medie până la supresia virală **	28 zile	85 zile
<p>* Ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial, p=0,025. † Include subiecții care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacității și subiecții care sunt ≥50 copii în fereastra de la săptămâna 48. ‡ Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virologice despre tratament în perioada de analiză. § Include motive cum ar fi retragerea consimțământului, neurmărirea evoluției, abaterile de la protocol. ** p<0,001. Note: DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

La 96 de săptămâni, supresia virusologică în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (80%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (68%), (diferența de tratament ajustată: [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; Î 95%: [4,7, 20,2]). Ratele de răspuns terapeutic la 96 de săptămâni au fost 82% în cadrul grupului tratat cu DTG+ABC/3TC și 75% în cadrul grupului tratat cu DRV/r+ABC/3TC.

În studiul ARIA (ING117172), studiu randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, cu grupuri paralele, de demonstrare a non-inferiorității, 499 femei adulte cu infecție cu HIV-1 netratate anterior cu antiretrovirale au fost randomizate în raport 1:1 pentru a primi fie DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg fie atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir disproxil/emtricitabină 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), toate administrate o dată pe zi.

Tabelul 6: Date demografice și rezultate virologice la 48 de săptămâni ale tratamentului randomizat în studiul ARIA (algoritm instantaneu)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	37	37
Femei	100 %	100 %
Non-caucazian	54 %	57 %

Hepatită B și/sau C	6 %	9 %
CDC grupa C	4 %	4 %
Săptămâna 48 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN <50 copii/ml	82 %	71 %
Diferențe de tratament	10,5 (3,1% – 17,8%) [p=0,005].	
Lipsă răspuns virologic	6 %	14 %
<u>Motive</u>		
Datele din fereastră nu sunt sub valoarea prag de 50 copii/ml	2 %	6 %
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a absenței eficacității	2 %	<1 %
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive, în timp ce valorile nu se situau sub cea prag	3 %	7 %
Fără date virologice	12 %	15 %
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a EA sau decesului	4 %	7 %
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive	6 %	6 %
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menținere în studiu	2 %	2 %
EA = Eveniment advers. HIV-1= virusul imunodeficienței umane DTG/ABC3/3TC FDC - abacavir/dolutegravir/lamivudină în combinație cu doză fixă ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanavir plus ritonavir plus tenofovir disproxil/emtricitabină în combinație cu doză fixă		

STRIIVING (201147) este un studiu cu durată de 48 de săptămâni, randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorității la pacienți fără antecedente de absență a răspunsului la tratament și fără rezistență cunoscută la nicio clasă de medicamente. Subiecții cu supresie virologică (HIV-1 ARN <50 copii/ml) au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a continua tratamentul antiretroviral utilizat la momentul respectiv (2 INRT plus fie un IP, NINRT sau INI) sau pentru a trece la ABC/DTG/3TC FDC o dată pe zi (schimbare precoce a tratamentului). Infecția concomitentă cu virusul hepatitic B a fost unul dintre principalele criterii de excludere. Pacienții au fost în principal caucazieni (66%) sau de rasă neagră (28%) și bărbați (87%). Principala cale de transmitere a fost contactul homosexual (73%) sau heterosexual (29%). Proporția de pacienți cu status serologic pozitiv pentru virusul hepatitic C a fost de 7%. Intervalul median de la inițierea terapiei antiretrovirale a fost de aproximativ 4,5 ani.

Tabelul 7: Rezultate virologice la tratament randomizat în studiul STRIIVING (algoritm instantaneu)

Rezultatele clinice în studiu (niveluri plasmatice ale HIV-1 ARN <50 copii/ml) la săptămâna 24 și săptămâna 48 – analiză instantanee (populație ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Menținerea ART N=278 n (%)	Schimbare precoce ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Schimbare tardivă ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Reperul temporal al evaluării	Ziua 1 până în S 24	Ziua 1 până în S 24	Ziua 1 până în S 48	S24 până în S 48
Succes virologic	85 %	88 %	83 %	92 %
Eșec virologic	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Motive</u>				

Datele din fereastră nu sunt sub valoarea prag	1 %	1 %	<1 %	1 %
Fără date virologice	14 %	10 %	17 %	7 %
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a EA sau decesului	4 %	0 %	4 %	2 %
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive	9 %	10 %	12 %	3 %
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menținere în studiu	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudină în combinație cu doză fixă (FDC); EA = eveniment advers; ART = terapie antiretrovirală; HIV-1 = virusul imunodeficienței umane tip 1; ITT-E = populația intenției de tratament cu expunere la acesta; S = săptămâna.				

Supresia virologică (HIV-1 ARN <50 copii/ml) în grupul ABC/DTG/3TC FDC (85%) a fost non-inferioară statistic grupurilor la care s-a menținut terapia antiretrovirală (88%) la 24 de săptămâni. Diferența ajustată asociată valorilor procentuale și ÎI 95% [ABC/DTG/3TC comparativ cu terapia antiretrovirală menținută] a fost de 3,4%; ÎI 95%: [-9,1, 2,4]. După 24 de săptămâni toți subiecții rămași au trecut la ABC/DTG/3TC FDC (schimbare tardivă a tratamentului). S-au menținut niveluri similare de supresie virologică în ambele grupuri, de schimbare precoce și tardivă a tratamentului la 48 de săptămâni.

Rezistența de novo la pacienții care înregistrează eșec în terapie în SINGLE, SPRING-2 și FLAMINGO

Rezistența *de novo* nu a fost detectată în grupa de integrază sau grupa INRT la pacienții care au fost tratați cu dolutegravir + abacavir/lamivudină în cele trei studii menționate. Pentru comparatori rezistența tipică a fost detectată cu TDF/FTC/EFV (SINGLE; șase cu rezistență asociată NINRT și una cu rezistență majoră la INRT) și cu 2 INRT + raltegravir (SPRING-2; patru cu rezistență majoră la INRT și una cu rezistență la raltegravir), în timp ce rezistența *de novo* nu a fost detectată la pacienții tratați cu 2 INRT + DRV/RTV (FLAMINGO).

Copii și adolescenți

Într-un studiu de Fază I/II, multicentric, deschis, de 48 de săptămâni (P1093/ING112578), parametrii farmacocinetici, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dolutegravir a fost evaluată în regimuri combinate la sugari, copii și adolescenți infectați cu HIV-1.

La 24 de săptămâni, 16 din 23 (69%) de adolescenți (12 până la 17 ani) tratați cu dolutegravir o dată pe zi (35 mg n=4; 50 mg n=19) plus OBR au obținut o încărcătură virală de mai puțin de 50 copii/ml. Douăzeci din 23 de copii și adolescenți (87%) au avut o scădere >1 log₁₀ copii/ml față de momentul inițial a HIV-1 ARN sau HIV-1 ARN <400 copii/ml în Săptămâna 24. Patru subiecți au prezentat eșec virologic, nici unul dintre aceștia prezentând rezistență la INI la momentul eșecului virologic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatul Triumeq s-a dovedit a fi bioechivalent cu comprimatul de dolutegravir și comprimatul cu combinație în doză fixă de abacavir/lamivudină (ABC/3TC FDC) administrate separat. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu de bioechivalență cu doză unică, încrucișat pentru Triumeq (în post) comparativ cu 1 comprimat x 50 mg dolutegravir, plus 1 comprimat x 600mg abacavir/300 mg lamivudină (în post) la subiecți sănătoși (n=66). Efectul unei mese bogate în grăsimi asupra comprimatului de Triumeq a fost evaluat la un subgrup de subiecți în cadrul acestui studiu (n=12). C_{max} plasmatică și ASC de dolutegravir în urma administrării Triumeq cu o masă bogată în grăsimi au fost cu 37%, respectiv 48% mai mari decât cele în urma administrării Triumeq în regim de post. Acest lucru nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic (vezi Absorbție). Efectul alimentelor

asupra expunerilor plasmatice la abacavir și lamivudină în urma administrării de Triumeq la o masă bogată în grăsimi a fost foarte similar efectelor alimentelor observate anterior la ABC/3TC FDC. Aceste rezultate arată că Triumeq poate fi administrat cu sau fără alimente.

Proprietățile farmacocinetice ale dolutegravir, lamivudinei și abacavir sunt descrise mai jos.

Absorbție

Dolutegravir, abacavir și lamivudină sunt absorbite rapid în urma administrării orale.

Biodisponibilitatea absolută a dolutegravir nu a fost stabilită. La adulți, biodisponibilitatea absolută a abacavirului și lamivudinei după administrare orală este de aproximativ 83% și respectiv 80-85%.

Durata medie până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (t_{max}) este de aproximativ 2 până la 3 ore (în urma administrării dozei în forma combinată), 1,5 ore și 1 oră pentru dolutegravir, abacavir și respectiv lamivudină.

Expunerea la dolutegravir a fost în general similară pentru subiecții sănătoși și cei infectați cu HIV-1. La subiecții adulți infectați cu HIV-1, în urma administrării de dolutegravir 50 mg o dată pe zi, parametrii farmacocinetici stabili (media geometrică [%CV]) în baza analizelor farmacocinetice asupra populației au fost $ASC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$, și $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. În urma administrării unei doze unice de 600 mg de abacavir, media (CV) C_{max} este de 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%), iar media (CV) ASC_{∞} este de 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). În urma administrării orale de doze multiple de lamivudină 300 mg o dată pe zi timp de șapte zile, media (CV) C_{max} stabilă este de 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%), iar media (CV) ASC_{24} este de 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

C_{max} plasmatică și ASC de dolutegravir în urma administrării de Triumeq cu o masă bogată în grăsimi au fost cu 37% și respectiv 48% mai mari decât cele în urma administrării de Triumeq în regim de post. Pentru abacavir a existat o scădere a C_{max} cu 23%, iar ASC nu s-a modificat. Expunerea la lamivudină a fost similară cu și fără alimente. Aceste rezultate arată că Triumeq poate fi luat cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al dolutegravir (în urma administrării orale a suspensiei, V_d/F) este estimat la 12,5 l. Studiile cu privire la administrarea intravenoasă de abacavir și lamivudină au arătat că volumul mediu aparent de distribuție este de 0,8, respectiv 1,3 l/kg.

Conform datelor *in vitro* dolutegravir se leagă în proporție ridicată (> 99 %) de proteinele plasmatice umane. Legarea dolutegravir de proteinele plasmatice se face independent de concentrația de dolutegravir. Raportul concentrației radioactive sanguine și plasmatice totale asociate medicamentului avea o valoare medie între 0,441 și 0,535, indicând o asociere minimă de radioactivitate cu componentele celulare sanguine. Frațiunea liberă a dolutegravir în plasmă este crescută în prezența unor valori mici ale albuminei serice (< 35 g/l), după cum se observă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Studiile *in vitro* cu privire la legarea proteinelor plasmatice arată că abacavir se leagă în proporție mică spre moderată (~49%) de proteinele plasmatice umane la concentrațiile terapeutice. Lamivudina prezintă farmacocinetică liniară în intervalul dozei terapeutice și arată o legare limitată a proteinelor plasmatice *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abacavir și lamivudină sunt prezente în lichidul cerebrospinal (CSF).

La 13 subiecți netratați anterior aflați într-un regim stabil de administrare a dolutegravir plus abacavir/lamivudină, concentrația de dolutegravir în CSF a avut valoarea medie de 18 ng/ml (comparabilă concentrației plasmatice fără legare și peste IC_{50}). Studiile referitoare la abacavir indică un raport CSF la ASC plasmatică între 30 și 44%. Valorile observate ale concentrațiilor maxime sunt de 9 ori mai mari decât IC_{50} al abacavir de 0,08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sau 0,26 μM atunci când abacavir este administrat 600 mg de două ori pe zi. Raportul mediu al concentrațiilor CSF/ser lamivudină la 2-4 ore după administrarea orală a fost de aproximativ 12%. Adevărata amploare a pătrunderii CNS a lamivudinei și relația acesteia cu eficacitatea clinică sunt necunoscute.

Dolutegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. ASC în lichidul cervicovaginal, țesutul cervical și țesutul vaginal erau 6-10% din valoarea plasmatică corespunzătoare în starea de echilibru. ASC în materialul seminal a fost de 7% și 17% în țesutul rectal față de valoarea plasmatică corespunzătoare în starea de echilibru.

Metabolizare

Dolutegravir este metabolizat în principal prin glucuronidare via UGT1A1 cu o componentă CYP3A minoră (9,7% din doza totală administrată în cadrul unui studiu de echilibru al maselor derulat pe oameni). Dolutegravir este compusul predominant care circulă în plasmă; eliminarea renală a substanței active nemodificate este scăzută (< 1 % din doză). Cincizeci și trei la sută din doza orală totală este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru se datorează integral sau parțial substanței active neabsorbite sau excreției biliare a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar, pentru a forma compusul părinte în lumenul intestinal. Treizeci și doi la sută din doza orală totală este excretată în urină, reprezentată fiind de glucuroconjugatul eter al dolutegravir (18,9% din doza totală), de metabolitul rezultat prin N-dezalchilare (3,6% din doza totală), precum și de un metabolit format prin oxidarea carbonului benzilic (3,0% din doza totală).

Abacavirul se metabolizează în principal pe cale hepatică, iar 2% din doza administrată se elimină pe cale renală sub formă neschimbată. La om, principala cale de metabolizare este reprezentată de alcool dehidrogenază și de glucuronidare, ducând la formarea de acid 5'-carboxilic și de 5'-glucuronid, care reprezintă aproximativ 66% din doza administrată. Acești metaboliți sunt excretați în urină.

Metabolizarea lamivudinei reprezintă o cale minoră de eliminare. Lamivudina se elimină în principal pe cale renală, sub forma de lamivudină netransformată. Probabilitatea interacțiunii metabolice a altor medicamente cu lamivudina este mică, având în vedere metabolizarea hepatică redusă a acesteia (5-10%).

Interacțiuni medicamentoase

In vitro, dolutegravir nu a demonstrat o inhibare directă sau o inhibare slabă ($IC_{50} > 50 \mu M$) a enzimelor citocromului P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, al UGT1A1 sau UGT2B7, sau a transportorilor Pgp, BCRP, BSEP, a polipeptidei 1B1 transportoare de anioni organici (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, a proteinei 2 asociată cu rezistența la medicamente (MRP2) sau MRP4. *In vitro*, dolutegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Pe baza datelor nu se estimează ca dolutegravir să afecteze farmacocinetica medicamentelor care constituie substraturi ale acestor enzime sau transportori majori (vezi pct. 4.5).

In vitro, dolutegravir nu a fost substrat pentru OATP 1B1, OATP 1B3 sau OCT 1.

In vitro, abacavir nu a inhibat sau indus activitatea enzimelor CYP (altele decât CYP1A1 și CYP3A4 [potențial limitat], vezi pct. 4.5) și demonstrează o inhibiție slabă sau absența oricărei inhibiții a OATP1B1, OAT1B3, TCO1, TCO2, BCRP și P-gp sau TPET-2K. Prin urmare, nu se anticipează că abacavir va afecta concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori.

Abacavir nu a fost metabolizat semnificativ de către enzimele CYP. *In vitro*, abacavir nu a reprezentat un substrat al OATP1B1, OATP1B3, TCO1, TCO2, OAT1, TPET1, TPET 2K, MRP2 sau MRP4, prin urmare nu se așteaptă ca medicamentele ce modulează activitatea acestor transportori să afecteze concentrațiile plasmatice de abacavir.

In vitro, lamivudina nu a inhibat sau indus activitatea enzimelor CYP (precum CYP3A4, CYP2C9 sau CYP2D6) și demonstrează o inhibiție slabă sau absența oricărei inhibiții a OATP1B1, OAT1B3, TCO3, BCRP, P-gp, TPET1 sau TPET-2K. Prin urmare, nu se anticipează că lamivudina va afecta concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori.

Lamivudina nu a fost metabolizată semnificativ de către enzimele CYP.

Eliminare

Dolutegravir are timp de înjumătățire de ~14 ore. Clearance-ul oral aparent (Cl/F) este de aproximativ 1 l/oră la pacienții infectați cu HIV potrivit unei analize farmacocinetice a populației.

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică al abacavir este de aproximativ 1,5 ore. Media geometrică a timpilor de înjumătățire intracelulară prin eliminare pentru carbovirtrifosfat (TP) în faza de platou a fost de 20,6 ore. În urma administrării de doze orale multiple de abacavir 300 mg de două ori pe zi nu există o acumulare semnificativă de abacavir. Eliminarea abacavirului se face prin metabolizare hepatică și excreția ulterioară, în principal pe cale renală, a metaboliților. Metaboliții urinari și abacavirul, eliminat ca atare pe cale renală, reprezintă aproximativ 83% din doza de abacavir administrată. Restul se elimină prin materiile fecale.

Timpul de înjumătățire pentru lamivudină este de 18 până la 19 ore. La pacienții la care s-a administrat lamivudină 300 mg o dată pe zi, timpul de înjumătățire intracelulară prin eliminare pentru lamivudină-TP a crescut la 16-19 ore. Clearance-ul sistemic mediu pentru lamivudină este de aproximativ 0,32 l/oră/kg, predominant prin eliminare pe cale renală (> 70%) prin sistemul de transport cationic organic. Studiile pe pacienți cu insuficiență renală au arătat că eliminarea lamivudinei este afectată de disfuncția renală. În cazul pacienților cu clearance de creatinină < 30 ml/min este necesară reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Într-un studiu randomizat, cu interval de dozare, pacienții infectați cu HIV-1 tratați doar cu dolutegravir (ING111521) au prezentat o activitate antivirală rapidă și dependentă de doză, cu scădere medie a HIV-1 ARN de 2,5 log₁₀ în ziua 11 pentru doza de 50 mg. Această reacție antivirală s-a menținut timp de 3 până la 4 zile după ultima doză în grupul care a primit 50 mg.

Farmacocinetică intracelulară

Media geometrică a timpilor de înjumătățire intracelulară prin eliminare pentru carbovir-TP în faza de platou a fost de 20,6 ore, comparativ cu media geometrică a timpilor de înjumătățire plasmatică pentru abacavir de 2,6 ore. Timpul de înjumătățire intracelulară prin eliminare pentru lamivudină-TP a crescut la 16-19 ore, comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică al lamivudinei de 5-7 ore, sprijinind administrarea unei singure doze zilnice de ABC și 3TC.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir, abacavir și lamivudină au fost obținute separat.

Dolutegravir este metabolizat și eliminat în principal de ficat. O doză unică de dolutegravir 50 mg a fost administrată la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child - Pugh clasa B) și la 8 adulți sănătoși corespunzatori din grupul martor. În timp ce concentrația plasmatică totală de dolutegravir a fost similară, o creștere de 1,5- 2 ori a fracțiunii nelegate a dolutegravir a fost observată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu grupul martor. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii dolutegravir nu a fost studiat.

Abacavirul se metabolizează în principal hepatic. Farmacocinetica abacavirului a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) la care s-a administrat o doză unică de 600 mg. Rezultatele au arătat că a existat o creștere medie de 1,89 ori (1,32; 2,70) a ASC pentru abacavir și o creștere de 1,58 ori (1,22; 2,04) a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Nu sunt posibile recomandări pentru reducerea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară având în vedere variabilitatea mare a expunerii la abacavir.

Datele obținute de la pacienți cu insuficiență hepatică medie și severă demonstrează că farmacocinetica lamivudinei nu este influențată semnificativ de disfuncția hepatică.

Potrivit datelor obținute pentru abacavir, administrarea Triumeq este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Insuficiență renală

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir, abacavir și lamivudină au fost obținute separat.

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate reprezintă un parcurs mic pentru eliminarea dolutegravir. Asupra subiecților cu insuficiență renală severă (Clcr <30 ml/min) a fost efectuat un studiu al farmacocineticii dolutegravir. Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență renală severă (Clcr <30 ml/min) și subiecții sănătoși. Efectul dolutegravir nu a fost studiat în cazul pacienților aflați pe dializă, cu toate că nu se anticipează existența de diferențe.

Abacavirul este metabolizat în principal pe cale hepatică și aproximativ 2% este eliminat nemodificat în urină. Farmacocinetica abacavirului la pacienți cu boală renală în stadiu terminal este similară cu cea de la pacienții cu funcție renală normală.

Studiile cu lamivudină au evidențiat concentrații plasmatice (ASC) crescute la pacienții cu disfuncție renală, prin scăderea clearance-ului.

Potrivit datelor despre lamivudină, administrarea Triumeq este contraindicată la pacienții cu clearance al creatininei < 30 ml/min.

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravir în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1, a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii dolutegravir.

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir, abacavir și lamivudină la subiecții cu vârsta > 65 ani sunt limitate.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica dolutegravir la 10 adolescenți (cu vârste între 12 și 17 ani) infectați cu HIV-1 și expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravir o dată pe zi a condus la o expunere a dolutegravir comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu dolutegravir 50 mg o dată pe zi.

Datele referitoare la adolescenții care primesc o doză zilnică de 600 de mg de abacavir și 300 mg de lamivudină sunt limitate. Parametrii farmacocinetici sunt comparabili cu cei raportați la adulți.

Polimorfisme ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor

Nu există nici o dovadă potrivit căreia polimorfismele comune din enzimele care metabolizează medicamentele ar modifica farmacocinetica dolutegravir într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic. În cadrul unei metaanalize care a folosit probe farmacogenomice colectate în studii clinice la subiecți sănătoși, subiecții cu genotipuri UGT1A1 (n = 7) care conferă o metabolizare lentă a dolutegravir au avut un clearance cu 32% mai mic al dolutegravir și un ASC cu 46% mai mare în comparație cu subiecții cu genotipuri asociate unui metabolism normal prin UGT1A1 (n = 41).

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de Faza IIb și de Faza III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinice relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravir. Nu există dovezi că ar fi necesară o ajustare a dozei de dolutegravir, abacavir sau lamivudină potrivit efectelor sexului asupra parametrilor farmacocinetici.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de Faza IIb și de Faza III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinice relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravir. Farmacocinetica dolutegravir după administrarea unei singure doze orale la pacienții japonezi este aparent similară cu parametrii observați la subiecții din Vest (SUA). Nu există dovezi că ar fi necesară o ajustare a dozei de dolutegravir, abacavir sau lamivudină potrivit efectelor rasei asupra parametrilor farmacocinetici.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitei C nu a avut nici un efect semnificativ clinic asupra expunerii la dolutegravir. Există date limitate referitoare la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Cu excepția testului negativ *in vivo* cu micronuclei la șobolan, care a testat efectele combinației de abacavir și lamivudină, nu sunt disponibile date privind efectele combinației dolutegravir, abacavir și lamivudină la animale.

Mutagenitate și carcinogenitate

Dolutegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cursul analizelor *in vitro* la bacterii și celule de mamifere (în culturi) și al testului micronucleic *in vivo* al rozătoarelor.

Nici abacavirul, nici lamivudina nu au avut efecte mutagene în testele bacteriene, dar similar altor analogi nucleozidici, inhibă replicarea ADN-ului celular în testele *in vitro* la mamifere, cum ar fi testul pe celulele din limfomul de șoarece. Rezultatele testului *in vivo* cu micronuclei la șobolan cu abacavir și lamivudină au fost negative.

În studiile *in vivo* nu s-a evidențiat activitate genotoxică pentru lamivudină. Abacavir are un potențial scăzut de producere a leziunilor cromozomiale, atât *in vitro* cât și *in vivo*, la concentrații mari testate.

Nu s-a studiat potențialul carcinogen al combinației dolutegravir, abacavir și lamivudină. Dolutegravir nu s-a dovedit a fi carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan. În studiile de carcinogenitate pe termen lung, cu administrare orală, efectuate la șobolan și șoarece, lamivudina nu a demonstrat potențial carcinogen. Studiile de carcinogenitate cu abacavir, administrat pe cale orală la șoarece și șobolan, au evidențiat o creștere a incidenței tumorilor maligne și benigne. Tumorile maligne au interesat la ambele specii glandele prepuțului la masculi și glandele clitorisului la femele, iar la șobolan au interesat glanda tiroidă la masculi și ficatul, vezica urinară, nodulii limfatici și țesutul subcutanat la femele.

Majoritatea acestor tumori au apărut la cea mai mare doză de abacavir, cea de 330 mg/kg și zi la șoarece și de 600 mg/kg și zi la șobolan. A făcut excepție tumora glandelor prepuțului, care a apărut la o doză de 110 mg/kg la șoarece. Expunerea sistemică la nivelul care nu produce efecte la șoarece și șobolan, a fost de 3 și respectiv 7 ori mai mare decât expunerea sistemică la om, în timpul terapiei. Chiar dacă relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută, aceste date sugerează că riscul carcinogen la om este depășit de beneficiul clinic.

Toxicitatea la doze repetate

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de dolutegravir a fost evaluat în studii de toxicitate a dozelor orale repetate la șobolan (până la 26 săptămâni) și la maimuță (până la 38 de săptămâni). Efectul principal al dolutegravir s-a manifestat prin intoleranță gastro-intestinală sau iritații la șobolan și maimuță la doze care generează expuneri sistemice de aproximativ 38 și 1,5 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg de două ori pe zi, pe baza ASC, respectiv. Deoarece se consideră că intoleranța gastro-intestinală (GI) se datorează administrării substanței active locale, parametrii mg/kg sau mg/m² sunt factori adecvați de determinare a siguranței pentru această toxicitate. Intoleranța GI la maimuțe s-a produs la de 30 ori doza umană echivalentă mg/kg (pe baza 50 kg umane) și de 11 ori doza umană mg/m² echivalentă pentru o doză clinică zilnică totală de 50 mg.

În studiile toxicologice, s-a evidențiat că abacavir crește greutatea ficatului la șoarece și maimuță. Semnificația clinică nu este cunoscută. Studiile clinice nu au evidențiat că abacavir este hepatotoxic. În plus, la om nu s-a observat autoinducerea metabolismului abacavir sau inducerea metabolismului altor medicamente metabolizate hepatic.

După administrarea abacavirului timp de doi ani la șoarece și șobolan, s-a observat apariția degenerării miocardice ușoare. Expunerea sistemică a fost de 7 - 21 ori mai mare decât expunerea sistemică la om. Nu s-a stabilit semnificația clinică a acestei observații.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, s-a demonstrat că dolutegravir, lamivudină și abacavir traversează placentă.

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de șobolan, la doze de până la 1000 mg/kg și zi, din ziua 6 și până la ziua 17 de gestație nu a provocat toxicitate maternă, efecte toxice asupra dezvoltării sau teratogenitate (de 50 de ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg la administrarea concomitentă de abacavir și lamivudină conform ASC).

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de iepure la doze de până la 1000 mg/kg și zi, din ziua 6 până în ziua 18 de gestație nu a provocat efecte toxice asupra dezvoltării sau teratogenității (de 0,74 de ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg la administrarea concomitentă de abacavir și lamivudină conform ASC). La iepuri, toxicitatea maternă (scăderea consumului de alimente, cantități reduse/inexistente de materii fecale/urină, suprimarea creșterii în greutate) a fost observată la 1000 mg/kg (de 0,74 de ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg la administrarea concomitentă de abacavir și lamivudină conform ASC).

În studiile la animale, lamivudină nu a avut efecte teratogene, însă au existat indicii privind creșterea numărului de decese embrionare precoce la iepure, la nivele de expunere sistemică relativ scăzute comparativ cu expunerea umană. Nu s-a observat un efect similar la șobolan, chiar la nivele foarte mari de expunere sistemică.

Abacavirul a demonstrat toxicitate pe embrionul în dezvoltare și pe fetus la șobolan, dar nu și la iepure. Aceste rezultate au inclus greutate fetală scăzută, edem fetal și creștere a incidenței variațiilor/malformațiilor, deces precoce intrauterin și moarte fetală tardivă. Nu se pot trage concluzii privind potențialul teratogen al abacavirului pe baza acestor efecte toxice embrio-fetale.

Studiile de fertilitate la șobolan au evidențiat că dolutegravir, abacavir și lamivudină nu au efecte asupra fertilității masculine sau feminine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină
Povidonă (K29/32)
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic - parțial hidrolizat
Dioxid de titan
Macrogol
Talc
Oxid negru de fer
Oxid roșu de fer.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis. Nu îndepărtați desicantul.

Acest medicament nu necesită o temperatură specială de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane PEÎD (polietilenă de înaltă densitate) albe, închise cu capac din polipropilenă, securizat pentru copii, cu sigiliu cu linie de inducție cu o față de polipropilenă. Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate și un desicant.

Ambalaje colective cu 90 (3 ambalaje a câte 30) de comprimate filmate. Fiecare ambalaj de 30 de comprimate filmate conține un desicant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRI A AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 Septembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată în articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va efectua activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA FLACONULUI (NUMAI PENTRU AMBALAJ INDIVIDUAL)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/abacavir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir 50 mg (sub formă de sare de sodiu), abacavir 600 mg (sub formă de sulfat), lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Detășai Cardul de avertizare inclus, el conține informații importante pentru siguranță.

ATENȚIE

În cazul oricăror simptome care sugerează reacții de hipersensibilitate, adresați-vă IMEDIAT medicului dumneavoastră.

“Trageți de aici” (cu Cardul de avertizare inclus)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Păstrați flaconul bine închis. Nu îndepărtați desiccantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/940/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

triumeq

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA FLACONULUI (AMBALAJ COLECTIV – CU CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/abacavir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir 50 mg (sub formă de sare de sodiu), abacavir 600 mg (sub formă de sulfat), lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj colectiv: 90 (3 ambalaje a 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIE! În cazul oricăror simptome care sugerează reacții de hipersensibilitate, adresați-vă IMEDIAT medicului dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Păstrați flaconul bine închis. Nu îndepărtați desiccantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/940/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

triumeq

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – COMPONENTĂ A AMBALAJULUI COLECTIV)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/abacavir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: dolutegravir 50 mg (sub formă de sare de sodiu), abacavir 600 mg (sub formă de sulfat), lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Detășaji Cardul de avertizare inclus, el conține informații importante pentru siguranță.

ATENȚIE

În cazul oricăror simptome care sugerează reacții de hipersensibilitate, adresați-vă IMEDIAT medicului dumneavoastră.

“Trageți de aici” (cu Cardul de avertizare inclus)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Păstrați flaconul bine închis. Nu îndepărtați desiccantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/940/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

triumeq

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimate
dolutegravir/abacavir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir 50 mg (sub formă de sare de sodiu), abacavir 600 mg (sub formă de sulfat), lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Păstrați flaconul bine închis. Nu îndepărtați desiccantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

TRIUMEQ COMPRIMATE CARD DE AVERTIZARE PACIENT

FATA 1

IMPORTANT - CARD DE AVERTIZARE PACIENT
Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudină) comprimate
Purtați acest card la dumneavoastră tot timpul

Deoarece Triumeq conține abacavir, unii pacienți care utilizează Triumeq pot dezvolta o reacție de hipersensibilitate (reacție alergică gravă). Această reacție de hipersensibilitate **poate pune în pericol viața** dacă tratamentul cu Triumeq este continuat. **SPUNEȚI IMEDIAT MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ, care vă va sfătui dacă trebuie sau nu, să întrerupeți administrarea Triumeq dacă:**

1. aveți o erupție pe piele SAU

2. prezentați unul sau mai multe simptome din cel puțin DOUĂ din grupurile următoare

- febră
- scurtarea respirației, dureri în gât sau tuse
- greață sau vărsături sau diaree sau durere de stomac
- oboseală accentuată sau durere severă sau stare generală de rău.

Dacă ați întrerupt administrarea Triumeq datorită unei reacții de hipersensibilitate, **NU TREBUIE SĂ MAI UTILIZAȚI NICIODATĂ** Triumeq sau orice alt medicament care conține abacavir, deoarece în **câteva ore** puteți prezenta o scădere a tensiunii arteriale care vă poate pune viața în pericol sau poate duce la deces.

(vezi verso)

FATA 2

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă credeți că aveți o reacție de hipersensibilitate la Triumeq. Scrieți mai jos datele medicului dumneavoastră:

Medic:..... Tel:.....

Dacă medicul dumneavoastră nu este disponibil, trebuie să vă adresați de urgență altui serviciu medical (de exemplu, serviciului de urgență al celui mai apropiat spital).

Pentru informații generale despre Triumeq, contactați (a se insera aici numele companiei locale și numărul de telefon)

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimate filmate dolutegravir/abacavir/lamivudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce conține acest prospect

1. Ce este Triumeq și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Triumeq
3. Cum să utilizați Triumeq
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Triumeq
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Triumeq și pentru ce se utilizează

Triumeq este un medicament care conține trei substanțe active folosite pentru tratamentul infecției cu HIV: abacavir, lamivudină și dolutegravir. Abacavir și lamivudină aparțin unui grup de medicamente antiretrovirale numite *analogi nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei (INRT)*, iar dolutegravir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale numite *inhibitori de integrază (INI)*.

Triumeq este utilizat în **tratamentul infecției HIV (virusul imunodeficienței umane)** la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani cu greutate corporală de cel puțin 40 kg.

Înainte de a vi se prescrie Triumeq, medicul dumneavoastră va efectua o analiză pentru a determina dacă sunteți purtător al unui anumit tip de genă numită HLA-B*5701. Triumeq nu trebuie folosit de pacienții care sunt purtători cunoscuți ai genei HLA-B*5701. Pacienții care au această genă au un risc crescut de a dezvolta reacții de hipersensibilitate (alergice) severe dacă utilizează Triumeq (vezi 'reacții de hipersensibilitate' la pct. 4).

Triumeq nu vindecă infecția HIV; acesta reduce cantitatea de virus din organismul dumneavoastră și o menține la un nivel scăzut. De asemenea crește numărul de celule CD4 din sângele dumneavoastră. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe din sânge, care au un rol important deoarece ajută organismul să lupte împotriva infecției.

Nu toate persoanele răspund la tratamentul cu Triumeq în același mod. Medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Triumeq

Nu utilizați Triumeq

- Dacă sunteți **alergic (hipersensibil)** la dolutegravir, abacavir (sau orice alt medicament care conține abacavir) sau lamivudină, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

- dacă luați un alt medicament, numit **fampridină** (cunoscut, de asemenea, ca dalfampridină; utilizat în tratamentul sclerozei multiple).

Citiți cu atenție toate informațiile despre reacțiile de hipersensibilitate de la pct. 4.

→ Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că una dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

IMPORTANT — Reacții de hipersensibilitate

Triumeq conține abacavir și dolutegravir. Ambele ingrediente active pot cauza o reacție alergică gravă numită reacție de hipersensibilitate. Nu trebuie să luați din nou abacavir sau medicamente care conțin abacavir dacă aveți reacție de hipersensibilitate: vă poate pune în pericol viața.

Citiți cu atenție toate informațiile de la ‘Reacții de hipersensibilitate’ de la pct. 4.

Ambalajul Triumeq include un **Card de avertizare**, pentru a vă reaminti dumneavoastră și personalului medical de hipersensibilitate. **Detashați acest card și purtați-l în permanență cu dumneavoastră.**

Unii dintre pacienții care iau Triumeq sau alte tratamente asociate pentru infecția cu HIV sunt mai expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse grave decât alții. Trebuie să fiți avizați asupra riscurilor suplimentare:

- dacă aveți o afecțiune moderată sau severă la nivelul ficatului
- dacă ați avut vreodată **afecțiuni la nivelul ficatului**, incluzând hepatită B sau C (dacă aveți infecție cu virus hepatitic B, nu întrerupeți tratamentul cu Triumeq fără recomandarea medicului dumneavoastră, deoarece puteți avea o reactivare a hepatitei)
- dacă aveți o problemă renală

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră înainte să utilizați Triumeq.** În timpul tratamentului, poate fi necesară efectuarea unor teste suplimentare, incluzând analize ale sângelui. Vezi pct. 4 pentru informații suplimentare.

Reacții de hipersensibilitate la abacavir

Chiar și pacienții care nu au prezentă gena HLA-B*5701 pot dezvolta o **reacție de hipersensibilitate** (o reacție alergică gravă).

→ **Citiți cu atenție toate informațiile despre reacțiile de hipersensibilitate de la pct. 4 din acest prospect.**

Risc de infarct miocardic

Nu poate fi exclusă posibilitatea ca abacavirul să crească riscul producerii unui infarct miocardic.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți probleme cardiace, dacă fumați sau aveți alte boli care vă pot crește riscul de apariție a unei afecțiuni cardiace, cum ar fi tensiunea arterială mărită, sau dacă aveți diabet. Nu întrerupeți administrarea Triumeq decât la indicația medicului dumneavoastră.

Urmăriți cu atenție simptomele importante

La unii dintre pacienții tratați cu medicamente împotriva infecției cu HIV, pot să apară alte afecțiuni, care pot fi grave. Acestea includ:

- simptome ale infecțiilor sau inflamații
- dureri de articulații, rigiditate și probleme la nivelul oaselor

Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot să apară în timp ce luați Triumeq.

→ **Citiți informațiile despre „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate pentru HIV” de la pct. 4 al acestui prospect.**

Copii

Acest medicament nu se utilizează la copii cu vârsta mai mică de 12 ani. Administrarea Triumeq la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost încă studiată.

Alte medicamente și Triumeq

Informați-vă medicul dacă luați, ați luat recent sau e posibil să luați orice alte medicamente.

Nu luați Triumeq în combinație cu următorul medicament:

- fampridină (cunoscut, de asemenea, ca dalfampridină), utilizat în tratamentul **sclerozei multiple**.

Anumite medicamente pot afecta modul de funcționare al Triumeq sau pot face mai posibilă apariția reacțiilor adverse. De asemenea, Triumeq poate afecta modul de funcționare al altor medicamente.

Informați-vă medicul dacă luați oricare dintre medicamentele *din lista următoare*:

- metformină, pentru tratamentul **diabetului**
- medicamente numite **antiacide**, pentru tratamentul **indigestiei** și al **arsurilor la stomac**. **Nu luați un antiacid** în cursul celor 6 ore înainte de administrarea Triumeq sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. (*Vezi, de asemenea, pct. 3*)
- suplimente sau multivitamine cu calciu, fier sau magneziu. **Dacă luați Triumeq împreună cu alimente**, puteți lua suplimentele sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu în același timp cu Triumeq. **Dacă nu luați Triumeq împreună cu alimente, nu luați suplimente sau multivitamine cu calciu, fier sau magneziu** în cursul celor 6 ore înainte de administrarea Triumeq sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. (*Vezi, de asemenea, pct. 3*)
- emtricitabină, etravirină, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapină sau tipranavir/ritonavir, pentru tratamentul **infecției cu HIV**
- medicamente (de obicei lichide) care conțin **sorbitol și alți alcooli derivați din zahăr** (precum xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat
- alte medicamente care conțin lamivudină, folosite pentru tratamentul **infecției cu HIV** sau al **infecției cu virusul hepatitic B**
- cladribină, folosită pentru tratamentul **leucemiei cu celule păroase**
- rifampicină, pentru tratamentul tuberculozei (TB) sau al altor **infecții bacteriene**
- trimetoprim/sulfametoxazol, un antibiotic pentru tratamentul **infecțiilor bacteriene**
- fenitoină și fenobarbital, pentru tratamentul **epilepsiei**
- oxcarbamazepină și carbamazepină, pentru tratamentul **epilepsiei** și al **tulburărilor bipolare**
- **sunătoarea** (*Hypericum perforatum*), un remediu din plante pentru tratamentul **depresiei**
- **metadonă** utilizată ca **substituent pentru heroină**. Abacavirul crește viteza eliminării metadonei din organismul dumneavoastră. Dacă luați metadonă, veți fi monitorizat pentru observarea eventualelor simptome ale sindromului de întrerupere. Poate fi necesară modificarea dozei dumneavoastră de metadonă.
- riociguat, pentru tratarea **tensiunii arteriale mari în vasele de sânge** (arterele pulmonare) care transportă sânge de la inimă la plămâni. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de riociguat, deoarece abacavirul poate crește concentrația din sânge a riociguatului.

→ **Informați-vă medicul sau farmacistul** dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Medicul poate decide ajustarea dozei dumneavoastră sau necesitatea efectuării de controale suplimentare.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți ca ați putea fi gravidă sau dacă planificați să rămâneți gravidă:

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră** despre riscurile și beneficiile tratamentului cu Triumeq.

Administrarea de Triumeq în momentul concepției sau în primele șase săptămâni de sarcină poate mări riscul unui tip de defect din naștere, numit defect de tub neural, de exemplu spina bifida (malformație a măduvei spinării).

Dacă puteți rămâne gravidă în timp ce luați Triumeq:

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** și discutați dacă este necesar să utilizați o metodă de contracepție, cum sunt prezervativul sau anticoncepționalele.

Anunțați medicul imediat dacă rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul vă va reevalua tratamentul. Nu opriți administrarea Triumeq fără să vă adresați medicului dumneavoastră, deoarece acest lucru vă poate afecta pe dumneavoastră și pe copilul nenăscut.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Cantități mici din ingredientele Triumeq pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Triumeq vă poate produce o stare de amețală și poate avea alte reacții adverse care vă fac mai puțin vigilent.

→ **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje**, decât dacă sunteți sigur că vigilența dumneavoastră nu a fost afectată.

Informații importante privind conținutul comprimatelor Triumeq.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Triumeq

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- **Doza uzuală este de un comprimat o dată pe zi**

Înghițiți comprimatul cu puțin lichid. Triumeq poate fi luat cu sau fără alimente.

Utilizarea la copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg pot lua doza pentru adulți de un comprimat o dată pe zi.

Nu luați un antiacid cu 6 ore înainte de administrarea Triumeq sau la cel puțin 2 ore după administrarea lui. Alte medicamente care scad nivelul de acid, cum ar fi ranitidina și omeprazolul pot fi luate în același timp cu Triumeq.

→ Discutați cu medicul dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea medicamentelor antiacide împreună cu Triumeq.

Dacă luați Triumeq împreună cu alimente, puteți lua suplimente sau multivitamine cu calciu, fier sau magneziu în același timp cu Triumeq. **Dacă nu luați Triumeq împreună cu alimente**, nu luați suplimente sau multivitamine cu calciu, fier sau magneziu cu 6 ore înainte de administrarea Triumeq sau la cel puțin 2 ore după administrarea acestuia.

→ Discutați cu medicul dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea suplimentelor sau multivitaminelor cu calciu, fier sau magneziu împreună cu Triumeq.

Dacă luați mai mult Triumeq decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Triumeq, **adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări**. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul de Triumeq.

Dacă uitați să luați Triumeq

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dar, în cazul în care următoarea doză trebuie administrată în decurs de 4 ore, săriți doza uitată și luați următoarea doză, la ora obișnuită. Apoi, continuați tratamentul la fel ca înainte.

→ **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza uitată.

Dacă ați oprit administrarea de Triumeq

Dacă ați oprit administrarea de Triumeq indiferent de motiv - în special dacă dumneavoastră considerați că prezentați reacții adverse sau din cauză că aveți alte boli:

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe readministrarea. Medicul dumneavoastră va verifica dacă simptomele au fost asociate unei reacții de hipersensibilitate. Dacă medicul este de părere că acestea au fost asociate unei reacții de hipersensibilitate, **vi se va spune să nu mai luați niciodată Triumeq sau orice alt medicament care conține abacavir sau dolutegravir.** Este important să respectați această recomandare.

Dacă medicul vă recomandă reînceperea administrării de Triumeq, vi se poate cere să luați primele doze într-un loc unde aveți acces imediat la îngrijire medicală, dacă aveți nevoie.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Când sunteți tratat pentru HIV, poate fi greu de spus dacă un simptom este o reacție adversă a Triumeq sau a altor medicamente pe care le luați sau efectul infecției HIV propriu-zise. **Deci, este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Abacavir poate provoca o reacție de hipersensibilitate (o reacție alergică gravă), în special la persoanele care poartă un anumit tip de genă numită HLA-B*5701. Chiar și pacienții care nu au genă HLA-B*5701 pot dezvolta o **reacție de hipersensibilitate**, reacție descrisă în acest prospect în cadrul chenarului la „Reacții de hipersensibilitate”. **Este important să citiți și să înțelegeți informațiile despre această reacție gravă.**

Pe lângă reacțiile adverse enumerate mai jos pentru Triumeq, pot să apară și alte afecțiuni în timpul terapiei asociate din cadrul infecției cu HIV.

Este important să citiți informațiile de la această secțiune sub denumirea ‘Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate pentru HIV’.

Reacții de hipersensibilitate

Triumeq conține abacavir și dolutegravir. Ambele ingrediente active pot cauza reacții alergice grave numite reacții de hipersensibilitate.

Aceste reacții de hipersensibilitate au fost mai des întâlnite la persoane care iau medicamente care conțin abacavir.

Cine se confruntă cu aceste reacții?

Oricine ia Triumeq poate dezvolta o reacție de hipersensibilitate, care îi poate pune viața în pericol dacă nu întrerupe administrarea de Triumeq.

Există un risc mai mare de a dezvolta această reacție dacă aveți o genă numită HLA-B*5701 (dar puteți dezvolta această reacție și în absența acestei gene). Trebuie să fiți testat pentru prezența acestei gene înainte de a vă fi prescris Triumeq. Dacă știți că aveți această genă, spuneți medicului dumneavoastră.

Care sunt simptomele?

Cele mai frecvente simptome sunt:

• **febră** (temperatură mare) și **erupții pe piele.**

Alte simptome frecvente sunt:

• **greață** (senzație de rău), vărsături (stare de rău), diaree sau durere abdominală (la nivelul stomacului), oboseală severă.

Alte simptome includ:

• dureri la nivelul încheieturilor și mușchilor, umflare a gâtului, scurtare a respirației, durere în gât, tuse, dureri de cap ocazionale, inflamație a ochilor (conjunctivită), ulcere la nivelul gurii, tensiune arterială mică, furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor.

Când apar aceste reacții?

Reacțiile de hipersensibilitate pot debuta în orice moment în timpul tratamentului cu Triumeq, dar este mai probabil să apară în primele 6 săptămâni de tratament.

Adresați-vă medicului imediat:

- 1 **dacă aveți o erupție pe piele SAU**
- 2 **dacă prezentați simptome din cel puțin 2 din următoarele grupe:**
 - febră
 - scurtarea respirației, durere în gât sau tuse
 - greață sau vărsături, diaree sau dureri abdominale
 - oboseală severă sau dureri sau stare generală de rău.

Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să întrerupeți administrarea Triumeq.

Dacă ați întrerupt administrarea de Triumeq

Dacă ați întrerupt tratamentul cu Triumeq din cauza unei reacții de hipersensibilitate, **nu trebuie să mai luați NICIODATĂ Triumeq sau orice alt medicament care conține abacavir**. Dacă o faceți, în decurs de câteva ore, tensiunea arterială poate scădea periculos de mult, ceea ce poate conduce la deces. De asemenea, nu mai trebuie să luați niciodată medicamente care conțin dolutegravir.

Dacă ați oprit administrarea de Triumeq indiferent de motiv – în special dacă dumneavoastră considerați că prezentați reacții adverse sau din cauză că aveți alte boli:

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe readministrarea. Medicul dumneavoastră va verifica dacă simptomele au fost asociate unei reacții de hipersensibilitate. Dacă medicul este de părere că acestea au fost asociate unei reacții de hipersensibilitate, **vi se va spune să nu mai luați niciodată Triumeq sau orice alt medicament care conține abacavir**. De asemenea, este posibil să vi se spună să nu mai luați niciodată medicamente care conțin dolutegravir. Este important să respectați această recomandare.

Ocazional, reacțiile de hipersensibilitate s-au manifestat la persoane care au reînceput administrarea de medicamente care conțin abacavir, dar care au prezentat un singur simptom pe Cardul de Avertizare înainte de a opri administrarea.

Foarte rar, pacienții care au luat în trecut medicamente care conțin abacavir fără simptome de hipersensibilitate au dezvoltat o reacție de hipersensibilitate când au reînceput administrarea acestor medicamente.

Dacă medicul vă recomandă reînceperea administrării de Triumeq, vi se poate cere să luați primele doze într-un loc unde aveți acces imediat la îngrijire medicală, dacă aveți nevoie.

Dacă sunteți hipersensibil la Triumeq, returnați toate comprimatele neutilizate de Triumeq pentru a fi eliminate în siguranță. Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Ambalajul Triumeq include un **Card de avertizare**, pentru a vă reaminti dumneavoastră și personalului medical de hipersensibilitate. **Detășăți acest card și purtați-l în permanență cu dumneavoastră.**

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10 persoane:**

- Durere de cap
- Diaree
- Senzație de rău (*greață*)
- Tulburări ale somnului (*insomnie*)
- Lipsă de energie (*oboseală*).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10 persoane:**

- Reacție de hipersensibilitate (*vezi „Reacții de hipersensibilitate” de mai sus*)
- Pierderea poftelor de mâncare
- Erupecii pe piele
- Mâncărime (*prurit*)
- Stare de rău (*vărsături*)
- Dureri de stomac (*dureri în zona abdomenului*)
- Disconfort la nivelul stomacului (*disconfort abdominal*)
- creștere în greutate
- Indigestie
- Flatulență
- Amețeală
- Vise neobișnuite
- Coșmaruri
- Depresie (sentimente de tristețe profundă și inutilitate)
- Anxietate
- Oboseală
- Somnolență
- Febră (*temperatură ridicată*)
- Tuse
- Iritație sau secreție nazală
- Căderea părului
- Durere și disconfort muscular
- Dureri la nivelul articulațiilor
- Senzație de slăbiciune
- Stare generală de rău.

Reacții adverse frecvente care pot fi evidențiate prin analize de sânge:

- creștere a valorilor serice ale enzimelor ficatului.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 persoane:**

- inflamarea ficatului (*hepatită*)
- gânduri și comportamente legate de sinucidere (în special la pacienții cu probleme anterioare de depresie sau boli psihice)
- atac de panică.

Reacțiile adverse mai puțin frecvente care pot fi evidențiate prin analize de sânge sunt:

- un număr scăzut de celule din sânge implicate în coagularea sângelui (*trombocitopenie*)
- un număr mic de globule roșii în sânge (*anemie*) sau un număr mic de globule albe în sânge (*neutropenie*)
- creșterea nivelului de zahăr (glucoză) din sânge
- creșterea nivelului trigliceridelor (tip de grăsime) din sânge.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 persoane**:

- inflamația pancreasului (*pancreatită*)
- distrugerea țesutului muscular
 - insuficiență hepatică (semnele pot include îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină neobișnuit de închisă la culoare).
 - sinucidere (în special la pacienți care au mai avut depresie sau probleme de sănătate mintală)

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți orice alte probleme de sănătate mintală (de asemenea, vezi mai sus și alte probleme de sănătate mintală).

Reacții adverse rare care pot fi evidențiate prin analize de sânge sunt:

- creșterea a bilirubinei (un test al funcției ficatului) în sângele dumneavoastră
- creșterea concentrației unei enzime numită *amilază*.

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 10000 persoane**:

- amorțeală, furnicături la nivelul pielii (pișcături)
- senzație de slăbiciune la nivelul membrelor
- erupție pe piele, care poate forma vezicule și arată ca niște ținte mici (un punct întunecat, central, încercuit de o zonă deschisă la culoare, cu un cerc întunecat la margine) (*eritem polimorf*)
- erupție extinsă pe piele cu vezicule și descuamări ale pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (*sindrom Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care provoacă descuamarea pielii pe mai mult de 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*)
- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge).

Reacții adverse foarte rare care pot fi evidențiate prin analize de sânge sunt:

- incapacitatea măduvei osoase de a produce celule roșii noi (*aplazie eritrocitară pură*).

Dacă aveți reacții adverse

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră**. Aceasta include orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate pentru HIV

Medicamentele folosite în terapia combinată pentru HIV, cum este și Triumeq, pot determina apariția și altor reacții adverse pe durata tratamentului pentru HIV.

Simptome de infecție și inflamație

Persoanele cu infecție HIV avansată sau SIDA au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuse să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Aceste tipuri de infecții pot să fi fost “tăcute”, ascunse, și nedetectate de sistemul imunitar slăbit, înainte de începerea tratamentului. După inițierea tratamentului, sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva infecțiilor, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Simptomele includ de obicei **febră** împreună cu unele simptome dintre următoarele:

- durere de cap
- durere de stomac
- dificultate la respirație.

În cazuri rare sistemul imunitar devine mai puternic și poate ataca de asemenea țesutul sănătos (*afecțiuni autoimune*). Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la câteva luni după începerea tratamentului cu medicamente împotriva infecției cu HIV. Simptomele pot include:

- palpitații (bătăi rapide sau neregulate) sau tremur
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesivă)
- slăbiciune la nivelul mâinilor și picioarelor care se deplasează în sus, spre trunchi.

Dacă prezentați orice simptom de infecție și inflamație sau dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus:

→ **Informați-vă imediat medicul.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Dureri la nivelul articulațiilor, rigiditate și probleme cu oasele

Unii pacienți tratați cu terapie asociată pentru infecția cu HIV dezvoltă o afecțiune numită *osteonecroză*. În cadrul acestei boli, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către țesutul osos. Pacienții sunt mai expuși riscului de a avea această afecțiune:

- dacă au luat tratamentul combinat o perioadă lungă de timp
- dacă iau concomitent medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- dacă sunt consumatori de alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (în special, la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

→ **Informați-vă medicul.**

Greutatea corporală, efectele asupra lipidelor din sânge și asupra glicemiei

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare indicat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Triumeq

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă după EXP pe cutie și flacon.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis. Nu îndepărtați desicantul.

Acest medicament nu necesită o temperatură specială de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Triumeq

- Substanțele active sunt dolutegravir, abacavir și lamivudină. Fiecare comprimat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg, abacavir 600 mg (sulfat) și lamivudină 300 mg.

- Celelalte ingrediente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină, povidonă (K29/32), amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu, alcool polivinilic - parțial hidrolizat, dioxid de titan, macrogol/PEG, talc, oxid negru de fer și oxid roșu de fer.

Cum arată Triumeq și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Triumeq sunt mov, biconvexe, ovale, marcate cu „572 Tri” pe o parte.

Comprimatele filmate sunt furnizate în flacoane care conțin 30 de comprimate.

Flaconul conține un desicant pentru a reduce umiditatea. După deschiderea flaconului păstrați desicantul în flacon, nu îl îndepărtați.

Sunt disponibile, de asemenea, și ambalaje colective care conțin 90 de comprimate filmate (3 ambalaje a câte 30 de comprimate filmate).

Este posibil ca în țara dumneavoastră să nu fie comercializate toate mărimile de ambalaj.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.