

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di dolutegravir (come sodio), 600 mg di abacavir (come solfato) e 300 mg di lamivudina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rivestite con film, ovali, di colore viola, biconvesse, di circa 22 x 11 mm con inciso "572 Tri" su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Triumeq è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini con peso corporeo di almeno 25 kg e con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti abacavir, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza (vedere paragrafo 4.4). Abacavir non deve essere utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B\*5701.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere prescritta da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

*Adulti, adolescenti e bambini (peso corporeo di almeno 25 kg)*

La dose raccomandata di Triumeq negli adulti, adolescenti e bambini è di una compressa una volta al giorno.

Triumeq compresse rivestite con film non deve essere somministrato agli adulti, adolescenti e bambini con un peso corporeo inferiore ai 25 kg poiché è una compressa a dose fissa e tale dose non può essere ridotta. Triumeq compresse dispersibili deve essere somministrato ai bambini che pesano almeno 14 kg e meno di 25 kg.

Sono disponibili preparazioni separate di dolutegravir, abacavir o lamivudina nei casi in cui sia richiesta la sospensione o l'aggiustamento della dose di uno dei principi attivi. In questi casi il medico deve fare riferimento alle specifiche informazioni di questi medicinali.

È disponibile una dose specifica di dolutegravir (compresse rivestite con film o compresse dispersibili) nei casi in cui sia indicato un aggiustamento della dose a causa di interazioni farmacologiche (ad es., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni, etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### *Compresse dispersibili*

Triumeq è disponibile in compresse dispersibili per i pazienti con peso corporeo di almeno 14 kg e meno di 25 kg. La biodisponibilità di dolutegravir dalle compresse rivestite con film e dalle compresse dispersibili non è comparabile; pertanto, non devono essere utilizzate come sostitute le une delle altre (vedere paragrafo 5.2).

### *Dosi dimenticate*

Se il paziente dimentica una dose di Triumeq, deve prenderla appena possibile solo se mancano più di 4 ore all'assunzione della dose successiva prevista. Se l'assunzione della dose successiva è prevista entro le 4 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata ma semplicemente assumere la dose usuale al momento stabilito.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

I dati disponibili sull'impiego di dolutegravir, abacavir e lamivudina nei pazienti di 65 anni di età ed oltre sono limitati. Non vi sono prove che i pazienti anziani richiedano una dose differente rispetto ai pazienti adulti più giovani (vedere paragrafo 5.2). Si consiglia particolare cautela in tale gruppo di età a causa dei cambiamenti associati all'età stessa come la diminuzione della funzionalità renale e l'alterazione dei parametri ematologici.

#### *Compromissione renale*

Triumeq non è raccomandato per l'impiego nei pazienti con una clearance della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafo 5.2). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Tuttavia, l'esposizione a lamivudina è aumentata in maniera significativa nei pazienti con una clearance della creatinina < 50 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato. Non sono disponibili dati clinici nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, pertanto, l'impiego di Triumeq non è raccomandato a meno che non sia ritenuto necessario. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh score 5-6) è richiesto uno stretto controllo, incluso il monitoraggio dei livelli plasmatici di abacavir, se fattibile (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Triumeq non sono state ancora stabilite nei bambini con peso corporeo inferiore ai 14 kg.

I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla posologia.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Triumeq può essere preso con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con medicinali con ridotte finestre terapeutiche, che sono substrati del trasportatore di cationi organici (OCT) 2, incluso ma non limitato a fampridina (nota anche come dalfampridina; vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8)

Sia abacavir che dolutegravir sono associati a un rischio di reazioni di ipersensibilità (HSR) (vedere paragrafo 4.8) e condividono alcune caratteristiche comuni come febbre e/o eruzione cutanea con altri sintomi che indicano un coinvolgimento multi-organo. Clinicamente non è possibile determinare se una HSR con Triumeq sia causata da abacavir o da dolutegravir. Le reazioni di ipersensibilità sono state osservate più comunemente con abacavir; tra queste reazioni alcune erano pericolose per la vita e in rari casi avevano un esito fatale quando non gestite in maniera appropriata. Il rischio che si verifichi una HSR ad abacavir è maggiore nei pazienti con test positivo per la presenza dell'allele HLA-B\*5701. Tuttavia, HSR ad abacavir sono state riportate con una frequenza minore nei pazienti che non presentano questo allele.

Pertanto, deve sempre essere rispettato quanto segue:

- la presenza o meno dell'allele HLA-B\*5701 deve essere sempre confermata prima di iniziare la terapia;
- Triumeq non deve mai essere iniziato nei pazienti con positività per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 e nemmeno nei pazienti con negatività per l'allele HLA-B\*5701 che hanno avuto una sospetta HSR ad abacavir in un precedente regime terapeutico contenente abacavir;
- se si sospetta una HSR, **Triumeq deve essere interrotto immediatamente** anche in assenza di allele HLA-B\*5701. Un ritardo nella sospensione del trattamento con Triumeq dopo l'insorgenza di ipersensibilità provoca una reazione immediata e pericolosa per la vita. Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese le aminotransferasi epatiche e la bilirubina;
- dopo l'interruzione del trattamento con Triumeq per motivi di sospetta HSR, **Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir o dolutegravir non devono mai più essere ripresi**;
- la riassunzione di medicinali contenenti abacavir dopo una sospetta HSR ad abacavir può provocare un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. La ricomparsa dei sintomi è generalmente più grave della manifestazione iniziale e può includere ipotensione pericolosa per la vita e morte;
- per evitare la riassunzione di abacavir e dolutegravir, i pazienti che vanno incontro ad una sospetta HSR devono essere informati di smaltire le compresse rimanenti di Triumeq.

##### Descrizione clinica delle HSR

Reazioni di ipersensibilità sono state segnalate in meno dell'1% dei pazienti trattati con dolutegravir negli studi clinici, ed erano caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e, talvolta, disfunzioni d'organo incluse reazioni epatiche severe.

L'HSR ad abacavir è stata ben caratterizzata nel corso degli studi clinici e durante l'esposizione post marketing. I sintomi generalmente insorgevano entro le prime sei settimane (tempo mediano di insorgenza 11 giorni) dall'inizio del trattamento con abacavir, **anche se tali reazioni possono insorgere in qualsiasi momento durante il corso della terapia.**

In quasi tutte le HSR ad abacavir si verificheranno febbre e/o eruzione cutanea. Altri segni e sintomi che sono stati osservati nell'ambito della HSR ad abacavir sono descritti in dettaglio nel paragrafo 4.8 (Descrizione di reazioni avverse selezionate), inclusi sintomi respiratori e gastrointestinali. È importante sottolineare che tali sintomi **possono condurre ad una diagnosi errata di HSR come patologia respiratoria (polmonite, bronchite, faringite) o gastroenterite.** I sintomi correlati a questa HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e **possono essere pericolosi per la vita.** Questi sintomi generalmente si risolvono dopo la sospensione di abacavir.

Raramente pazienti che hanno interrotto abacavir per ragioni diverse dai sintomi dell'HSR sono andati incontro anche a reazioni pericolose per la vita entro qualche ora dalla ripresa della terapia con abacavir (vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate). La riassunzione di abacavir in tali pazienti deve avvenire in un ambiente dove sia disponibile un pronto intervento medico.

## Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono essere in parte correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi e il peso, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

## Malattia epatica

La tollerabilità e l'efficacia di Triumeq non sono state stabilite nei pazienti con significativi disturbi epatici pre-esistenti. Triumeq non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, tra cui l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora si evidenzino un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento.

## Pazienti con epatite cronica B o C

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia di associazione antiretrovirale sono considerati ad aumentato rischio di reazioni avverse epatiche severe e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C si deve fare riferimento alle relative informazioni dei singoli medicinali.

Triumeq contiene lamivudina che è attiva contro il virus dell'epatite B. Abacavir e dolutegravir sono privi di tale attività. Lamivudina in monoterapia non è generalmente considerata un trattamento adeguato per l'epatite B, poiché il rischio di sviluppare resistenza al virus dell'epatite B è elevato. Se Triumeq viene impiegato nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B è pertanto necessario in genere un altro antivirale. Si deve fare riferimento alle linee guida per il trattamento.

Se Triumeq viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei *marker* di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione di lamivudina può provocare una riacutizzazione dell'epatite.

## Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy* - CART) può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi pertinenti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento adeguato. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Un aumento dei valori dei parametri biochimici epatici coerenti con la sindrome da riattivazione immunitaria è stato osservato in alcuni pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C all'inizio della terapia con dolutegravir. Si raccomanda il monitoraggio dei parametri biochimici epatici nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C (vedere "Pazienti con epatite cronica B o C" precedentemente in questo paragrafo nonché il paragrafo 4.8).

### Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. È stata segnalata disfunzione mitocondriale nei neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; questa segnalazione riguardava prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati segnalati disturbi neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disturbi neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenti manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Tali risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

### Eventi cardiovascolari

Sebbene i dati disponibili da studi clinici e osservazionali con abacavir mostrino risultati contraddittori, diversi studi suggeriscono un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (in particolare infarto del miocardio) nei pazienti trattati con abacavir. Pertanto, quando si prescrive Triumeq, si devono intraprendere azioni per minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia).

Inoltre, quando si trattano pazienti ad alto rischio cardiovascolare, si devono prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative al regime contenente abacavir.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, bifosfonati, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

### Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere avvisati che Triumeq o qualsiasi altra terapia antiretrovirale non guarisce l'infezione da HIV e che essi possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

### Somministrazione nei soggetti con compromissione renale moderata

I pazienti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 mL/min trattati con Triumeq possono andare incontro ad un'esposizione a lamivudina (AUC) da 1,6 a 3,3 volte superiore rispetto ai pazienti con una clearance della creatinina  $\geq 50$  mL/min. Non ci sono dati di sicurezza provenienti da studi randomizzati, controllati che confrontano Triumeq con i singoli componenti nei pazienti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 mL/min che hanno ricevuto lamivudina ad una dose aggiustata. Negli studi registrativi originali di lamivudina in combinazione con zidovudina, esposizioni più elevate di lamivudina sono state associate a tassi più elevati di tossicità ematologiche (neutropenia e anemia), sebbene le interruzioni dovute a neutropenia o anemia si siano verificate ciascuna in  $< 1\%$  dei soggetti. Possono verificarsi altri eventi avversi correlati a lamivudina (come disturbi gastrointestinali ed epatici).

I pazienti con una clearance della creatinina persistente tra 30 e 49 mL/min che vengono trattati con Triumeq devono essere monitorati per gli eventi avversi correlati a lamivudina, in particolare le tossicità ematologiche. Se si manifestano neutropenia o anemia o un peggioramento delle stesse, si raccomanda un

aggiustamento della dose di lamivudina, secondo le informazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto di lamivudina, che non può essere ottenuto con Triumeq. Triumeq deve essere sospeso e devono essere usati i singoli componenti per ricostituire il regime di trattamento.

### Resistenza ai farmaci

L'uso di Triumeq non è raccomandato nei pazienti con resistenza agli inibitori dell'integrasi. Questo perché la dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno per i pazienti adulti con resistenza agli inibitori dell'integrasi e ci sono dati insufficienti per raccomandare una dose di dolutegravir negli adolescenti, nei bambini e nei neonati con resistenza agli inibitori dell'integrasi.

### Interazioni farmacologiche

La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno, se somministrato insieme a rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni, etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

Triumeq non deve essere co-somministrato con antiacidi contenenti cationi polivalenti. Si raccomanda l'assunzione di Triumeq 2 ore prima o 6 ore dopo questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Se assunto con il cibo, Triumeq e integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio, possono essere assunti contemporaneamente. Se Triumeq viene somministrato a digiuno, si raccomanda di assumere integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Triumeq (vedere paragrafo 4.5).

Dolutegravir aumenta le concentrazioni di metformina. Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la somministrazione concomitante di dolutegravir con metformina usata per mantenere il controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.5). Metformina è eliminata per via renale e pertanto è importante monitorare la funzionalità renale quando viene somministrata in concomitanza con dolutegravir. Questa associazione può aumentare il rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata (stadio 3a clearance della creatinina [CrCl] 45 – 59 mL/min) e si raccomanda un approccio prudente. Deve essere fortemente presa in considerazione una riduzione della dose di metformina.

L'associazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Triumeq non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente dolutegravir, abacavir, lamivudina o emtricitabina, tranne nei casi in cui, a causa di interazioni farmacologiche, è indicata una correzione della dose di dolutegravir (vedere paragrafo 4.5).

### Eccipienti

Triumeq contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Triumeq contiene dolutegravir, abacavir e lamivudina, pertanto ogni interazione che sia stata identificata con i singoli medicinali può verificarsi anche con Triumeq. Nessuna interazione farmacologica clinicamente significativa è attesa tra dolutegravir, abacavir e lamivudina.

### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di dolutegravir, abacavir e lamivudina

Dolutegravir è eliminato principalmente attraverso la via metabolica mediata dall'enzima uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT)1A1. Dolutegravir è anche un substrato di UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteina P (P-gp) e proteina di resistenza del cancro della mammella (*breast cancer resistance protein* - BCRP). La co-somministrazione di Triumeq e altri medicinali che inibiscono UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9,

CYP3A4 e/o P-gp può pertanto aumentare la concentrazione plasmatica di dolutegravir. I medicinali che inducono questi enzimi o trasportatori possono diminuire la concentrazione plasmatica di dolutegravir e ridurre l'effetto terapeutico di dolutegravir (vedere Tabella 1).

L'assorbimento di dolutegravir è ridotto da alcuni medicinali antiacidi (vedere Tabella 1).

Abacavir è metabolizzato da UGT (UGT2B7) e dall'alcool deidrogenasi; la co-somministrazione di induttori (ad esempio rifampicina, carbamazepina e fenitoina) o inibitori (ad esempio acido valproico) degli enzimi UGT o di composti eliminati attraverso l'alcol deidrogenasi può alterare l'esposizione ad abacavir.

Lamivudina viene eliminata per via renale. La secrezione renale attiva di lamivudina nell'urina avviene attraverso OCT2 e il trasportatore *multidrug and toxin extrusion transporter* (MATE1 e MATE2-K). È stato dimostrato che trimetoprim (un inibitore di questi trasportatori farmacologici) aumenta le concentrazioni plasmatiche di lamivudina; tuttavia, l'aumento risultante non è stato clinicamente significativo (vedere Tabella 1). Dolutegravir è un inibitore degli OCT2 e MATE1; tuttavia, le concentrazioni di lamivudina erano uguali con o senza co-somministrazione di dolutegravir sulla base di un'analisi di uno studio incrociato che indica che dolutegravir non ha alcun effetto sull'esposizione a lamivudina *in vivo*. Lamivudina è anche un substrato del trasportatore di assorbimento epatico OCT1. Poiché l'eliminazione epatica ha un ruolo minore nella *clearance* di lamivudina, è improbabile che le interazioni farmacologiche dovute all'inibizione di OCT1 abbiano un significato clinico.

Sebbene abacavir e lamivudina siano substrati delle BCRP e P-gp *in vitro*, data l'elevata biodisponibilità assoluta di abacavir e lamivudina (vedere paragrafo 5.2), è improbabile che gli inibitori di questi trasportatori di efflusso abbiano un impatto clinicamente rilevante sulle concentrazioni di abacavir o di lamivudina.

#### Effetto di dolutegravir, abacavir e lamivudina sulla farmacocinetica di altri medicinali

*In vivo*, dolutegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del CYP3A4. Sulla base dei dati *in vivo* e/o *in vitro* non si prevede che dolutegravir abbia effetti sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati di qualunque principale enzima o trasportatore come CYP3A4, CYP2C9 e P-gp (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.2).

*In vitro*, dolutegravir ha inibito i trasportatori renali OCT2 e MATE1. *In vivo*, è stata osservata nei pazienti una diminuzione del 10-14% della clearance della creatinina (la frazione secreta dipende dal trasporto di OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali per i quali l'escrezione è dipendente da OCT2 e/o MATE-1 [ad esempio, fampridina (nota anche come dalfampridina), metformina] (vedere Tabella 1).

*In vitro*, dolutegravir ha inibito i trasportatori dell'assorbimento renale degli anioni organici (OAT)1 e OAT3. Sulla base della mancanza di effetto sulla farmacocinetica *in vivo* del substrato di OAT tenofovir, è improbabile l'inibizione *in vivo* di OAT1. L'inibizione di OAT3 non è stata studiata *in vivo*. Dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali la cui escrezione è dipendente da OAT3.

*In vitro* abacavir ha dimostrato un potenziale di inibire il CYP1A1 e un potenziale limitato di inibire il metabolismo mediato dal CYP3A4. Abacavir è stato un inibitore di MATE1; le conseguenze cliniche non sono note.

*In vitro* lamivudina è stata un inibitore di OCT1 e OCT2; le conseguenze cliniche non sono note.

Nella Tabella 1 sono elencate le interazioni stabilite e potenziali con medicinali antiretrovirali e non antiretrovirali selezionati.

#### Tabella delle interazioni

Le interazioni tra dolutegravir, abacavir, lamivudina e medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 1 (aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la

curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “C<sub>max</sub>” concentrazione alla fine dell’intervallo di dose come “C<sub>τ</sub>”). La tabella non deve essere considerata esaustiva ma rappresentativa delle classi studiate.

Tabella 1: Interazioni farmacologiche

Medicinali per area terapeutica	Interazione: variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<b>Medicinali antiretrovirali</b>		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etravirina ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati diminuisce la concentrazione plasmatica di dolutegravir. La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno per i pazienti in trattamento con etravirina senza inibitori della proteasi potenziati. Poiché Triumeq è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con etravirina senza inibitore della proteasi potenziato, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Triumeq (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirina / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavirenz ↔ (controlli storici) (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con efavirenz. Poiché Triumeq è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con efavirenz, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Triumeq (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (non studiata, è attesa una riduzione nell'esposizione simile a quella osservata con efavirenz a causa dell'induzione)	La co-somministrazione con nevirapina può diminuire la concentrazione plasmatica di dolutegravir a causa dell'induzione enzimatica e non è stata studiata. L'effetto di nevirapina sull'esposizione a dolutegravir è probabilmente simile o inferiore a quello di efavirenz. La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con nevirapina. Poiché Triumeq è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con nevirapina, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Triumeq (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Triumeq è somministrato in associazione con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.
Emtricitabina, didanosina, stavudina, zidovudina.	Interazione non studiata	L'uso di Triumeq non è raccomandato in associazione a medicinali contenenti emtricitabina perché sia lamivudina (in Triumeq) sia emtricitabina sono analoghi della citidina (ossia vi è un rischio di interazione intracellulare) (vedere paragrafo 4.4).

<i>Inibitori della proteasi</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (controlli storici) (inibizione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con tipranavir/ritonavir. Poiché Triumeq è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con tipranavir/ritonavir, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Triumeq (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir diminuiscono le concentrazioni di dolutegravir, ma sulla base di dati limitati ciò non è risultato in una diminuzione dell'efficacia negli studi di fase III. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	AUC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

<b>Altri agenti antivirali</b>		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir non ha modificato la concentrazione plasmatica di dolutegravir in misura clinicamente rilevante. Dolutegravir non ha modificato la concentrazione plasmatica di daclatasvir. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Medicinali anti-infettivi</b>		
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Abacavir  Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg singola dose)	Interazione non studiata  Lamivudina: AUC ↑43% C <sub>max</sub> ↑7%  Trimetoprim: AUC ↔  Sulfametossazolo: AUC ↔  (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Triumeq a meno che il paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con rifampicina. Poiché Triumeq è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con rifampicina, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Triumeq (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Anticonvulsivanti</b>		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con carbamazepina. Poiché Triumeq è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con carbamazepina, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Triumeq (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).

Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoina/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (non studiata, diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina)	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con questi induttori metabolici. Poiché Triumeq è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con questi induttori metabolici, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Triumeq (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
<b>Antistaminici (antagonisti dei recettori H2 dell'istamina)</b>		
Ranitidina	Interazione non studiata  Improbabile interazione clinicamente significativa	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina	Interazione non studiata  Improbabile interazione clinicamente significativa	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Citotossici</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata  <i>In vitro</i> lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	L'uso concomitante di Triumeq con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
<b>Opioidi</b>		
Metadone/Abacavir (da 40 a 90 mg una volta al giorno per 14 giorni/600 mg singola dose, poi 600 mg due volte al giorno per 14 giorni)	Abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadone: CL/F ↑22%	L'aggiustamento della dose di metadone può non essere necessario nella maggior parte dei pazienti; talvolta può essere richiesta una modifica graduale della dose di metadone.
<b>Retinoidi</b>		
Composti retinoidi (ad esempio Isotretinoina)	Interazione non studiata.  Possibile interazione considerata la stessa via di eliminazione attraverso l'alcol deidrogenasi (componente abacavir).	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.

<b>Varie</b>		
<i>Alcol</i>		
Etanolo/Dolutegravir Etanolo/Lamivudina	Interazione non studiata (inibizione dell'alcol deidrogenasi)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Etanolo/Abacavir (0,7 g/kg singola dose/600 mg singola dose)	Abacavir: AUC ↑ 41% Etanolo: AUC ↔	
<i>Sorbitolo</i>		
Sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Singola dose di lamivudina 300 mg soluzione orale  Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Quando possibile, evitare la co- somministrazione cronica di Triumeq con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1 qualora la co- somministrazione cronica non possa essere evitata.
<i>Bloccanti del canale del potassio</i>		
Fampridina (nota anche come dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina ↑	La co-somministrazione di dolutegravir può potenzialmente provocare crisi epilettiche a causa dell'aumento della concentrazione plasmatica di fampridina mediante l'inibizione del trasportatore OCT2; la co-somministrazione non è stata studiata. La co-somministrazione di fampridina con Triumeq è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiacidi ed integratori</i>		
Antiacidi contenenti magnesio/alluminio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Antiacidi contenenti magnesio/alluminio devono essere somministrati ben separati nel tempo dall'assunzione di Triumeq (minimo 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Triumeq).

Integratori di calcio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se assunti con il cibo, Triumeq e integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio possono essere assunti contemporaneamente.</li> <li>– Se Triumeq è assunto a digiuno, tali integratori devono essere assunti minimo 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Triumeq.</li> </ul>
Integratori di ferro/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Le riduzioni dell'esposizione a dolutegravir riportate sono state osservate con l'assunzione di dolutegravir e questi integratori in condizioni di digiuno. A stomaco pieno, i cambiamenti dell'esposizione, dopo l'assunzione con integratori di calcio o di ferro, erano modificati dalla presenza del cibo, dando così luogo ad un'esposizione simile a quella ottenuta con dolutegravir somministrato a digiuno.
Multivitaminici (contenenti calcio, ferro e magnesio) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Corticosteroidi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Antidiabetici</i>		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg una volta al giorno: metformina AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg due volte al giorno: metformina AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la somministrazione concomitante di dolutegravir con metformina per mantenere il controllo della glicemia. Nei pazienti con compromissione renale moderata si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando co-somministrata con dolutegravir a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata dovuta all'aumentata concentrazione di metformina (vedere paragrafo 4.4).

<i>Prodotti erboristici</i>		
Erba di S. Giovanni/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (non studiata, diminuzione attesa dovuta all'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina)	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con l'erba di S. Giovanni. Poiché Triumeq è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con l'erba di S. Giovanni, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Triumeq (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Norelgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Effetto di dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Effetto di dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir non ha alcun effetto farmacodinamico sull'ormone luteinizzante (LH), sull'ormone follicolo stimolante (FSH) e sul progesterone. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali quando co-somministrati con Triumeq.
<i>Antipertensivi</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , abacavir inibisce il CYP1A1. La somministrazione concomitante di una singola dose di riociguat (0,5 mg) a pazienti con infezione da HIV che ricevono Triumeq ha portato ad una AUC <sub>(0-∞)</sub> di riociguat approssimativamente tre volte superiore rispetto alla AUC <sub>(0-∞)</sub> storica di riociguat riportata nei soggetti sani.	Potrebbe essere necessario ridurre la dose di riociguat, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di riociguat per le raccomandazioni sul dosaggio

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere consigliate sul potenziale rischio di difetti del tubo neurale con dolutegravir (un componente di Triumeq, vedere di seguito), tenendo anche in considerazione misure contraccettive efficaci.

Se una donna pianifica una gravidanza, i benefici e i rischi di continuare il trattamento con Triumeq devono essere discussi con la paziente.

## Gravidanza

L'esperienza nell'uomo proveniente da uno studio di sorveglianza sugli esiti alla nascita condotto in Botswana mostra un lieve aumento dei difetti del tubo neurale; 7 casi su 3.591 parti (0,19 %; 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) in madri trattate con regimi contenenti dolutegravir al momento del concepimento rispetto a 21 casi su 19.361 parti (0,11 %; 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) in donne esposte a regimi non contenenti dolutegravir al momento del concepimento.

L'incidenza dei difetti del tubo neurale nella popolazione generale varia da 0,5-1 caso ogni 1000 nati vivi (0,05-0,1 %). La maggior parte dei difetti del tubo neurale si verificano entro le prime 4 settimane di sviluppo embrionale dopo il concepimento (circa 6 settimane dopo l'ultimo ciclo mestruale). Se viene confermata una gravidanza nel primo trimestre mentre si assume Triumeq, si deve discutere con la paziente circa i benefici e i rischi di continuare con Triumeq o di passare ad un altro regime antiretrovirale tenendo conto dell'età gestazionale e del periodo di tempo critico dello sviluppo di difetti del tubo neurale.

I dati analizzati dal Registro delle Gravidanze degli Antiretrovirali (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) non indicano un aumento del rischio di gravi difetti alla nascita in oltre 600 donne esposte a dolutegravir durante la gravidanza, ma sono al momento insufficienti per determinare quale sia il rischio di difetti del tubo neurale.

In studi di tossicità riproduttiva sugli animali con dolutegravir, non sono stati identificati esiti avversi nello sviluppo, compresi i difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3).

Più di 1000 esiti da esposizione a dolutegravir durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza non mostrano alcuna evidenza di aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale. Triumeq può essere usato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza quando il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Dolutegravir attraversa la placenta negli esseri umani. Nelle donne in gravidanza affette da HIV, la concentrazione media di dolutegravir nel cordone ombelicale del feto è stata circa 1,3 volte superiore rispetto alla concentrazione plasmatica periferica materna.

Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di dolutegravir nei neonati.

Per quanto riguarda lamivudina, una grande quantità di dati (più di 5200 esiti dal primo trimestre di gravidanza) indica che non vi è alcuna tossicità in termini di malformazioni. Una quantità moderata di dati (più di 1200 esiti dal primo trimestre di gravidanza) indica che non vi è alcuna tossicità in termini di malformazioni con l'uso di abacavir.

Abacavir e lamivudina possono inibire la replicazione del DNA cellulare e abacavir ha dimostrato di essere cancerogeno in modelli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta.

### *Disfunzione mitocondriale*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* hanno dimostrato di causare danno mitocondriale di grado variabile. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

## Allattamento

Dolutegravir viene escreto nel latte materno in piccole quantità (è stato dimostrato un rapporto medio tra dolutegravir latte materno/plasma materno di 0,033). Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di dolutegravir nei neonati/bambini piccoli.

Abacavir e i suoi metaboliti sono escreti nel latte delle femmine di ratto che allattano. Abacavir è anche escreto nel latte materno umano.

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4 % delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di abacavir e lamivudina quando somministrati a bambini di età inferiore a tre mesi.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

#### Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di dolutegravir, abacavir o lamivudina sulla fertilità umana femminile o maschile. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto di dolutegravir, abacavir o lamivudina sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Triumeq ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri durante il trattamento con dolutegravir. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Triumeq devono essere tenuti in considerazione se si considera la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente correlate a dolutegravir e abacavir/lamivudina sono state nausea (12%), insonnia (7%), capogiri (6%) e cefalea (6%).

Molte delle reazioni avverse riportate nella tabella di seguito si verificano comunemente (nausea, vomito, diarrea, febbre, letargia, eruzione cutanea) nei pazienti con ipersensibilità ad abacavir. Pertanto, i pazienti con uno qualsiasi di questi sintomi devono essere attentamente controllati per verificare la presenza di tale ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Molto raramente sono stati segnalati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens - Johnson o necrolisi epidermica tossica senza poter escludere un'ipersensibilità ad abacavir. In tali casi i medicinali contenenti abacavir devono essere definitivamente sospesi.

La reazione avversa più severa correlata al trattamento con dolutegravir e abacavir/lamivudina, osservata in singoli pazienti, è stata una reazione di ipersensibilità che comprendeva eruzione cutanea ed effetti epatici severi (vedere paragrafo 4.4 e Descrizione di reazioni avverse selezionate in questo paragrafo).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse con i componenti di Triumeq dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing sono elencate nella Tabella 2 in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse associate all'associazione di dolutegravir + abacavir/lamivudina in un'analisi di dati aggregati da: studi clinici dalla Fase IIb alla Fase IIIb o dall'esperienza post marketing; reazioni avverse al trattamento con dolutegravir, abacavir e lamivudina dagli studi clinici e dall'esperienza post marketing, quando usati con altri antiretrovirali.

<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Non comune:	neutropenia <sup>1</sup> , anemia <sup>1</sup> , trombocitopenia <sup>1</sup>
Molto raro:	aplasia specifica della serie rossa <sup>1</sup>
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comune:	ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
Non comune:	sindrome da riattivazione immunitaria (vedere paragrafo 4.4)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Comune:	anoressia <sup>1</sup>
Non comune:	ipertrigliceridemia, iperglicemia
Molto raro:	acidosi lattica <sup>1</sup>
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Molto comune:	insonnia
Comune:	sogni anormali, depressione, ansia <sup>1</sup> , incubi, disturbi del sonno
Non comune:	idea suicida o tentato suicidio (in particolare nei pazienti con storia clinica pre-esistente di depressione o malattie psichiatriche), attacco di panico
Raro:	suicidio compiuto (in particolare nei pazienti con una storia clinica pre-esistente di depressione o di malattia psichiatrica)
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiri, sonnolenza, letargia <sup>1</sup>
Molto raro:	neuropatia periferica <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Comune:	tosse <sup>1</sup> , sintomatologia nasale <sup>1</sup>
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	nausea, diarrea
Comune:	vomito, flatulenza, dolore addominale, dolore addominale superiore, distensione addominale, disturbi addominali, malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia
Raro:	pancreatite <sup>1</sup>
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune	aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e/o dell'aspartato aminotransferasi (AST)
Non comune:	epatite
Raro:	insufficienza epatica acuta <sup>1</sup> , bilirubina aumentata <sup>2</sup>

<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	eruzione cutanea, prurito, alopecia <sup>1</sup>
Molto raro:	eritema multiforme <sup>1</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necrolisi epidermica tossica <sup>1</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	artralgia <sup>1</sup> , disturbi muscolari <sup>1</sup> (inclusa mialgia <sup>1</sup> )
Raro:	rabdomiolisi <sup>1</sup>
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	stanchezza
Comune:	astenia, febbre <sup>1</sup> , malessere <sup>1</sup>
<i>Esami diagnostici:</i>	
Comune:	aumenti della CPK, aumento del peso
Raro:	aumenti dell'amilasi <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Questa reazione avversa è stata identificata dagli studi clinici o dall'esperienza post-marketing per dolutegravir, abacavir o lamivudina quando usati con altri antiretrovirali o dall'esperienza post-marketing con Triumeq. <sup>2</sup> In associazione con aumenti delle transaminasi.	

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Reazioni di ipersensibilità*

Sia abacavir che dolutegravir sono associati a un rischio di reazioni di ipersensibilità (HSR) che sono state osservate più comunemente con abacavir. La reazione di ipersensibilità osservata con ciascuno di questi medicinali (descritta di seguito) ha in comune alcune caratteristiche come febbre e/o eruzione cutanea con altri sintomi che indicano un coinvolgimento multi-organo. Il tempo di insorgenza è stato tipicamente di 10-14 giorni per le reazioni associate sia ad abacavir e dolutegravir, sebbene le reazioni ad abacavir possano verificarsi in ogni momento durante la terapia. Il trattamento con Triumeq deve essere interrotto immediatamente se una HSR non può essere esclusa in base a una valutazione clinica e la terapia con Triumeq o altri medicinali contenenti abacavir o dolutegravir non deve mai più essere ripresa. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per ulteriori dettagli sulla gestione del paziente in caso di una sospetta HSR a Triumeq.

#### *Ipersensibilità a dolutegravir*

I sintomi includevano eruzione cutanea, sintomi sistemici e, talvolta, disfunzioni d'organo incluse gravi reazioni epatiche.

#### *Ipersensibilità ad abacavir*

I segni e i sintomi di questa HSR sono elencati di seguito. Questi sono stati identificati dagli studi clinici o dalla farmacovigilanza post-marketing. Quelli riportati in almeno il 10% dei pazienti con reazione di ipersensibilità sono evidenziati in grassetto.

Quasi tutti i pazienti che sviluppano reazioni di ipersensibilità avranno febbre e/o eruzione cutanea (generalmente maculopapulare o orticarioide) come parte della sindrome, tuttavia, alcune reazioni si sono manifestate senza eruzione cutanea o febbre. Altri sintomi principali includono sintomi gastrointestinali, respiratori o sistemici come stato di letargia e malessere.

<i>Cute</i>	<b>Eruzione cutanea</b> (generalmente maculopapulare o orticarioide)
<i>Tratto gastrointestinale</i>	<b>Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale</b> , ulcerazioni della bocca
<i>Tratto respiratorio</i>	<b>Dispnea, tosse</b> , mal di gola, sindrome da distress respiratorio nell'adulto, insufficienza respiratoria
<i>Varie</i>	<b>Febbre, letargia, malessere</b> , edema, linfadenopatia, ipotensione, congiuntivite, anafilassi
<i>Neurologia/psichiatria</i>	<b>Cefalea</b> , parestesia
<i>Ematologia</i>	Linfopenia
<i>Fegato/pancreas</i>	<b>Alterazione dei test di funzionalità epatica</b> , epatite, insufficienza epatica
<i>Apparato muscoloscheletrico</i>	<b>Mialgia</b> , raramente miolisi, artralgia, creatina fosfochinasi elevata
<i>Urologia</i>	Creatinina elevata, insufficienza renale

I sintomi correlati a questa HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e possono essere pericolosi per la vita e in rari casi sono stati ad esito fatale.

La riassunzione di abacavir dopo una HSR ad abacavir provoca un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. Tale ripresentazione dell'HSR è generalmente più grave della forma verificatasi all'inizio e può comprendere ipotensione pericolosa per la vita e morte. Reazioni simili si sono verificate raramente dopo la riassunzione di abacavir nei pazienti che avevano manifestato solo uno dei sintomi principali dell'ipersensibilità (vedere sopra) prima di interrompere abacavir; in rarissimi casi, sono state riferite reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano ripreso la terapia e che non avevano manifestato in precedenza sintomi di HSR (ossia, pazienti precedentemente considerati tolleranti ad abacavir).

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

#### *Osteonecrosi*

Casi di osteonecrosi sono stati segnalati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi non è conosciuta (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sindrome da riattivazione immunitaria*

Nei pazienti con infezioni da HIV con grave immunodeficienza quando viene istituita la CART, può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Variazioni nei parametri biochimici di laboratorio

Si sono verificati aumenti della creatinina sierica entro la prima settimana di trattamento con dolutegravir che sono poi rimasti stabili per 96 settimane. Nello studio SINGLE si è osservato un cambiamento medio rispetto al basale di 12,6  $\mu\text{mol/L}$  dopo 96 settimane di trattamento. Tali cambiamenti non sono considerati rilevanti dal punto di vista clinico dal momento che non riflettono una modifica nella velocità di filtrazione glomerulare.

Sono stati anche segnalati aumenti asintomatici della creatin-fosfochinasi (CPK) con la terapia con

dolutegravir soprattutto in associazione all'esercizio fisico.

### Co-infezione con il virus dell'epatite B o C

Negli studi di fase III di dolutegravir è stato permesso l'arruolamento dei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C a condizione che i valori dei parametri biochimici epatici al basale non eccedessero di 5 volte il limite superiore della norma (ULN). Complessivamente, il profilo di sicurezza nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C è risultato simile a quello osservato nei pazienti senza infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C, sebbene le frequenze delle anomalie delle ALT e AST fossero maggiori nel sottogruppo con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C per tutti i gruppi di trattamento.

### Popolazione pediatrica

Non vi sono dati provenienti da studi clinici sugli effetti di Triumeq nella popolazione pediatrica. I singoli componenti sono stati studiati nei neonati, nei bambini e negli adolescenti.

Sulla base dei dati disponibili con dolutegravir usato in associazione con gli altri medicinali antiretrovirali per trattare i neonati, i bambini e gli adolescenti, non sono stati identificati ulteriori problemi di sicurezza oltre a quelli osservati nella popolazione adulta.

Le singole preparazioni di abacavir e lamivudina sono state studiate separatamente e come *backbone* di due nucleosidici in associazione alla terapia antiretrovirale per il trattamento di pazienti pediatriche con infezione da HIV *naïve* alla ART e già trattati con ART (i dati disponibili sull'uso di abacavir e lamivudina nei bambini di età inferiore a tre mesi sono limitati). Non sono stati osservati ulteriori tipi di reazioni avverse oltre a quelle caratterizzate nella popolazione adulta.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati identificati sintomi o segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con dolutegravir abacavir o lamivudina, se si escludono quelli indicati come reazioni avverse.

Ove disponibile, si deve seguire un trattamento come clinicamente indicato o come raccomandato dai centri nazionali anti-veleno. Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di Triumeq. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto ad un trattamento di supporto con monitoraggio appropriato, se necessario. Poiché lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio può essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata. Non è noto se abacavir possa essere eliminato dalla dialisi peritoneale o dalla emodialisi. Poiché dolutegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga eliminato significativamente dalla dialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR13.

## Meccanismo d'azione

Dolutegravir inibisce l'integrasi dell'HIV attraverso il legame con il sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di *strand transfer* dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale che è essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

Abacavir e lamivudina sono potenti inibitori selettivi dell'HIV-1 e HIV-2. Sia abacavir che lamivudina sono metabolizzati in maniera sequenziale da chinasi intracellulari nelle rispettive forme attive 5'-trifosfato (TP), che sono i metaboliti attivi con un'ampia emivita intracellulare che supporta il dosaggio di una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Lamivudina-TP (un analogo della citidina) e carbovir-TP (la forma trifosfata attiva di abacavir, un analogo della guanosina) sono substrati e inibitori competitivi della trascrittasi inversa dell'HIV (TI). Tuttavia, la loro principale azione antivirale consiste nell'incorporazione della forma monofosfato nella catena di DNA virale, portando all'interruzione della catena stessa. Abacavir e lamivudina trifosfato mostrano un'affinità significativamente minore per la DNA polimerasi delle cellule ospiti.

## Effetti farmacodinamici

### *Attività antivirale in vitro*

Dolutegravir, abacavir e lamivudina hanno mostrato di inibire la replicazione dei ceppi di laboratorio e degli isolati clinici del virus HIV in un numero di tipi cellulari, comprese le linee di cellule T trasformate, linee cellulari derivanti da monociti/macrofagi e colture primarie di cellule mononucleate attivate del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells* - PBMC) e monociti/macrofagi. La concentrazione di principio attivo necessaria per avere effetto sulla replicazione virale del 50 % ( $IC_{50}$  - *half maximal inhibitory concentration* - concentrazione inibente il 50 %) variava a seconda del tipo di virus e della cellula ospite.

L' $IC_{50}$  per dolutegravir misurata nei vari ceppi di laboratorio utilizzando PBMC è stata 0,5 nM, mentre, quando venivano impiegate cellule MT-4 variava da 0,7 a 2 nM. Si sono osservati simili valori di  $IC_{50}$  per gli isolati clinici senza alcuna grande differenza tra i sottotipi; nel gruppo di 24 isolati dell'HIV-1 dei *clades* A, B, C, D, E, F, G e il gruppo O il valore medio di  $IC_{50}$  è stato di 0,2 nM (intervallo 0,02-2,14). Il valore medio di  $IC_{50}$  per 3 isolati dell'HIV-2 è stato di 0,18 nM (intervallo 0,09-0,61).

L' $IC_{50}$  media di abacavir contro ceppi di laboratorio di HIV-1IIIIB e HIV-1HXB2 variava da 1,4 a 5,8  $\mu$ M. La mediana o la media dei valori di  $IC_{50}$  per lamivudina contro ceppi di laboratorio di HIV-1 variava da 0,007 a 2,3  $\mu$ M. L' $IC_{50}$  media contro ceppi di laboratorio di HIV-2 (LAV2 ed EHO) variava da 1,57 a 7,5  $\mu$ M per abacavir e da 0,16 a 0,51  $\mu$ M per lamivudina.

I valori di  $IC_{50}$  di abacavir contro i sottotipi (A-G) del gruppo M dell'HIV-1 variavano da 0,002 a 1,179  $\mu$ M, contro il gruppo O da 0,022 a 1,21  $\mu$ M, e contro gli isolati dell'HIV-2, da 0,024 a 0,49  $\mu$ M. Per lamivudina, i valori di  $IC_{50}$  contro i sottotipi (A-G) dell'HIV-1 variavano da 0,001 a 0,170  $\mu$ M, contro il gruppo O, da 0,030 a 0,160  $\mu$ M e contro gli isolati dell'HIV-2 da 0,002 a 0,120  $\mu$ M nelle cellule mononucleate del sangue periferico.

Gli isolati HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; e il sottotipo C o CRF\_AC, n=13) provenienti da 37 pazienti non trattati in Africa e Asia erano sensibili ad abacavir (modifiche di  $IC_{50}$  <2,5 volte), e lamivudina (modifiche di  $IC_{50}$  <3,0 volte), ad eccezione di due isolati CRF02\_AG con cambiamenti di 2,9 e 3,4 volte per abacavir. Isolati del gruppo O provenienti da pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale testati per l'attività di lamivudina erano altamente sensibili.

L'associazione di abacavir e lamivudina ha dimostrato attività antivirale nelle colture cellulari contro gli isolati del sottotipo non B e gli isolati HIV-2 con attività antivirale equivalente agli isolati del sottotipo B.

### *Attività antivirale in associazione con altri antivirali*

Non è stato osservato alcun effetto antagonista con dolutegravir e altri antiretrovirali testati *in vitro* (stavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir e raltegravir). Inoltre, ribavirina non ha avuto alcun effetto evidente sull'attività di dolutegravir.

L'attività antivirale di abacavir nelle colture cellulari non è antagonizzata in caso di associazione agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, all'inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) nevirapina, o all'inibitore della proteasi (PI) amprenavir.

Nessun effetto antagonista è stato osservato *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, e zidovudina).

#### *Effetti sul siero umano*

Nel siero umano al 100 %, la media dello spostamento per l'attività di dolutegravir è stata di 75 volte, con una conseguente IC<sub>90</sub> proteica aggiustata di 0,064 ug/mL. Gli studi *in vitro* di legame con le proteine plasmatiche indicano che abacavir ha un legame di grado basso-moderato (circa 49 %) con le proteine plasmatiche umane a concentrazioni terapeutiche. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (meno del 36 %).

#### Resistenza

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

Il passaggio seriale è usato per studiare l'evoluzione della resistenza *in vitro*. Utilizzando il ceppo di laboratorio HIVIII, durante il passaggio per oltre 112 giorni, le mutazioni selezionate sono comparse lentamente con sostituzioni nella posizione S153Y ed F. Negli studi clinici queste mutazioni non sono state selezionate nei pazienti trattati con dolutegravir. Utilizzando il ceppo NL432, sono state selezionate le mutazioni E92Q (*Fold Change* FC 3) e G193E (FC 3). Queste mutazioni sono state selezionate nei pazienti con resistenza preesistente a raltegravir e che venivano trattati successivamente con dolutegravir (riportata come mutazione secondaria per dolutegravir).

In ulteriori esperimenti di selezione con isolati clinici del sub tipo B, è stata osservata, in tutti i cinque isolati, la mutazione R263K (dopo 20 settimane e oltre). Negli isolati del sottotipo C (n=2) e A/G (n=2) è stata selezionata, in un isolato, la sostituzione dell'integrasi R263K e, in due isolati, la G118R. Nel programma clinico, la mutazione R263K è stata rilevata in due singoli pazienti già trattati con ART, *naïve* agli inibitori dell'integrasi con sottotipi B e C, ma senza effetti sulla sensibilità *in vitro* a dolutegravir. Nei mutanti sito specifici, la G118R riduce la sensibilità a dolutegravir (FC 10), ma non è stata rilevata nei pazienti trattati con dolutegravir nel programma di fase III.

Le mutazioni primarie per raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q e T66I) non hanno effetto sulla sensibilità *in vitro* di dolutegravir come singole mutazioni. Quando le mutazioni riportate come mutazioni secondarie associate all'inibitore dell'integrasi (per raltegravir/elvitegravir) si aggiungono a queste mutazioni primarie (con esclusione di Q148) in esperimenti con mutanti sito specifici, la sensibilità di dolutegravir rimane a livello o vicino al *wild type*. Nel caso di virus con mutazione Q148, l'aumento di FC di dolutegravir è visto come un aumento del numero delle mutazioni secondarie. L'effetto delle mutazioni basate sulla Q148 (H/R/K) è stato anche coerente con gli esperimenti di passaggio *in vitro* con mutanti sito specifici. Nel passaggio seriale con mutanti sito specifici basati sul ceppo NL432 che presentano N155H o E92Q, non è stata osservata alcuna ulteriore selezione di resistenza (FC immodificato, circa 1). Diversamente, partendo da mutanti che presentano la mutazione Q148H (FC 1), si accumulavano una varietà di mutazioni secondarie associate a raltegravir con conseguente aumento di FC a valori > di 10.

Un valore di *cut-off* fenotipico clinicamente rilevante (FC vs virus *wild type*) non è stato determinato; il miglior fattore predittivo di *outcome* è stata la resistenza genotipica.

Sono stati analizzati per la sensibilità a dolutegravir 705 isolati resistenti a raltegravir provenienti da pazienti trattati con raltegravir. Con dolutegravir si osserva un valore di FC < 10 verso il 94 % dei 705 isolati clinici.

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

Negli studi di Fase IIb e di Fase III, nei pazienti non precedentemente trattati che assumevano dolutegravir + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), non si è osservato alcuno sviluppo di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI (n=876, follow-up di 48-96 settimane).

Nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici ma *naïve* alla classe dell'integrasi (studio SAILING), sono state osservate sostituzioni dell'inibitore dell'integrasi in 4/354 pazienti (*follow-up* 48 settimane) trattati con dolutegravir, che veniva somministrato in associazione a una terapia di base scelta dallo sperimentatore. Di questi quattro, due soggetti avevano avuto un'unica sostituzione dell'integrasi R263K, con un valore massimo di FC di 1,93, un soggetto aveva avuto una sostituzione polimorfa dell'integrasi V151V/I, con un valore massimo di FC 0,92 e un soggetto aveva avuto mutazioni dell'integrasi pre-esistenti e si è ipotizzato che sia stato trattato in precedenza con un inibitore dell'integrasi o che sia stato infettato per trasmissione con virus resistenti all'integrasi. La mutazione R263K è stata selezionata anche *in vitro* (vedere sopra).

### *Resistenza in vitro e in vivo: (abacavir e lamivudina)*

Isolati dell'HIV-1 resistenti ad abacavir sono stati selezionati *in vitro* e *in vivo* e sono associati a specifici cambiamenti genotipici nella regione del codone della trascrittasi inversa (TI) (codoni M184V, K65R, L74V e Y115F). Durante la selezione di abacavir *in vitro*, la mutazione M184V avveniva per prima e risultava in un aumento di due volte l'IC<sub>50</sub>, al di sotto del valore di *cut-off* di abacavir di 4,5 FC. Continui passaggi in concentrazioni di farmaco crescenti portavano ad una selezione di doppie mutazioni 65R/184V e 74V/184V della TI o triple mutazioni 74V/115Y/184V della TI. Due mutazioni conferivano un cambiamento da 7 a 8 volte la sensibilità ad abacavir e una combinazione di tre mutazioni era richiesta per conferire un cambiamento nella sensibilità maggiore di 8 volte.

La resistenza dell'HIV-1 a lamivudina riguarda lo sviluppo di una mutazione M184I o M184V, una modifica dell'aminoacido in posizione 184 vicino al sito attivo della TI virale. Questa variante emerge sia *in vitro* sia nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con terapia antiretrovirale contenente lamivudina. Virus con mutazione M184V mostrano una sensibilità notevolmente ridotta a lamivudina ed una capacità di replicazione virale diminuita *in vitro*. La mutazione M184V è associata a un aumento della resistenza ad abacavir di circa 2 volte ma non conferisce resistenza clinica per abacavir.

Isolati resistenti ad abacavir possono anche mostrare ridotta sensibilità a lamivudina. L'associazione abacavir/lamivudina ha dimostrato una diminuita sensibilità a virus con sostituzioni K65R con o senza la sostituzione M184V/I e a virus con mutazione L74V più sostituzione M184V/I.

Resistenza crociata tra dolutegravir o abacavir o lamivudina e antiretrovirali appartenenti ad altre classi ad esempio, PI o NNRTI, è improbabile.

### Effetti sull'elettrocardiogramma

Nessun effetto rilevante è stato osservato sull'intervallo QTc con dosi di dolutegravir eccedenti di circa 3 volte la dose clinica. Studi simili non sono stati condotti né con abacavir né con lamivudina.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Triumeq nei soggetti con infezione da HIV, *naïve* alla terapia è basata sulle analisi dei dati da alcuni studi clinici. Le analisi comprendevano due studi randomizzati, internazionali, in doppio cieco, con controllo attivo, SINGLE (ING114467) e SPRING-2 (ING113086), lo studio internazionale, in aperto, con controllo attivo, FLAMINGO (ING114915) e lo studio di non-inferiorità, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico, ARIA (ING117172).

Lo studio STRIVING (201147) era uno studio di *switch*, di non-inferiorità, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico, condotto su soggetti in soppressione virologica senza storia documentata di resistenza a qualsiasi classe.

Nello studio SINGLE, 833 pazienti sono stati trattati con dolutegravir 50 mg compresse rivestite con film una volta al giorno più l'associazione a dose fissa abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) oppure l'associazione a dose fissa efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Al basale, la media dell'età dei pazienti era di 35 anni, il 16 % erano femmine, il 32 % non bianchi, il 7 % aveva un'infezione concomitante da virus dell'epatite C e il 4 % era in classe C di *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC); queste caratteristiche erano simili tra i gruppi di trattamento. Gli *outcome* alla settimana 48 (inclusi quelli valutati attraverso le covariate chiave al basale) sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Outcome virologico del trattamento randomizzato dello studio SINGLE a 48 settimane (algoritmo snapshot)

	48 settimane	
	DTG 50 mg + ABC/3TC una volta al giorno N=414	EFV/TDF/FTC una volta al giorno N=419
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL</b>	88 %	81 %
<b>Differenza del trattamento *</b>	7,4 % (95% CI: 2,5 %, 12,3 %)	
<b>Non risposta virologica †</b>	5 %	6 %
<b>No dati virologici nella finestra a 48 settimane</b>	7 %	13 %
<b>Motivazioni</b>		
Studio/medicinale di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	2 %	10 %
Studio /medicinale di studio sospeso per altre ragioni §	5 %	3 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	0	< 1 %
HIV-1 RNA < 50 copie/mL dalle covariate al basale		
<b>Carica virale plasmatica al basale (copie/mL)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100.000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100.000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
<b>Basale CD4+ (cell./ mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
da 200 a < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
<b>Genere</b>		
Maschio	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Femmina	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
<b>Razza</b>		
Bianca	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afro-americana/ Origine africana/altra	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
<b>Età (anni)</b>		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)
<p>* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione.            † Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento prima della 48<sup>a</sup> settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con ≥ 50 copie nella finestra della 48<sup>a</sup> settimana.            ‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi.            § Sono comprese motivazioni come ritiro del consenso, perdita al follow-up, spostamento del paziente, deviazione dal protocollo.            Note: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg nella formulazione di Kivexa/Epzicom, associazione a dose fissa (FDC).            EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabina 200 mg nella formulazione di Atripla FDC.</p>		

Nell'analisi primaria a 48 settimane, la percentuale di pazienti con soppressione virologica nel braccio dolutegravir + ABC/3TC è stata superiore rispetto al braccio EFV/TDF/FTC p=0,003; la stessa differenza del trattamento è stata osservata nei soggetti definiti dal livello al basale HIV RNA (< o > 100.000 copie/mL).

Il tempo mediano alla soppressione virologica è stato più breve con ABC/3TC + DGT (28 vs 84 giorni,  $p < 0,0001$ ). Il cambiamento medio aggiustato nella conta delle cellule CD4+ T dal basale è stato di 267 cellule rispetto 208 cellule/mm<sup>3</sup>, rispettivamente ( $p < 0,001$ ). L'analisi del tempo di soppressione virale e del cambiamento dal basale era pre-specificata e aggiustata per molteplicità. A 96 settimane la risposta è risultata rispettivamente dell'80 % vs 72 %. La differenza nell'*endpoint* è rimasta statisticamente significativa ( $p=0,006$ ). Le risposte statisticamente maggiori in DTG+ABC/3TC erano dovute ad un tasso maggiore di ritiri a causa di eventi avversi nel braccio EFV/TDF/FTC, a prescindere dalla carica virale di base. Le differenze complessive di trattamento alla settimana 96 sono applicabili ai pazienti con carica virale bassa e alta al basale. A 144 settimane nella fase in aperto dello studio SINGLE, la soppressione virologica è rimasta stabile, il braccio DGT + ABC/3TC (71 %) è risultato superiore al braccio EFV/TDF/FTC (63 %), la differenza di trattamento è stata dell'8,3 % (2,0, 14,6).

Nello studio SPRING-2, 822 pazienti sono stati trattati con dolutegravir 50 mg compresse rivestite con film una volta al giorno o con raltegravir 400 mg due volte al giorno (in cieco), entrambi somministrati con una dose fissa ABC/3TC (circa 40 %) o TDF/FTC (circa 60 %), somministrati in aperto. I dati demografici al basale e gli *outcome* sono riassunti nella Tabella 4. Dolutegravir è risultato non inferiore a raltegravir inclusi anche i sottogruppi di pazienti con abacavir/lamivudina come regime di *background*.

Tabella 4: Dati demografici e *outcome* virologici del trattamento randomizzato dello studio SPRING-2 (algoritmo snapshot)

	<b>DTG 50 mg una volta al giorno + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg due volte al giorno + 2 NRTI N=411</b>
<b>Demografia</b>		
Età mediana (anni)	37	35
Femmine	15 %	14 %
Non bianchi	16 %	14 %
Epatite B e/o C	13 %	11 %
Classe C CDC	2 %	2 %
ABC/3TC backbone	41 %	40 %
<b>Risultati di efficacia alla settimana 48</b>		
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	88 %	85 %
Differenza di trattamento *	2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %)	
Non risposta virologica †	5 %	8 %
Nessun dato virologico alla finestra di 48 settimane	7 %	7 %
<b>Motivazioni</b>		
Studio/medicinale di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	2 %	1 %
Studio/medicinale di studio sospeso per altre ragioni §	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 copie/mL per quelli in ABC/3TC	86 %	87 %
<b>Risultati di efficacia alla settimana 96</b>		
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	81 %	76 %
Differenza di trattamento *	4,5 % (95 % CI: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 copie/mL per quelli in ABC/3TC	74 %	76 %
* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione.		
† Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento prima della 48 <sup>a</sup> settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con $\geq 50$ copie nella finestra della 48 <sup>a</sup> settimana.		
‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi.		
§ Sono comprese motivazioni come deviazione dal protocollo, perdita al follow-up e ritiro del consenso.		
Note: DGT = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

Nello studio FLAMINGO, 485 pazienti sono stati trattati con dolutegravir 50 mg compresse rivestite con film una volta al giorno o con darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una volta al giorno, entrambi con ABC/3TC (circa 33 %) o TDF/FTC (circa 67 %). Tutti i trattamenti erano somministrati in aperto. I dati demografici e gli *outcome* principali sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5: Dati demografici e *outcome* virologici alla settimana 48 del trattamento randomizzato dello studio FLAMINGO (algoritmo snapshot)

	<b>DTG 50 mg una volta al giorno  +2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg una volta al giorno +2 NRTI  N=242</b>
<b>Demografia</b>		
Età mediana (anni)	34	34
Femmine	13 %	17 %
Non bianchi	28 %	27 %
Epatite B e/o C	11 %	8 %
Classe C CDC	4 %	2 %
ABC/3TC backbone	33 %	33 %
<b>Risultati di efficacia alla settimana 48</b>		
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	90 %	83 %
Differenza di trattamento *	7,1 % (95 % CI: 0,9 %, 13,2 %)	
Non risposta virologica †	6 %	7 %
Nessun dato virologico alla finestra di 48 settimane	4 %	10 %
<b>Motivazioni</b>		
Studio/medicinale di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	1 %	4 %
Studio/medicinale di studio sospeso per altre ragioni §	2 %	5 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 50 copie/mL per quelli in ABC/3TC	90 %	85 %
Tempo mediano alla soppressione virale**	28 giorni	85 giorni
* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione, p=0,025. † Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento prima della 48 <sup>a</sup> settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con ≥ 50 copie nella finestra della 48 <sup>a</sup> settimana. ‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi. § Sono comprese motivazioni come ritiro del consenso, perdita al follow-up, deviazione dal protocollo. ** p<0,001. Note: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

A 96 settimane, la soppressione virologica nel gruppo dolutegravir (80 %) è stata superiore rispetto al gruppo DRV/r (68 %) (differenza di trattamento aggiustata [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7, 20,2]). Le percentuali di risposta a 96 settimane sono state dell'82 % per DTG+ABC/3TC e del 75 % per DRV/r+ABC/3TC.

Nello studio ARIA (ING117172), uno studio di non-inferiorità, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico, a gruppi paralleli, 499 donne adulte con infezione da HIV-1 naïve alla ART sono state randomizzate 1:1 per ricevere DTG/ABC/3TC FDC compresse rivestite con film 50 mg/600 mg/300 mg o atazanavir 300 mg più ritonavir 100 mg più tenofovir disoproxil /emtricitabina 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), tutti somministrati una volta al giorno.

Tabella 6: Dati demografici e *outcome* virologici alla settimana 48 del trattamento randomizzato dello studio ARIA (algoritmo snapshot)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Demografia</b>		
Età mediana (anni)	37	37
Femmine	100 %	100 %
Non bianchi	54 %	57 %
Epatite B e/o C	6 %	9 %
Classe C CDC	4 %	4 %
<b>Risultati di efficacia alla settimana 48</b>		
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	82 %	71 %
Differenza di trattamento	10,5 (da 3,1% a 17,8%) [p=0,005].	
Fallimento virologico	6 %	14 %
<u>Motivazioni</u>		
Dati nella finestra non sotto la soglia di 50 c/mL	2 %	6 %
Sospeso per mancanza di efficacia	2 %	<1 %
Sospeso per altre motivazioni sebbene non sotto la soglia	3 %	7 %
Nessun dato virologico	12 %	15 %
Sospeso a causa di EA o morte	4 %	7 %
Sospeso per altre motivazioni	6 %	6 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	2 %	2 %
EA = Evento avverso HIV-1 - virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 DTG/ABC/3TC FDC - abacavir/dolutegravir/lamivudina associazione a dose fissa ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atazanavir più ritonavir più tenofovir disoproxil/emtricitabina associazione a dose fissa		

STRIIVING (201147) è uno studio a 48 settimane, di non-inferiorità, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico nei pazienti senza alcun fallimento terapeutico precedente e senza nessuna resistenza documentata a qualsiasi classe. I soggetti in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 c/mL) sono stati assegnati in maniera randomizzata (1:1) a continuare il loro attuale regime ART (2 NRTI più un PI, NNRTI, o INI) o a passare ad ABC/DTG/3TC FDC compresse rivestite con film una volta al giorno (*Early Switch*). La co-infezione con virus dell'epatite B è stato uno dei principali criteri di esclusione.

I pazienti erano per la maggior parte bianchi (66 %) o neri (28 %) di sesso maschile (87 %). Le principali vie di trasmissione erano contatti omosessuali (73 %) o eterosessuali (29 %). La percentuale con positività sierologica per l'HCV era del 7 %. Il tempo mediano dal primo inizio della ART era di circa 4,5 anni.

Tabella 7: *Outcome* del trattamento randomizzato dello studio STRIIVING (algoritmo snapshot)

<b>Outcome dello studio (HIV-1 RNA plasmatico &lt; 50 c/mL) alla Settimana 24 e alla Settimana 48 – Analisi snapshot (Popolazione ITT-E)</b>				
	<b>ABC/DTG/3T C FDC  N=275 n (%)</b>	<b>ART attuale  N=278 n (%)</b>	<b>Early Switch ABC/DTG/3T C FDC N=275 n (%)</b>	<b>Late Switch ABC/DTG/3T C FDC N=244 n (%)</b>
<b>Outcome al tempo definito (Time Point)</b>	<b>Giorno 1 a W 24</b>	<b>Giorno 1 a W 24</b>	<b>Giorno 1 a W 48</b>	<b>Giorno 1 a W 48</b>
<b>Successo virologico</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Fallimento virologico</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Motivazioni</b>				
Dati nella finestra non sotto la soglia	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Nessun dato virologico</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Sospeso a causa di EA o morte	4 %	0 %	4 %	2 %
Sospeso per altre motivazioni	9 %	10 %	12 %	3 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudina associazione a dose fissa; EA = evento avverso; ART = terapia antiretrovirale; HIV-1 = virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1; ITT-E = <i>intent-to-treat esposta</i> ; W = week (settimana).				

La soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) nel gruppo ABC/DTG/3TC FDC (85 %) è stata statisticamente non inferiore a quella dei gruppi trattati con l'attuale ART (88 %) a 24 settimane. La differenza aggiustata in proporzione e 95 % CI [ABC/DTG/3TC vs attuale ART] è stata 3,4 %; 95 % CI: [-9,1, 2,4]. Dopo 24 settimane, tutti i rimanenti soggetti sono passati ad ABC/DTG/3TC FDC (*Late Switch*). Livelli simili di soppressione virologica si sono mantenuti in entrambi i gruppi *Early* e *Late Switch* a 48 settimane.

#### Resistenza *de novo* nei pazienti che hanno fallito la terapia negli studi SINGLE, SPRING-2 e FLAMINGO

Non è stata rilevata resistenza *de novo* alla classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI nei pazienti che erano stati trattati con dolutegravir + abacavir/lamivudina nei tre studi menzionati. Per i comparatori è stata rilevata tipica resistenza con TDF/FTC/EFV (SINGLE; sei con resistenza associata a NNRTI e uno con resistenza maggiore a NRTI) e con 2 NRTI + raltegravir (SPRING-2; 4 con resistenza maggiore agli NRTI e uno con resistenza a raltegravir), mentre non è stata rilevata nessuna resistenza *de novo* nei pazienti trattati con 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio in corso di 48 settimane di Fase I/II, multicentrico, in aperto (IMPAACT P1093/ING112578), sono stati valutati i parametri farmacocinetici, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di dolutegravir in regimi di associazione nei neonati, bambini e adolescenti con infezione da HIV-1 di età compresa tra ≥ 4 settimane e < 18 anni, la maggior parte dei quali *experienced* al trattamento.

Dolutegravir in associazione con altri medicinali antiretrovirali è stato valutato in soggetti con infezione da HIV-1, naïve al trattamento o *experienced* al trattamento, naïve agli INSTI, di età tra almeno 4 settimane e 18 anni, in uno studio clinico di *dose-finding*, in corso, in aperto, multicentrico, IMPAACT P1093. I soggetti sono stati stratificati per coorte di età; i soggetti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni sono stati arruolati nella Coorte I e i soggetti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni sono stati arruolati nella Coorte IIA. In entrambe le coorti, il 67 % (16/24) dei soggetti che hanno ricevuto la dose raccomandata (determinata dal

peso e dall'età) ha raggiunto un valore di HIV-1 RNA inferiore a 50 copie per mL alla settimana 48 (algoritmo Snapshot).

Abacavir e lamivudina una volta al giorno, in associazione con un terzo medicinale antiretrovirale, sono stati valutati in uno studio multicentrico, randomizzato (ARROW), in soggetti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento. I soggetti randomizzati al dosaggio una volta al giorno (n = 331) e che pesavano almeno 25 kg hanno ricevuto abacavir 600 mg e lamivudina 300 mg, sia come singoli componenti che come FDC. Alla settimana 96, il 69 % dei soggetti trattati con abacavir e lamivudina una volta al giorno in associazione con un terzo medicinale antiretrovirale aveva un valore di HIV-1 RNA inferiore a 80 copie per mL.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Triumeq compressa rivestita con film è risultata bioequivalente alla compressa rivestita con film di dolutegravir come singolo componente e alla compressa a dose fissa di abacavir/lamivudina (ABC/3TC FDC) somministrate separatamente. Ciò è stato dimostrato in uno studio di bioequivalenza, *crossover* a due vie a dose singola di Triumeq (a digiuno) *versus* dolutegravir compressa 1 x 50 mg, più 1 x 600 mg abacavir/300 mg lamivudina compressa (a digiuno) in volontari sani (n=66).

La biodisponibilità relativa di abacavir e lamivudina somministrati sotto forma di compressa dispersibile è paragonabile a quella delle compresse rivestite con film. La biodisponibilità relativa di dolutegravir somministrato sotto forma di compressa dispersibile è circa 1,7 volte superiore rispetto alle compresse rivestite con film. Pertanto, le compresse dispersibili di Triumeq non sono direttamente intercambiabili con le compresse rivestite con film di Triumeq (vedere paragrafo 4.2).

Le proprietà farmacocinetiche di dolutegravir, lamivudina e abacavir sono descritte di seguito.

### Assorbimento

Dolutegravir, abacavir e lamivudina dopo somministrazione orale sono rapidamente assorbiti. La biodisponibilità assoluta di dolutegravir non è stata stabilita. La biodisponibilità assoluta di abacavir e di lamivudina dopo somministrazione orale negli adulti è di circa l'83 % e l'80-85 %, rispettivamente. Il tempo medio per il raggiungimento della concentrazione massima nel siero ( $t_{max}$ ) è di circa 2-3 ore (dopo la dose per la formulazione in compressa), 1,5 ore e 1,0 ore rispettivamente per dolutegravir, abacavir e lamivudina.

L'esposizione a dolutegravir è risultata generalmente simile tra i volontari sani e i soggetti con infezione da HIV-1. Nei soggetti adulti con infezione da HIV-1 dopo somministrazione di dolutegravir 50 mg compresse rivestite con film una volta al giorno, i parametri farmacocinetici allo *steady-state* (media geometrica [% CV]) basata sull'analisi farmacocinetica di popolazione erano  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , e  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . A seguito di una dose singola di 600 mg di abacavir, la media (CV) della  $C_{max}$  è 4,26  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (28 %) e la media (CV) dell' $AUC_{\infty}$  è 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  (21 %). A seguito della somministrazione orale di una dose multipla di lamivudina 300 mg una volta al giorno per sette giorni, la media (CV) allo *steady-state* della  $C_{max}$  è 2,04  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (26%) e la media (CV) dell' $AUC_{24}$  è 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  (21 %).

L'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi su Triumeq compressa rivestita con film è stato valutato in un sottogruppo di soggetti (n=12) di uno studio di bioequivalenza *crossover* a 2 vie a dose singola. La  $C_{max}$  e l' $AUC$  plasmatiche di dolutegravir dopo somministrazione di Triumeq compresse rivestite con film con un pasto ad alto contenuto di grassi erano maggiori rispettivamente del 37 % e 48 % rispetto a quelle dopo somministrazione di Triumeq compresse rivestite con film a digiuno. Per abacavir si verificava una diminuzione della  $C_{max}$  del 23 % mentre l' $AUC$  rimaneva invariata. L'esposizione a lamivudina era simile con o senza cibo. Questi risultati indicano che Triumeq compresse rivestite con film può essere preso con o senza cibo.

## Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di dolutegravir (dopo somministrazione orale di una formulazione in sospensione, Vd/F) è stimato a 12,5 litri. Gli studi di somministrazione per via endovenosa di abacavir e lamivudina hanno mostrato che il volume medio apparente di distribuzione è 0,8 e 1,3 l/kg rispettivamente.

Dolutegravir risulta altamente legato alle proteine plasmatiche umane (> 99 %) sulla base dei dati *in vitro*. Il legame di dolutegravir alle proteine plasmatiche è indipendente dalla concentrazione di dolutegravir. I rapporti tra sangue totale e plasma della concentrazione di radioattività correlata al farmaco variano in un range di valori compresi tra 0,441 a 0,535, indicando una minima associazione della radioattività con le componenti cellulari del sangue. In presenza di bassi livelli di albumina sierica (< 35 g/L), la frazione non legata nel plasma di dolutegravir risulta aumentata, come osservato nei soggetti con compromissione epatica moderata. Gli studi *in vitro* di legame con le proteine plasmatiche indicano che abacavir ha un legame di grado basso-moderato (circa 49 %) con le proteine plasmatiche umane a concentrazioni terapeutiche. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abacavir e lamivudina sono presenti nel liquido cerebrospinale (CSF).

In 13 soggetti *naïve* al trattamento in regime stabile di trattamento con dolutegravir più abacavir/lamivudina, la concentrazione media di dolutegravir nel CSF era di 18 ng/mL (confrontabile con la concentrazione plasmatica non legata e sopra il valore di IC<sub>50</sub>). Gli studi con abacavir dimostrano un rapporto delle AUC liquor/plasma compreso fra il 30 e il 44 %. I valori osservati delle concentrazioni di picco sono 9 volte superiori la IC<sub>50</sub> di abacavir, che è di 0,08 µg/mL o 0,26 µM quando abacavir è somministrato alla dose di 600 mg due volte al giorno. Il rapporto medio tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa il 12 %. Non è nota la reale entità del passaggio di lamivudina nel sistema nervoso centrale (SNC) né la sua relazione con una eventuale efficacia clinica.

Dolutegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile. Le AUC nel liquido cervicovaginale, nel tessuto cervicale e nel tessuto vaginale erano pari a 6-10 % di quelle corrispondenti nel plasma allo *steady state*. L'AUC nel liquido seminale era pari al 7 % e, nel tessuto rettale, al 17 % di quelle corrispondenti nel plasma allo *steady state*.

## Biotrasformazione

Dolutegravir è metabolizzato principalmente mediante UGT1A1 con una componente minoritaria CYP3A (9,7 % della dose somministrata in uno studio *mass balance*). Dolutegravir è il principale composto circolante nel plasma; l'eliminazione renale del principio attivo immodificato è bassa (< 1 % della dose). Il 53 % della dose orale totale viene escreta immodificata nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo è dovuto al principio attivo non assorbito o ad una escrezione biliare del coniugato-glucuronide che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. Il trentadue per cento della dose orale totale viene escreta nelle urine ed è rappresentata dall'etere glucuronidato di dolutegravir (18,9 % della dose totale), dal metabolita N-dealchilato (3,6 % della dose totale) e da un metabolita formato dall'ossidazione al carbonio benzilico (3,0 % della dose totale).

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato e approssimativamente il 2 % della dose somministrata viene escreta dal rene, come composto immodificato. Le vie metaboliche principali nell'uomo sono rappresentate dall'alcool deidrogenasi e dalla glucuronidazione con produzione di acido 5'-carbossilico e del 5'-glucuronide, che ammontano a circa il 66 % della dose somministrata. Questi metaboliti sono escreti nelle urine.

Il metabolismo di lamivudina è una via minore di eliminazione. Lamivudina viene principalmente eliminata dalla escrezione renale come lamivudina immodificata. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %) è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di lamivudina con altri medicinali.

## Interazioni farmacologiche

*In vitro*, dolutegravir non ha dimostrato alcuna inibizione diretta o debole ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) degli enzimi citocromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o dei trasportatori Pgp, BCRP, BSEP, polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1-OATP1B1*), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina 2 associata alla resistenza multifarmacologica (*multidrug resistance-associated protein 2-MRP2*) o MRP4. *In vitro*, dolutegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Sulla base di questi dati, non ci si aspetta che dolutegravir abbia effetto sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati dei principali enzimi o trasportatori (vedere paragrafo 4.5).

*In vitro*, dolutegravir non è stato un substrato di OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT 1 umane.

*In vitro*, abacavir non ha inibito o indotto gli enzimi CYP (diversi da CYP1A1 e CYP3A4 [potenziale limitato]), vedere paragrafo 4.5 e ha dimostrato una inibizione debole o assente di OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP e P-gp o MATE2-K. Pertanto, non ci si aspetta che abacavir influenzi le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati di questi enzimi o trasportatori.

Abacavir non è stato metabolizzato in maniera significativa dagli enzimi CYP. *In vitro*, abacavir non era un substrato di OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 o MRP4, pertanto, i medicinali che modulano questi trasportatori non dovrebbero influenzare le concentrazioni plasmatiche di abacavir.

*In vitro*, lamivudina non ha inibito o indotto gli enzimi CYP (come CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) e ha dimostrato una debole o assente inibizione di OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 o MATE2-K. Pertanto, non ci si aspetta che lamivudina influenzi le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati di questi enzimi o trasportatori.

Lamivudina non è stata metabolizzata in maniera significativa dagli enzimi CYP.

## Eliminazione

Dolutegravir presenta un'emivita terminale di ~14 ore. Nei pazienti con infezione da HIV, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente (CL/F) è di circa 1 litro/ora.

L'emivita media di abacavir è di circa 1,5 ore. La media geometrica dell'emivita finale del carbovir-TP intracellulare allo *steady-state* è stata di 20,6 ore. Dopo dosi orali multiple di abacavir 300 mg due volte al giorno non vi è un significativo accumulo di abacavir. L'eliminazione di abacavir avviene tramite metabolismo epatico con successiva escrezione dei metaboliti principalmente nelle urine. I metaboliti e abacavir immodificato nelle urine ammontano a circa l'83 % della dose di abacavir somministrata. La restante porzione è eliminata nelle feci.

L'emivita di eliminazione osservata per lamivudina è da 18 a 19 ore. Per i pazienti trattati con lamivudina 300 mg una volta al giorno, l'emivita finale intracellulare di lamivudina-TP è stata da 16 a 19 ore. La clearance sistemica media è di circa 0,32 litri/ora/kg, per la maggior parte per eliminazione renale (> 70 %) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi sui pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min è necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

## Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In uno studio randomizzato per definire la dose, i soggetti con infezione da HIV-1 trattati con dolutegravir in monoterapia (studio ING111521) hanno dimostrato un'attività antivirale rapida e dose dipendente con una diminuzione media dell'RNA dell'HIV-1 di 2,5 log<sub>10</sub> al giorno 11 alla dose di 50 mg. Questa risposta antivirale si è mantenuta per 3-4 giorni dopo l'ultima dose nel gruppo trattato con 50 mg.

## Farmacocinetica intracellulare

La media geometrica dell'emivita intracellulare finale del carbovir-TP allo *steady-state* è stata di 20,6 ore rispetto alla media geometrica dell'emivita plasmatica di abacavir di 2,6 ore. L'emivita intracellulare finale di lamivudina-TP era estesa a 16-19 ore, il che supporta la dose giornaliera di ABC e 3TC.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione epatica*

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti per dolutegravir, abacavir e lamivudina separatamente.

Dolutegravir è principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. È stata somministrata una singola dose di 50 mg di dolutegravir a 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) confrontati con 8 adulti di controllo sani. Mentre la concentrazione plasmatica totale di dolutegravir è risultata simile, nei soggetti con compromissione epatica moderata si è osservato un aumento da 1,5 a 2 volte l'esposizione a dolutegravir non legato rispetto ai controlli sani. Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose. L'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di dolutegravir non è stato studiato.

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato. La farmacocinetica di abacavir è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh score 5-6) trattati con una singola dose di 600 mg. I risultati mostravano che vi era un aumento medio di 1,89 volte [1,32; 2,70] l'AUC di abacavir, e di 1,58 volte [1,22; 2,04] l'emivita di eliminazione. Non è possibile alcuna raccomandazione sulla riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve a causa della considerevole variabilità dell'esposizione ad abacavir.

I dati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non viene alterata in maniera significativa dalla disfunzione epatica.

Sulla base dei dati ottenuti con abacavir, Triumeq non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

### *Compromissione renale*

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti per dolutegravir, lamivudina e abacavir separatamente.

La clearance renale del principio attivo non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione di dolutegravir. È stato condotto uno studio di farmacocinetica con dolutegravir su soggetti con compromissione renale severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ). Nessuna differenza farmacocinetica clinicamente importante è stata osservata tra i soggetti con compromissione renale severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) e i soggetti sani di controllo. Dolutegravir non è stato studiato nei pazienti in dialisi benché non si prevedano differenze nell'esposizione.

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato e circa il 2 % di abacavir è escreto nelle urine immodificato. La farmacocinetica di abacavir in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità renale.

Studi con lamivudina mostrano che le concentrazioni plasmatiche (AUC) vengono incrementate nei pazienti con disfunzione renale a causa della clearance ridotta.

Sulla base dei dati ottenuti con lamivudina, Triumeq non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina  $< 30 \text{ mL/min}$ .

### *Anziani*

L'analisi di farmacocinetica di popolazione di dolutegravir, condotta utilizzando i dati dagli adulti con infezione da HIV-1, ha dimostrato che non vi era alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione a dolutegravir.

I dati di farmacocinetica di dolutegravir, abacavir e lamivudina nei soggetti di età > 65 anni sono limitati.

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di dolutegravir compresse rivestite con film e compresse dispersibili nei neonati, bambini e adolescenti con infezione da HIV-1, di età compresa tra  $\geq 4$  settimane e < 18 anni è stata valutata in due studi in corso (IMPAACT P1093/ING112578 e ODYSSEY/201296). L' $AUC_{0-24h}$  e la  $C_{24h}$  medie di dolutegravir nei soggetti pediatrici con infezione da HIV-1, di peso corporeo di almeno 14 kg erano paragonabili a quelle degli adulti dopo somministrazione di 50 mg una volta al giorno o 50 mg due volte al giorno. La  $C_{max}$  media è più alta nei soggetti pediatrici, ma l'aumento non è considerato clinicamente significativo in quanto i profili di sicurezza erano simili nei soggetti pediatrici e negli adulti.

Sono disponibili dati di farmacocinetica per abacavir e lamivudina nei bambini e negli adolescenti trattati con regimi posologici raccomandati delle formulazioni soluzione orale e compresse. I parametri farmacocinetici sono paragonabili a quelli riportati negli adulti. Nei bambini e negli adolescenti di peso corporeo compreso tra 14 kg e meno di 25 kg, alle dosi raccomandate, le esposizioni previste ( $AUC_{0-24h}$ ) per abacavir e lamivudina con Triumeq compresse dispersibili rientrano nell'intervallo di esposizione previsto per i singoli componenti sulla base di modelli e simulazioni di farmacocinetica di popolazione.

### *Polimorfismi negli enzimi metabolizzanti*

Non vi è evidenza che i polimorfismi comuni degli enzimi che metabolizzano i farmaci alterino la farmacocinetica di dolutegravir ad un livello clinicamente significativo. In una meta-analisi condotta usando campioni di farmaco-genomica raccolti negli studi clinici su soggetti sani, i soggetti con genotipi UGT1A1 (n=7), che conferiscono scarso metabolismo di dolutegravir, presentavano una clearance di dolutegravir inferiore del 32 % e una AUC maggiore del 46 % rispetto ai soggetti con genotipi associati al normale metabolismo attraverso UGT1A1 (n=41).

### *Genere*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, condotte utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi negli adulti di Fase IIb e di Fase III, non hanno evidenziato alcun effetto dovuto al genere clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir. Non vi è evidenza che un aggiustamento della dose di dolutegravir, abacavir o lamivudina sarebbe richiesto sulla base degli effetti del genere sui parametri farmacocinetici.

### *Razza*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, condotte utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi negli adulti di Fase IIb e di Fase III, non hanno evidenziato alcun effetto dovuto alla razza clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir. La farmacocinetica di dolutegravir dopo somministrazione di una singola dose orale a soggetti giapponesi appare simile ai parametri osservati nei soggetti occidentali (US). Non vi è evidenza che un aggiustamento della dose di dolutegravir, abacavir o lamivudina sarebbe richiesto sulla base degli effetti della razza sui parametri farmacocinetici.

### *Infezione concomitante da virus dell'Epatite B o C*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che l'infezione concomitante con virus dell'epatite C non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir. Esistono dati limitati di farmacocinetica sui soggetti con infezione concomitante da virus dell'epatite B (vedere paragrafo 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati disponibili sugli effetti dell'associazione di dolutegravir, abacavir e lamivudina negli animali ad eccezione di un test negativo nel ratto *in vivo* sul micronucleo che testava gli effetti dell'associazione di abacavir e lamivudina.

#### Mutagenesi e carcinogenicità

Dolutegravir non è risultato mutageno o clastogeno mediante test *in vitro* sui batteri e sulle colture cellulari di mammifero e sulla base di un test del micronucleo *in vivo* nei roditori.

Né abacavir né lamivudina sono mutageni nei test sui batteri ma, allo stesso modo di altri analoghi dei nucleosidi, inibiscono la replicazione del DNA cellulare nei test *in vitro* sui mammiferi, come il test sul linfoma del topo. I risultati di un test del micronucleo *in vivo* nel ratto con abacavir e lamivudina in associazione sono stati negativi.

Lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica negli studi *in vivo*. Abacavir ha dimostrato una bassa capacità di provocare danno cromosomico *in vitro* ed *in vivo* alle alte concentrazioni testate.

Il potenziale cancerogeno di un'associazione di dolutegravir, abacavir e lamivudina non è stato testato. Dolutegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto. Negli studi a lungo termine di carcinogenicità per somministrazione orale nel ratto e nel topo, lamivudina non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno. Gli studi di carcinogenicità mediante somministrazione orale di abacavir nel topo e nel ratto hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori maligni e benigni. I tumori maligni si riscontravano nella ghiandola del prepuzio dei maschi e nella ghiandola del clitoride delle femmine di entrambe le specie mentre nei ratti si riscontravano nella ghiandola tiroide dei maschi, nel fegato, nella vescica urinaria, nei linfonodi e nel tessuto sottocutaneo delle femmine.

La maggior parte di questi tumori si verificava alle più alte dosi di abacavir di 330 mg/kg/die nel topo e di 600 mg/kg/die nel ratto. L'eccezione era il tumore alla ghiandola del prepuzio che si verificava a dosi di 110 mg/kg nel topo. L'esposizione sistemica senza effetti nel topo e nel ratto era equivalente a 3-7 volte l'esposizione sistemica nell'uomo durante la terapia. Benché la rilevanza clinica di queste osservazioni sia sconosciuta, questi dati suggeriscono che il potenziale rischio di carcinogenicità nell'uomo viene superato dal beneficio clinico.

#### Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di dolutegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (fino a 26 settimane) e nelle scimmie (fino a 38 settimane). L'effetto principale di dolutegravir è stato intolleranza o irritazione gastrointestinale nei ratti e nelle scimmie a dosi che producono esposizioni sistemiche di circa 38 e 1,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC, rispettivamente. Dal momento che l'intolleranza gastrointestinale è considerata effetto della somministrazione locale del principio attivo, le unità di misura come mg/kg o mg/m<sup>2</sup> sono fattori appropriati per determinare la copertura di sicurezza per questa tossicità. L'intolleranza gastrointestinale nelle scimmie si è verificata a 30 volte la dose equivalente umana espressa in mg/kg (basata su 50 kg umani) e 11 volte la dose equivalente umana espressa in mg/m<sup>2</sup> per una dose clinica totale giornaliera di 50 mg.

Negli studi di tossicologia abacavir ha mostrato di aumentare il peso del fegato nei ratti e nelle scimmie. La rilevanza clinica di questa osservazione è sconosciuta. Dagli studi clinici non si evidenzia che abacavir sia epatotossico. Inoltre, non è stata osservata nell'uomo un'autoinduzione del metabolismo di abacavir o un'induzione del metabolismo di altri farmaci metabolizzati a livello epatico.

A seguito della somministrazione di abacavir per due anni, è stata osservata una lieve degenerazione miocardica nel cuore del topo e del ratto. Le esposizioni sistemiche erano pari a dosi da 7 a 21 volte l'esposizione sistemica attesa nell'uomo. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata determinata.

## Tossicità riproduttiva

Negli studi di tossicità riproduttiva negli animali, dolutegravir, lamivudina e abacavir hanno mostrato di attraversare la placenta.

La somministrazione orale di dolutegravir a ratte gravide a dosi fino a 1000 mg/kg al giorno dal 6° giorno al 17° giorno di gestazione non ha provocato tossicità materna, tossicità nello sviluppo o teratogenesi (50 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg quando somministrato in associazione ad abacavir e lamivudina sulla base dell'AUC).

La somministrazione orale di dolutegravir a coniglie gravide a dosi fino a 1000 mg/kg al giorno dal 6° giorno al 18° giorno di gestazione non ha provocato tossicità nello sviluppo o teratogenesi (0,74 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg quando somministrato in associazione ad abacavir e lamivudina sulla base dell'AUC). Nei conigli è stata osservata tossicità materna (diminuzione del consumo di cibo, feci/urina scarse/assenti, blocco dell'aumento del peso corporeo) alla dose di 1000 mg/kg (0,74 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg quando somministrato in associazione ad abacavir e lamivudina sulla base dell'AUC).

Lamivudina non si è dimostrata teratogena negli studi sugli animali, ma veniva evidenziato un incremento delle morti embrionali precoci nel coniglio ad esposizioni sistemiche relativamente basse comparabili a quelle ottenute nell'uomo. Un effetto simile non è stato visto nei ratti, anche per esposizioni sistemiche molto alte.

Abacavir ha dimostrato tossicità nello sviluppo embrionale e fetale nel ratto ma non nel coniglio. Queste osservazioni includevano diminuzione del peso corporeo del feto, edema fetale e un incremento delle anomalie/malformazioni dello scheletro, morti precoci intra-uterine e feti nati morti. A causa di questa tossicità embrio-fetale non può essere tratta alcuna conclusione riguardo il potenziale teratogeno di abacavir.

Studi di fertilità nel ratto hanno mostrato che dolutegravir, abacavir e lamivudina non hanno effetto sulla fertilità maschile e femminile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Povidone (K29/32)  
Sodio amido glicolato  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico - parzialmente idrolizzato  
Biossido di titanio  
Macrogol  
Talco  
Ossido di ferro nero  
Ossido di ferro rosso

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi bianchi in HDPE (polietilene ad alta densità) chiusi con chiusura a prova di bambino in polipropilene con un sigillo a caldo ad induzione in polietilene.

Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film e un essiccante.

Confezione multipla contenente 90 (3 confezioni da 30) compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 30 compresse rivestite con film e un essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01 Settembre 2014  
Data del rinnovo più recente: 20 Giugno 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg compresse dispersibili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene 5 mg di dolutegravir (come sodio), 60 mg di abacavir (come solfato) e 30 mg di lamivudina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile

Compresse dispersibili a forma di capsula, biconvesse, di colore giallo, di circa 14 x 7 mm con inciso 'SV WTU' su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Triumeq è indicato per il trattamento dei bambini con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e peso corporeo di almeno 14 kg e meno di 25 kg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti abacavir, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza (vedere paragrafo 4.4). Abacavir non deve essere utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B\*5701.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere prescritta da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

*Bambini (con peso corporeo da almeno 14 kg a meno di 25 kg)*

La dose raccomandata di Triumeq compresse dispersibili è determinata in base al peso corporeo (vedere Tabella 1).

**Tabella 1** Raccomandazioni sulla dose della compressa dispersibile nei bambini con peso corporeo da almeno 14 kg a meno di 25 kg

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera	Numero di compresse
da 14 a meno di 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC una volta al giorno	Cinque
da 20 a meno di 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC una volta al giorno	Sei

DTG= dolutegravir, ABC= abacavir, 3TC= lamivudina.

*Bambini (che pesano almeno 14 kg), trattati in concomitanza con forti induttori enzimatici*

La dose raccomandata di dolutegravir deve essere modificata quando Triumeq compresse dispersibili viene co-somministrato con etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital ed erba di San Giovanni (vedere Tabella 2).

**Tabella 2 Raccomandazioni sulla dose della compressa dispersibile nei bambini con peso corporeo da almeno 14 kg a meno di 25 kg, quando trattati in concomitanza con forti induttori enzimatici**

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose giornaliera</b>	<b>Numero di compresse</b>
da 14 a meno di 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC una volta al giorno  <b>E</b> <b>OPPURE</b> una dose aggiuntiva da 40 mg di dolutegravir compresse rivestite con film, somministrata circa 12 ore dopo Triumeq*.	Cinque  <b>E</b> Fare riferimento al dolutegravir compresse dispersibili.  <b>OPPURE</b> Fare riferimento al dolutegravir compresse rivestite con film
da 20 a meno di 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC una volta al giorno  <b>E</b> una dose aggiuntiva da 30 mg di dolutegravir compresse dispersibili, somministrata circa 12 ore dopo Triumeq*.  <b>OPPURE</b> una dose aggiuntiva da 50 mg di dolutegravir compresse rivestite con film, somministrata circa 12 ore dopo Triumeq*.	Sei  <b>E</b> Fare riferimento al dolutegravir compresse dispersibili.  <b>OPPURE</b> Fare riferimento al dolutegravir compresse rivestite con film.

\*In questi casi il medico deve fare riferimento alle specifiche informazioni sul prodotto di dolutegravir.

Sono disponibili preparazioni separate di dolutegravir, abacavir o lamivudina nei casi in cui sia richiesta la sospensione o l'aggiustamento della dose di uno dei principi attivi. In questi casi, il medico deve fare riferimento alle specifiche informazioni di questi medicinali.

È disponibile una dose specifica di dolutegravir (compresse rivestite con film o compresse dispersibili) nei casi in cui sia indicato un aggiustamento della dose a causa di interazioni farmacologiche (ad es., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni, etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (vedere Tabella 2 e paragrafo 4.5).

#### *Compresse rivestite con film*

Triumeq è disponibile in compresse rivestite con film per pazienti che pesano almeno 25 kg. La biodisponibilità di dolutegravir dalle compresse rivestite con film a dalle compresse dispersibili non è comparabile; pertanto, non devono essere utilizzate come sostitute le une delle altre (vedere paragrafo 5.2)

#### *Dosi dimenticate*

Se il paziente dimentica una dose di Triumeq, il paziente deve prenderla appena possibile solo se mancano più di 4 ore all'assunzione della dose successiva prevista. Se l'assunzione della dose successiva è prevista

entro le 4 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata ma semplicemente assumere la dose usuale al momento stabilito.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

I dati disponibili sull'impiego di dolutegravir, abacavir e lamivudina nei pazienti di 65 anni di età ed oltre sono limitati. Non vi sono prove che i pazienti anziani richiedano una dose differente rispetto ai pazienti adulti più giovani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non sono disponibili dati sull'uso di lamivudina nei bambini con compromissione renale che pesano meno di 25 kg. Pertanto, Triumeq non è raccomandato per l'uso negli adolescenti o nei bambini di peso da almeno 14 kg e meno di 25 kg con una *clearance* della creatinina inferiore a 50 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato. Non sono disponibili dati clinici nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, pertanto, l'impiego di Triumeq in tali pazienti non è raccomandato a meno che non sia ritenuto necessario. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh score 5-6) è richiesto uno stretto controllo, incluso il monitoraggio dei livelli plasmatici di abacavir, se fattibile (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Triumeq non sono state ancora stabilite nei bambini che pesano meno di 14 kg. I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Triumeq può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Triumeq deve essere disperso in acqua potabile. Le compresse devono essere completamente disperse in 20 ml di acqua potabile, prima di essere deglutite. Non masticare, tagliare o schiacciare le compresse. La dose del medicinale deve essere somministrata entro 30 minuti dalla preparazione. Se sono passati più di 30 minuti, la dose deve essere gettata via e una nuova dose deve essere preparata (vedere paragrafo 6.6 e Istruzioni dettagliate per l'uso).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con medicinali con ridotte finestre terapeutiche, che sono substrati del trasportatore di cationi organici (OCT) 2, incluso ma non limitato a fampridina (nota anche come dalfampridina; vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8)

Sia abacavir che dolutegravir sono associati a un rischio di reazioni di ipersensibilità (HSR) (vedere paragrafo 4.8) e condividono alcune caratteristiche comuni come febbre e/o eruzione cutanea con altri sintomi che indicano un coinvolgimento multi-organo. Clinicamente non è possibile determinare se una HSR con Triumeq sia causata da abacavir o da dolutegravir. Le reazioni di ipersensibilità sono state osservate più comunemente con abacavir; tra queste reazioni alcune erano pericolose per la vita e in rari casi avevano un esito fatale quando non gestite in maniera appropriata. Il rischio che si verifichi una HSR ad abacavir è maggiore nei pazienti con test positivo per la presenza dell'allele HLA-B\*5701. Tuttavia, HSR ad abacavir sono state riportate con una frequenza minore nei pazienti che non presentano questo allele.

Pertanto, deve sempre essere rispettato quanto segue:

- la presenza o meno dell'allele HLA-B\*5701 deve essere sempre confermata prima di iniziare la terapia;
- Triumeq non deve mai essere iniziato nei pazienti con positività per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 e nemmeno nei pazienti con negatività per l'allele HLA-B\*5701 che hanno avuto una sospetta HSR ad abacavir in un precedente regime terapeutico contenente abacavir;
- se si sospetta una HSR, **Triumeq deve essere interrotto immediatamente** anche in assenza di allele HLA-B\*5701. Un ritardo nella sospensione del trattamento con Triumeq dopo l'insorgenza di ipersensibilità provoca una reazione immediata e pericolosa per la vita. Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese le aminotransferasi epatiche e la bilirubina;
- dopo l'interruzione del trattamento con Triumeq per motivi di sospetta HSR, **Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir o dolutegravir non devono mai più essere ripresi**;
- la riassunzione di medicinali contenenti abacavir dopo una sospetta HSR ad abacavir può provocare un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. La ricomparsa dei sintomi è generalmente più grave della manifestazione iniziale e può includere ipotensione pericolosa per la vita e morte;
- per evitare la riassunzione di abacavir e dolutegravir, i pazienti che vanno incontro ad una sospetta HSR devono essere informati di smaltire le compresse rimanenti di Triumeq.

##### Descrizione clinica delle HSR

Reazioni di ipersensibilità sono state segnalate in meno dell'1 % dei pazienti trattati con dolutegravir negli studi clinici, ed erano caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e, talvolta, disfunzioni d'organo incluse reazioni epatiche severe.

L'HSR ad abacavir è stata ben caratterizzata nel corso degli studi clinici e durante l'esposizione post marketing. I sintomi generalmente insorgevano entro le prime sei settimane (tempo mediano di insorgenza 11 giorni) dall'inizio del trattamento con abacavir, **anche se tali reazioni possono insorgere in qualsiasi momento durante il corso della terapia.**

In quasi tutte le HSR ad abacavir si verificheranno febbre e/o eruzione cutanea. Altri segni e sintomi che sono stati osservati nell'ambito della HSR ad abacavir sono descritti in dettaglio nel paragrafo 4.8 (Descrizione di reazioni avverse selezionate), inclusi sintomi respiratori e gastroenterici. È importante sottolineare che tali sintomi **possono condurre ad una diagnosi errata di HSR come patologia respiratoria (polmonite, bronchite, faringite) o gastroenterite.** I sintomi correlati a questa HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e **possono essere pericolosi per la vita.** Questi sintomi generalmente si risolvono dopo la sospensione di abacavir.

Raramente pazienti che hanno interrotto abacavir per ragioni diverse dai sintomi dell'HSR sono andati incontro anche a reazioni pericolose per la vita entro qualche ora dalla ripresa della terapia con abacavir (vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate). La riassunzione di abacavir in tali pazienti deve avvenire in un ambiente dove sia disponibile un pronto intervento medico.

## Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono essere in parte correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi e il peso, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

## Malattia epatica

La tollerabilità e l'efficacia di Triumeq non sono state stabilite nei pazienti con significativi disturbi epatici pre-esistenti. Triumeq non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, tra cui l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora si evidenzia un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento.

## Pazienti con epatite cronica B o C

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia di associazione antiretrovirale sono considerati ad aumentato rischio di reazioni avverse epatiche severe e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C si deve fare riferimento alle relative informazioni dei singoli medicinali.

Triumeq contiene lamivudina che è attiva contro il virus dell'epatite B. Abacavir e dolutegravir sono privi di tale attività. Lamivudina in monoterapia non è generalmente considerata un trattamento adeguato per l'epatite B, poiché il rischio di sviluppare resistenza al virus dell'epatite B è elevato. Se Triumeq viene impiegato nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B è pertanto necessario in genere un altro antivirale. Si deve fare riferimento alle linee guida per il trattamento.

Se Triumeq viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei *marker* di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione di lamivudina può provocare una riacutizzazione dell'epatite.

## Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy* - CART) può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi pertinenti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento adeguato. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Un aumento dei valori dei parametri biochimici epatici coerenti con la sindrome da riattivazione immunitaria è stato osservato in alcuni pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C all'inizio della terapia con dolutegravir. Si raccomanda il monitoraggio dei parametri biochimici epatici nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C (vedere "Pazienti con epatite cronica B o C" precedentemente in questo paragrafo nonché il paragrafo 4.8).

### Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. È stata segnalata disfunzione mitocondriale nei neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; questa segnalazione riguardava prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati segnalati disturbi neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disturbi neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenti manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Tali risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

### Eventi cardiovascolari

Sebbene i dati disponibili da studi clinici e osservazionali con abacavir mostrino risultati contraddittori, diversi studi suggeriscono un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (in particolare infarto del miocardio) nei pazienti trattati con abacavir. Pertanto, quando si prescrive Triumeq, si devono intraprendere azioni per minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia).

Inoltre, quando si trattano pazienti ad alto rischio cardiovascolare, si devono prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative al regime contenente abacavir.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, bifosfonati, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

### Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere avvisati che Triumeq o qualsiasi altra terapia antiretrovirale non guarisce l'infezione da HIV e che essi possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

### Resistenza ai farmaci

L'uso di Triumeq non è raccomandato nei pazienti con resistenza agli inibitori dell'integrasi dal momento che ci sono dati insufficienti per raccomandare una dose di dolutegravir negli adolescenti, nei bambini e nei neonati con resistenza agli inibitori dell'integrasi.

### Interazioni farmacologiche

La dose raccomandata di dolutegravir deve essere aggiustata, se somministrato insieme a rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni, etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

Triumeq non deve essere co-somministrato con antiacidi contenenti cationi polivalenti. Si raccomanda l'assunzione di Triumeq 2 ore prima o 6 ore dopo questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Se assunto con il cibo, Triumeq e integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio, possono essere assunti contemporaneamente. Se Triumeq viene somministrato a digiuno, si raccomanda di assumere integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Triumeq (vedere paragrafo 4.5).

Dolutegravir aumenta le concentrazioni di metformina. Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la somministrazione concomitante di dolutegravir con metformina usata per mantenere il controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.5). Metformina è eliminata per via renale e pertanto è importante monitorare la funzionalità renale quando viene somministrata in concomitanza con dolutegravir. Questa associazione può aumentare il rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata (stadio 3a clearance della creatinina [CrCl] 45 – 59 mL/min) e si raccomanda un approccio prudente. Deve essere fortemente presa in considerazione una riduzione della dose di metformina.

L'associazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Triumeq non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente dolutegravir, abacavir, lamivudina o emtricitabina, tranne nei casi in cui, a causa di interazioni farmacologiche, è indicata una correzione della dose di dolutegravir (vedere paragrafo 4.5).

### Eccipienti

Triumeq contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Triumeq contiene dolutegravir, abacavir e lamivudina, pertanto ogni interazione che sia stata identificata con i singoli medicinali può verificarsi anche con Triumeq. Nessuna interazione farmacologica clinicamente significativa è attesa tra dolutegravir, abacavir e lamivudina.

### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di dolutegravir, abacavir e lamivudina

Dolutegravir è eliminato principalmente attraverso la via metabolica mediata dall'enzima uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT)1A1. Dolutegravir è anche un substrato di UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteina P (P-gp) e proteina di resistenza del cancro della mammella (*breast cancer resistance protein* - BCRP). La co-somministrazione di Triumeq e altri medicinali che inibiscono UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 e/o P-gp può pertanto aumentare la concentrazione plasmatica di dolutegravir. I medicinali che inducono questi enzimi o trasportatori possono diminuire la concentrazione plasmatica di dolutegravir e ridurre l'effetto terapeutico di dolutegravir (vedere Tabella 3).

L'assorbimento di dolutegravir è ridotto da alcuni medicinali antiacidi (vedere Tabella 3).

Abacavir è metabolizzato da UGT (UGT2B7) e dall'alcol deidrogenasi; la co-somministrazione di induttori (ad esempio rifampicina, carbamazepina e fenitoina) o inibitori (ad esempio acido valproico) degli enzimi UGT o di composti eliminati attraverso l'alcol deidrogenasi può alterare l'esposizione ad abacavir.

Lamivudina viene eliminata per via renale. La secrezione renale attiva di lamivudina nell'urina avviene attraverso OCT2 e il trasportatore *multidrug and toxin extrusion transporter* (MATE1 e MATE2-K). È stato dimostrato che trimetoprim (un inibitore di questi trasportatori farmacologici) aumenta le concentrazioni plasmatiche di lamivudina; tuttavia, l'aumento risultante non è stato clinicamente significativo (vedere Tabella 3). Dolutegravir è un inibitore degli OCT2 e MATE1; tuttavia, le concentrazioni di lamivudina erano uguali con o senza co-somministrazione di dolutegravir sulla base di un'analisi di uno studio incrociato che indica che dolutegravir non ha alcun effetto sull'esposizione a lamivudina *in vivo*. Lamivudina è anche un substrato del trasportatore di assorbimento epatico OCT1. Poiché l'eliminazione epatica ha un ruolo minore nella *clearance* di lamivudina, è improbabile che le interazioni farmacologiche dovute all'inibizione di OCT1 abbiano un significato clinico.

Sebbene abacavir e lamivudina siano substrati delle BCRP e P-gp *in vitro*, data l'elevata biodisponibilità assoluta di abacavir e lamivudina (vedere paragrafo 5.2), è improbabile che gli inibitori di questi trasportatori di efflusso abbiano un impatto clinicamente rilevante sulle concentrazioni di abacavir o di lamivudina.

#### Effetto di dolutegravir, abacavir e lamivudina sulla farmacocinetica di altri medicinali

*In vivo*, dolutegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del CYP3A4. Sulla base dei dati *in vivo* e/o *in vitro* non si prevede che dolutegravir abbia effetti sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati di qualunque principale enzima o trasportatore come CYP3A4, CYP2C9 e P-gp (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.2).

*In vitro*, dolutegravir ha inibito i trasportatori renali OCT2 e MATE1. *In vivo*, è stata osservata nei pazienti una diminuzione del 10-14 % della clearance della creatinina (la frazione secreta dipende dal trasporto di OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali per i quali l'escrezione è dipendente da OCT2 e/o MATE-1 [ad esempio, fampridina (nota anche come dalfampridina), metformina] (vedere Tabella 3).

*In vitro*, dolutegravir ha inibito i trasportatori dell'assorbimento renale degli anioni organici (OAT)1 e OAT3. Sulla base della mancanza di effetto sulla farmacocinetica *in vivo* del substrato di OAT tenofovir, è improbabile l'inibizione *in vivo* di OAT1. L'inibizione di OAT3 non è stata studiata *in vivo*. Dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali la cui escrezione è dipendente da OAT3.

*In vitro* abacavir ha dimostrato un potenziale di inibire il CYP1A1 e un potenziale limitato di inibire il metabolismo mediato dal CYP3A4. Abacavir è stato un inibitore di MATE1; le conseguenze cliniche non sono note.

*In vitro* lamivudina è stata un inibitore di OCT1 e OCT2; le conseguenze cliniche non sono note.

Nella Tabella 3 sono elencate le interazioni stabilite e potenziali con medicinali antiretrovirali e non antiretrovirali selezionati.

#### Tabella delle interazioni

Le interazioni tra dolutegravir, abacavir, lamivudina e medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 3 (aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “C<sub>max</sub>”, concentrazione alla fine dell'intervallo di dose come “C<sub>t</sub>”). La tabella non deve essere considerata esaustiva ma rappresentativa delle classi studiate.

Tabella 3: Interazioni farmacologiche

Medicinali per area terapeutica	Interazione: variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<b>Medicinali antiretrovirali</b>		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etravirina ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati diminuisce la concentrazione plasmatica di dolutegravir. La dose raccomandata di dolutegravir deve essere aggiustata per i pazienti in trattamento con etravirina senza inibitori della proteasi potenziati.  <b>Bambini di peso da almeno 14 kg a meno di 25 kg:</b> Le raccomandazioni di dosaggio sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavirenz ↔ (controlli storici) (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir deve essere aggiustata quando co-somministrato con efavirenz.  <b>Bambini di peso da almeno 14 kg a meno di 25 kg:</b> Le raccomandazioni di dosaggio sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (non studiata, è attesa una riduzione nell'esposizione simile a quella osservata con efavirenz a causa dell'induzione)	La co-somministrazione con nevirapina può diminuire la concentrazione plasmatica di dolutegravir a causa dell'induzione enzimatica e non è stata studiata. L'effetto di nevirapina sull'esposizione a dolutegravir è probabilmente simile o inferiore a quello di efavirenz. La dose raccomandata di dolutegravir deve essere aggiustata quando co-somministrato con nevirapina.  <b>Bambini di peso da almeno 14 kg a meno di 25 kg:</b> Le raccomandazioni di dosaggio sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Triumeq è somministrato in associazione con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.
Emtricitabina, didanosina, stavudina, zidovudina.	Interazione non studiata	L'uso di Triumeq non è raccomandato in associazione a medicinali contenenti emtricitabina perché sia lamivudina (in Triumeq) sia emtricitabina sono analoghi della citidina (ossia vi è un rischio di interazione intracellulare) (vedere paragrafo 4.4).
<i>Inibitori della proteasi</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (controlli storici) (inibizione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.



<b>Medicinali anti-infettivi</b>		
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Abacavir	Interazione non studiata	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Triumeq a meno che il paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg singola dose)	Lamivudina: AUC ↑43% C <sub>max</sub> ↑7%  Trimetoprim: AUC ↔  Sulfametossazolo: AUC ↔  (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose di dolutegravir deve essere aggiustata quando co-somministrato con rifampicina.  <b>Bambini di peso da almeno 14 kg a meno di 25 kg:</b> Le raccomandazioni di dosaggio sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Anticonvulsivanti</b>		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	La dose raccomandata di dolutegravir deve essere aggiustata quando co-somministrato con carbamazepina.  <b>Bambini di peso da almeno 14 kg a meno di 25 kg:</b> Le raccomandazioni di dosaggio sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoina/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (non studiata, diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina)	La dose raccomandata di dolutegravir deve essere aggiustata quando co- sommministrato con questi induttori metabolici.  <b>Bambini di peso da almeno 14 kg a meno di 25 kg:</b> Le raccomandazioni di dosaggio sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).
<b>Antistaminici (antagonisti dei recettori H2 dell'istamina)</b>		
Ranitidina	Interazione non studiata  Improbabile interazione clinicamente significativa	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina	Interazione non studiata  Improbabile interazione clinicamente significativa	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Citotossici</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata  <i>In vitro</i> lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	L'uso concomitante di Triumeq con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
<b>Oppioidi</b>		
Metadone/Abacavir (da 40 a 90 mg una volta al giorno per 14 giorni/600 mg singola dose, poi 600 mg due volte al giorno per 14 giorni)	Abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadone: CL/F ↑22%	L'aggiustamento della dose di metadone può non essere necessario nella maggior parte dei pazienti; talvolta può essere richiesta una modifica graduale della dose di metadone.
<b>Retinoidi</b>		
Composti retinoidi (ad esempio Isotretinoina)	Interazione non studiata.  Possibile interazione considerata la stessa via di eliminazione attraverso l'alcol deidrogenasi (componente abacavir).	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.

<b>Varie</b>		
<i>Alcol</i>		
Etanolo/Dolutegravir Etanolo/Lamivudina	Interazione non studiata (inibizione dell'alcol deidrogenasi)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Etanolo/Abacavir (0,7 g/kg singola dose/600 mg singola dose)	Abacavir: AUC ↑ 41% Etanolo: AUC ↔	
<i>Sorbitolo</i>		
Sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Singola dose di lamivudina 300 mg soluzione orale  Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Quando possibile, evitare la co- somministrazione cronica di Triumeq con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1 qualora la co- somministrazione cronica non possa essere evitata.
<i>Bloccanti del canale del potassio</i>		
Fampridina (nota anche come dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina ↑	La co-somministrazione di dolutegravir può potenzialmente provocare crisi epilettiche a causa dell'aumento della concentrazione plasmatica di fampridina mediante l'inibizione del trasportatore OCT2; la co-somministrazione non è stata studiata. La co-somministrazione di fampridina con Triumeq è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiacidi ed integratori</i>		
Antiacidi contenenti magnesio/alluminio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Antiacidi contenenti magnesio/alluminio devono essere somministrati ben separati nel tempo dall'assunzione di Triumeq (minimo 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Triumeq).

Integratori di calcio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	<p>– Se assunti con il cibo, Triumeq e integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio possono essere assunti contemporaneamente.</p> <p>– Se Triumeq è assunto a digiuno, tali integratori devono essere assunti minimo 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Triumeq.</p> <p>Le riduzioni dell'esposizione a dolutegravir riportate sono state osservate con l'assunzione di dolutegravir e questi integratori in condizioni di digiuno. A stomaco pieno, i cambiamenti dell'esposizione, dopo l'assunzione con integratori di calcio o di ferro, erano modificati dalla presenza del cibo, dando così luogo ad un'esposizione simile a quella ottenuta con dolutegravir somministrato a digiuno.</p>
Integratori di ferro/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	
Multivitaminici (contenenti calcio, ferro e magnesio) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Corticosteroidi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Antidiabetici</i>		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg una volta al giorno: metformina AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66%  Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg due volte al giorno: metformina AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la somministrazione concomitante di dolutegravir con metformina per mantenere il controllo della glicemia. Nei pazienti con compromissione renale moderata si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando co-somministrata con dolutegravir a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata dovuta all'aumentata concentrazione di metformina (vedere paragrafo 4.4).
<i>Prodotti erboristici</i>		
Erba di S. Giovanni/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (non studiata, diminuzione attesa dovuta all'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina)	La dose raccomandata di dolutegravir deve essere aggiustata quando co-somministrato con l'erba di S. Giovanni.  <b>Bambini di peso da almeno 14 kg a meno di 25 kg:</b> Le raccomandazioni di dosaggio sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Norelgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Effetto di dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Effetto di dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir non ha alcun effetto farmacodinamico sull'ormone luteinizzante (LH), sull'ormone follicolo stimolante (FSH) e sul progesterone. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali quando co-somministrati con Triumeq.
<i>Antipertensivi</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , abacavir inibisce il CYP1A1. La somministrazione concomitante di una singola dose di riociguat (0,5 mg) a pazienti con infezione da HIV che ricevono Triumeq ha portato ad una AUC <sub>(0-∞)</sub> di riociguat approssimativamente tre volte superiore rispetto alla AUC <sub>(0-∞)</sub> storica di riociguat riportata nei soggetti sani.	Potrebbe essere necessario ridurre la dose di riociguat, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di riociguat per le raccomandazioni sul dosaggio

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere consigliate sul potenziale rischio di difetti del tubo neurale con dolutegravir (un componente di Triumeq, vedere di seguito), tenendo anche in considerazione misure contraccettive efficaci.

Se una donna pianifica una gravidanza, i benefici e i rischi di continuare il trattamento con Triumeq devono essere discussi con la paziente.

### Gravidanza

L'esperienza nell'uomo proveniente da uno studio di sorveglianza sugli esiti alla nascita condotto in Botswana mostra un lieve aumento dei difetti del tubo neurale; 7 casi su 3.591 parti (0,19 %; 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) in madri trattate con regimi contenenti dolutegravir al momento del concepimento rispetto a 21 casi su 19.361 parti (0,11 %; 95 % CI 0,07%, 0,17%) in donne esposte a regimi non contenenti dolutegravir al momento del concepimento.

L'incidenza dei difetti del tubo neurale nella popolazione generale varia da 0,5-1 caso ogni 1000 nati vivi (0,05-0,1 %). La maggior parte dei difetti del tubo neurale si verificano entro le prime 4 settimane di sviluppo embrionale dopo il concepimento (circa 6 settimane dopo l'ultimo ciclo mestruale). Se viene confermata una gravidanza nel primo trimestre mentre si assume Triumeq, si deve discutere con la paziente

circa i benefici e i rischi di continuare con Triumeq o di passare ad un altro regime antiretrovirale tenendo conto dell'età gestazionale e del periodo di tempo critico dello sviluppo di difetti del tubo neurale.

I dati analizzati dal Registro delle Gravidanze degli Antiretrovirali (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) non indicano un aumento del rischio di gravi difetti alla nascita in oltre 600 donne esposte a dolutegravir durante la gravidanza, ma sono al momento insufficienti per determinare quale sia il rischio di difetti del tubo neurale.

In studi di tossicità riproduttiva sugli animali con dolutegravir, non sono stati identificati esiti avversi nello sviluppo, compresi i difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3).

Più di 1000 esiti da esposizione a dolutegravir durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza non mostrano alcuna evidenza di aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale. Triumeq può essere usato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza quando il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Dolutegravir attraversa la placenta negli esseri umani. Nelle donne in gravidanza affette da HIV, la concentrazione media di dolutegravir nel cordone ombelicale del feto è stata circa 1,3 volte superiore rispetto alla concentrazione plasmatica periferica materna.

Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di dolutegravir nei neonati.

Per quanto riguarda lamivudina, una grande quantità di dati (più di 5200 esiti dal primo trimestre di gravidanza) indica che non vi è alcuna tossicità in termini di malformazioni. Una quantità moderata di dati (più di 1200 esiti dal primo trimestre di gravidanza) indica che non vi è alcuna tossicità in termini di malformazioni con l'uso di abacavir.

Abacavir e lamivudina possono inibire la replicazione del DNA cellulare e abacavir ha dimostrato di essere cancerogeno in modelli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta.

#### *Disfunzione mitocondriale*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* hanno dimostrato di causare danno mitocondriale di grado variabile. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

#### Allattamento

Dolutegravir viene escreto nel latte materno in piccole quantità (è stato dimostrato un rapporto medio tra dolutegravir latte materno/plasma materno di 0,033). Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di dolutegravir nei neonati/bambini piccoli.

Abacavir e i suoi metaboliti sono escreti nel latte delle femmine di ratto che allattano. Abacavir è anche escreto nel latte materno umano.

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4 % delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di abacavir e lamivudina quando somministrati a bambini di età inferiore a tre mesi.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

## Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di dolutegravir, abacavir o lamivudina sulla fertilità umana femminile o maschile. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto di dolutegravir, abacavir o lamivudina sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Triumeq ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri durante il trattamento con dolutegravir.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente correlate a dolutegravir e abacavir/lamivudina sono state nausea (12 %), insonnia (7 %), capogiri (6 %) e cefalea (6 %).

Molte delle reazioni avverse riportate nella tabella di seguito si verificano comunemente (nausea, vomito, diarrea, febbre, letargia, eruzione cutanea) nei pazienti con ipersensibilità ad abacavir. Pertanto, i pazienti con uno qualsiasi di questi sintomi devono essere attentamente controllati per verificare la presenza di tale ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Molto raramente sono stati segnalati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens - Johnson o necrolisi epidermica tossica senza poter escludere un'ipersensibilità ad abacavir. In tali casi i medicinali contenenti abacavir devono essere definitivamente sospesi.

La reazione avversa più severa correlata al trattamento con dolutegravir e abacavir/lamivudina, osservata in singoli pazienti, è stata una reazione di ipersensibilità che comprendeva eruzione cutanea ed effetti epatici severi (vedere paragrafo 4.4 e Descrizione di reazioni avverse selezionate in questo paragrafo).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse con i componenti di Triumeq dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing sono elencate nella Tabella 4 in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Tabella 4: Tabella delle reazioni avverse associate all'associazione di dolutegravir + abacavir/lamivudina in un'analisi di dati aggregati da: studi clinici dalla fase IIb alla fase IIIb o dall'esperienza post marketing; reazioni avverse al trattamento con dolutegravir, abacavir e lamivudina dagli studi clinici e dall'esperienza post marketing, quando usati con altri antiretrovirali.

<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Non comune:	neutropenia <sup>1</sup> , anemia <sup>1</sup> , trombocitopenia <sup>1</sup>
Molto raro:	aplasia specifica della serie rossa <sup>1</sup>
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comune:	ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
Non comune:	sindrome da riattivazione immunitaria (vedere paragrafo 4.4)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Comune:	anoressia <sup>1</sup>
Non comune:	ipertrigliceridemia, iperglicemia
Molto raro:	acidosi lattica <sup>1</sup>
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Molto comune:	insonnia
Comune:	sogni anormali, depressione, ansia <sup>1</sup> , incubi, disturbi del sonno
Non comune:	idea suicida o tentato suicidio (in particolare nei pazienti con storia clinica pre-esistente di depressione o malattie psichiatriche), attacco di panico
Raro:	suicidio compiuto (in particolare nei pazienti con una storia clinica pre-esistente di depressione o di malattia psichiatrica)
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiri, sonnolenza, letargia <sup>1</sup>
Molto raro:	neuropatia periferica <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Comune:	tosse <sup>1</sup> , sintomatologia nasale <sup>1</sup>
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	nausea, diarrea
Comune:	vomito, flatulenza, dolore addominale, dolore addominale superiore, distensione addominale, disturbi addominali, malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia
Raro:	pancreatite <sup>1</sup>
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune	aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e/o dell'aspartato aminotransferasi (AST)
Non comune:	epatite
Raro:	insufficienza epatica acuta <sup>1</sup> , bilirubina aumentata <sup>2</sup>

<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	eruzione cutanea, prurito, alopecia <sup>1</sup>
Molto raro:	eritema multiforme <sup>1</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necrolisi epidermica tossica <sup>1</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	artralgia <sup>1</sup> , disturbi muscolari <sup>1</sup> (inclusa mialgia <sup>1</sup> )
Raro:	rabdomiolisi <sup>1</sup>
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	stanchezza
Comune:	astenia, febbre <sup>1</sup> , malessere <sup>1</sup>
<i>Esami diagnostici:</i>	
Comune:	aumenti della CPK, aumento del peso
Raro:	aumenti dell'amilasi <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Questa reazione avversa è stata identificata dagli studi clinici o dall'esperienza post-marketing per dolutegravir, abacavir o lamivudina quando usati con altri antiretrovirali o dall'esperienza post-marketing con Triumeq. <sup>2</sup> In associazione con aumenti delle transaminasi.	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Reazioni di ipersensibilità*

Sia abacavir che dolutegravir sono associati a un rischio di reazioni di ipersensibilità (HSR) che sono state osservate più comunemente con abacavir. La reazione di ipersensibilità osservata con ciascuno di questi medicinali (descritta di seguito) ha in comune alcune caratteristiche come febbre e/o eruzione cutanea con altri sintomi che indicano un coinvolgimento multi-organo. Il tempo di insorgenza è stato tipicamente di 10-14 giorni per le reazioni associate sia ad abacavir e dolutegravir, sebbene le reazioni ad abacavir possano verificarsi in ogni momento durante la terapia. Il trattamento con Triumeq deve essere interrotto immediatamente se una HSR non può essere esclusa in base a una valutazione clinica e la terapia con Triumeq o altri medicinali contenenti abacavir o dolutegravir non deve mai più essere ripresa. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per ulteriori dettagli sulla gestione del paziente in caso di una sospetta HSR a Triumeq.

##### *Ipersensibilità a dolutegravir*

I sintomi includevano eruzione cutanea, sintomi sistemici e, talvolta, disfunzioni d'organo incluse gravi reazioni epatiche.

##### *Ipersensibilità ad abacavir*

I segni e i sintomi di questa HSR sono elencati di seguito. Questi sono stati identificati dagli studi clinici o dalla farmacovigilanza post-marketing. Quelli riportati in almeno il 10 % dei pazienti con reazione di ipersensibilità sono evidenziati in grassetto.

Quasi tutti i pazienti che sviluppano reazioni di ipersensibilità avranno febbre e/o eruzione cutanea (generalmente maculopapulare o orticarioide) come parte della sindrome, tuttavia, alcune reazioni si sono manifestate senza eruzione cutanea o febbre. Altri sintomi principali includono sintomi gastrointestinali, respiratori o sistemici come stato di letargia e malessere.

<i>Cute</i>	<b>Eruzione cutanea</b> (generalmente maculopapulare o orticarioide)
<i>Tratto gastrointestinale</i>	<b>Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale</b> , ulcerazioni della bocca
<i>Tratto respiratorio</i>	<b>Dispnea, tosse</b> , mal di gola, sindrome da distress respiratorio nell'adulto, insufficienza respiratoria
<i>Varie</i>	<b>Febbre, letargia, malessere</b> , edema, linfadenopatia, ipotensione, congiuntivite, anafilassi
<i>Neurologia/psichiatria</i>	<b>Cefalea</b> , parestesia
<i>Ematologia</i>	Linfopenia
<i>Fegato/pancreas</i>	<b>Alterazione dei test di funzionalità epatica</b> , epatite, insufficienza epatica
<i>Apparato muscoloscheletrico</i>	<b>Mialgia</b> , raramente miolisi, artralgia, creatina fosfochinasi elevata
<i>Urologia</i>	Creatinina elevata, insufficienza renale

I sintomi correlati a questa HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e possono essere pericolosi per la vita e in rari casi sono stati ad esito fatale.

La riassunzione di abacavir dopo una HSR ad abacavir provoca un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. Tale ripresentazione dell'HSR è generalmente più grave della forma verificatasi all'inizio e può comprendere ipotensione pericolosa per la vita e morte. Reazioni simili si sono verificate raramente dopo la riassunzione di abacavir nei pazienti che avevano manifestato solo uno dei sintomi principali dell'ipersensibilità (vedere sopra) prima di interrompere abacavir; in rarissimi casi, sono state riferite reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano ripreso la terapia e che non avevano manifestato in precedenza sintomi di HSR (ossia, pazienti precedentemente considerati tolleranti ad abacavir).

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

#### *Osteonecrosi*

Casi di osteonecrosi sono stati segnalati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi non è conosciuta (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sindrome da riattivazione immunitaria*

Nei pazienti con infezioni da HIV con grave immunodeficienza quando viene istituita la CART, può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Variazioni nei parametri biochimici di laboratorio

Si sono verificati aumenti della creatinina sierica entro la prima settimana di trattamento con dolutegravir che sono poi rimasti stabili per 96 settimane. Nello studio SINGLE si è osservato un cambiamento medio rispetto al basale di 12,6 µmol/L dopo 96 settimane di trattamento. Tali cambiamenti non sono considerati rilevanti dal punto di vista clinico dal momento che non riflettono una modifica nella velocità di filtrazione glomerulare.

Sono stati anche segnalati aumenti asintomatici della creatin-fosfochinasi (CPK) con la terapia con

dolutegravir soprattutto in associazione all'esercizio fisico.

### Co-infezione con il virus dell'epatite B o C

Negli studi di Fase III di dolutegravir è stato permesso l'arruolamento dei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C a condizione che i valori dei parametri biochimici epatici al basale non eccedessero di 5 volte il limite superiore della norma (ULN). Complessivamente, il profilo di sicurezza nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C è risultato simile a quello osservato nei pazienti senza infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C, sebbene le frequenze delle anomalie delle ALT e AST fossero maggiori nel sottogruppo con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C per tutti i gruppi di trattamento.

### Popolazione pediatrica

Non vi sono dati provenienti da studi clinici sugli effetti di Triumeq nella popolazione pediatrica. I singoli componenti sono stati studiati nei neonati, nei bambini e negli adolescenti.

Sulla base dei dati disponibili con dolutegravir usato in associazione con gli altri medicinali antiretrovirali per trattare i neonati, i bambini e gli adolescenti, non sono stati identificati ulteriori problemi di sicurezza oltre a quelli osservati nella popolazione adulta.

Le singole preparazioni di abacavir e lamivudina sono state studiate separatamente e come *backbone* di due nucleosidici in associazione alla terapia antiretrovirale per il trattamento di pazienti pediatriche con infezione da HIV *naïve* alla ART e già trattati con ART (i dati disponibili sull'uso di abacavir e lamivudina nei bambini di età inferiore a tre mesi sono limitati). Non sono stati osservati ulteriori tipi di reazioni avverse oltre a quelle caratterizzate nella popolazione adulta.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati identificati sintomi o segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con dolutegravir abacavir o lamivudina, se si escludono quelli indicati come reazioni avverse.

Ove disponibile, si deve seguire un trattamento come clinicamente indicato o come raccomandato dai centri nazionali anti-veleno. Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di Triumeq. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto ad un trattamento di supporto con monitoraggio appropriato, se necessario. Poiché lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio può essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata. Non è noto se abacavir possa essere eliminato dalla dialisi peritoneale o dalla emodialisi. Poiché dolutegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga eliminato significativamente dalla dialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR13.

## Meccanismo d'azione

Dolutegravir inibisce l'integrasi dell'HIV attraverso il legame con il sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di *strand transfer* dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale che è essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

Abacavir e lamivudina sono potenti inibitori selettivi dell'HIV-1 e HIV-2. Sia abacavir che lamivudina sono metabolizzati in maniera sequenziale da chinasi intracellulari nelle rispettive forme attive 5'-trifosfato (TP), che sono i metaboliti attivi con un'ampia emivita intracellulare che supporta il dosaggio di una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Lamivudina-TP (un analogo della citidina) e carbovir-TP (la forma trifosfata attiva di abacavir, un analogo della guanosina) sono substrati e inibitori competitivi della trascrittasi inversa dell'HIV (TI). Tuttavia, la loro principale azione antivirale consiste nell'incorporazione della forma monofosfato nella catena di DNA virale, portando all'interruzione della catena stessa. Abacavir e lamivudina trifosfato mostrano un'affinità significativamente minore per la DNA polimerasi delle cellule ospiti.

## Effetti farmacodinamici

### *Attività antivirale in vitro*

Dolutegravir, abacavir e lamivudina hanno mostrato di inibire la replicazione dei ceppi di laboratorio e degli isolati clinici del virus HIV in un numero di tipi cellulari, comprese le linee di cellule T trasformate, linee cellulari derivanti da monociti/macrofagi e colture primarie di cellule mononucleate attivate del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells* - PBMC) e monociti/macrofagi. La concentrazione di principio attivo necessaria per avere effetto sulla replicazione virale del 50 % ( $IC_{50}$  - *half maximal inhibitory concentration* - concentrazione inibente il 50 %) variava a seconda del tipo di virus e della cellula ospite.

L' $IC_{50}$  per dolutegravir misurata nei vari ceppi di laboratorio utilizzando PBMC è stata 0,5 nM, mentre, quando venivano impiegate cellule MT-4 variava da 0,7 a 2 nM. Si sono osservati simili valori di  $IC_{50}$  per gli isolati clinici senza alcuna grande differenza tra i sottotipi; nel gruppo di 24 isolati dell'HIV-1 dei *clades* A, B, C, D, E, F, G e il gruppo O il valore medio di  $IC_{50}$  è stato di 0,2 nM (intervallo 0,02-2,14). Il valore medio di  $IC_{50}$  per 3 isolati dell'HIV-2 è stato di 0,18 nM (intervallo 0,09-0,61).

L' $IC_{50}$  media di abacavir contro ceppi di laboratorio di HIV-1IIIIB e HIV-1HXB2 variava da 1,4 a 5,8  $\mu$ M. La mediana o la media dei valori di  $IC_{50}$  per lamivudina contro ceppi di laboratorio di HIV-1 variava da 0,007 a 2,3  $\mu$ M. L' $IC_{50}$  media contro ceppi di laboratorio di HIV-2 (LAV2 ed EHO) variava da 1,57 a 7,5  $\mu$ M per abacavir e da 0,16 a 0,51  $\mu$ M per lamivudina.

I valori di  $IC_{50}$  di abacavir contro i sottotipi (A-G) del gruppo M dell'HIV-1 variavano da 0,002 a 1,179  $\mu$ M, contro il gruppo O da 0,022 a 1,21  $\mu$ M, e contro gli isolati dell'HIV-2, da 0,024 a 0,49  $\mu$ M. Per lamivudina, i valori di  $IC_{50}$  contro i sottotipi (A-G) dell'HIV-1 variavano da 0,001 a 0,170  $\mu$ M, contro il gruppo O, da 0,030 a 0,160  $\mu$ M e contro gli isolati dell'HIV-2 da 0,002 a 0,120  $\mu$ M nelle cellule mononucleate del sangue periferico.

Gli isolati HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; e il sottotipo C o CRF\_AC, n=13) provenienti da 37 pazienti non trattati in Africa e Asia erano sensibili ad abacavir (modifiche di  $IC_{50}$  < 2,5 volte), e lamivudina (modifiche di  $IC_{50}$  < 3,0 volte), ad eccezione di due isolati CRF02\_AG con cambiamenti di 2,9 e 3,4 volte per abacavir. Isolati del gruppo O provenienti da pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale testati per l'attività di lamivudina erano altamente sensibili.

L'associazione di abacavir e lamivudina ha dimostrato attività antivirale nelle colture cellulari contro gli isolati del sottotipo non B e gli isolati HIV-2 con attività antivirale equivalente agli isolati del sottotipo B.

### *Attività antivirale in associazione con altri antivirali*

Non è stato osservato alcun effetto antagonista con dolutegravir e altri antiretrovirali testati *in vitro* (stavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir e raltegravir). Inoltre, ribavirina non ha avuto alcun effetto evidente sull'attività di dolutegravir.

L'attività antivirale di abacavir nelle colture cellulari non è antagonizzata in caso di associazione agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, all'inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) nevirapina, o all'inibitore della proteasi (PI) amprenavir.

Nessun effetto antagonista è stato osservato *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, e zidovudina).

#### *Effetti sul siero umano*

Nel siero umano al 100 %, la media dello spostamento per l'attività di dolutegravir è stata di 75 volte, con una conseguente IC<sub>90</sub> proteica aggiustata di 0,064 ug/mL. Gli studi *in vitro* di legame con le proteine plasmatiche indicano che abacavir ha un legame di grado basso-moderato (circa 49 %) con le proteine plasmatiche umane a concentrazioni terapeutiche. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (meno del 36 %).

#### Resistenza

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

Il passaggio seriale è usato per studiare l'evoluzione della resistenza *in vitro*. Utilizzando il ceppo di laboratorio HIVIII, durante il passaggio per oltre 112 giorni, le mutazioni selezionate sono comparse lentamente con sostituzioni nella posizione S153Y ed F. Negli studi clinici queste mutazioni non sono state selezionate nei pazienti trattati con dolutegravir. Utilizzando il ceppo NL432, sono state selezionate le mutazioni E92Q (*Fold Change* FC 3) e G193E (FC 3). Queste mutazioni sono state selezionate nei pazienti con resistenza preesistente a raltegravir e che venivano trattati successivamente con dolutegravir (riportata come mutazione secondaria per dolutegravir).

In ulteriori esperimenti di selezione con isolati clinici del sub tipo B, è stata osservata, in tutti i cinque isolati, la mutazione R263K (dopo 20 settimane e oltre). Negli isolati del sottotipo C (n=2) e A/G (n=2) è stata selezionata, in un isolato, la sostituzione dell'integrasi R263K e, in due isolati, la G118R. Nel programma clinico, la mutazione R263K è stata rilevata in due singoli pazienti già trattati con ART, *naïve* agli inibitori dell'integrasi con sottotipi B e C, ma senza effetti sulla sensibilità *in vitro* a dolutegravir. Nei mutanti sito specifici, la G118R riduce la sensibilità a dolutegravir (FC 10), ma non è stata rilevata nei pazienti trattati con dolutegravir nel programma di fase III.

Le mutazioni primarie per raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q e T66I) non hanno effetto sulla sensibilità *in vitro* di dolutegravir come singole mutazioni. Quando le mutazioni riportate come mutazioni secondarie associate all'inibitore dell'integrasi (per raltegravir/elvitegravir) si aggiungono a queste mutazioni primarie (con esclusione di Q148) in esperimenti con mutanti sito specifici, la sensibilità di dolutegravir rimane a livello o vicino al *wild type*. Nel caso di virus con mutazione Q148, l'aumento di FC di dolutegravir è visto come un aumento del numero delle mutazioni secondarie. L'effetto delle mutazioni basate sulla Q148 (H/R/K) è stato anche coerente con gli esperimenti di passaggio *in vitro* con mutanti sito specifici. Nel passaggio seriale con mutanti sito specifici basati sul ceppo NL432 che presentano N155H o E92Q, non è stata osservata alcuna ulteriore selezione di resistenza (FC immutato, circa 1). Diversamente, partendo da mutanti che presentano la mutazione Q148H (FC 1), si accumulavano una varietà di mutazioni secondarie associate a raltegravir con conseguente aumento di FC a valori > di 10.

Un valore di *cut-off* fenotipico clinicamente rilevante (FC vs virus *wild type*) non è stato determinato; il miglior fattore predittivo di *outcome* è stata la resistenza genotipica.

Sono stati analizzati per la sensibilità a dolutegravir 705 isolati resistenti a raltegravir provenienti da pazienti trattati con raltegravir. Con dolutegravir si osserva un valore di FC < 10 verso il 94% dei 705 isolati clinici.

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

Negli studi di Fase IIb e di Fase III, nei pazienti non precedentemente trattati che assumevano dolutegravir + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), non si è osservato alcuno sviluppo di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI (n=876, follow-up di 48-96 settimane).

Nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici ma *naïve* alla classe dell'integrasi (studio SAILING), sono state osservate sostituzioni dell'inibitore dell'integrasi in 4/354 pazienti (*follow-up* 48 settimane) trattati con dolutegravir, che veniva somministrato in associazione a una terapia di base scelta dallo sperimentatore. Di questi quattro, due soggetti avevano avuto un'unica sostituzione dell'integrasi R263K, con un valore massimo di FC di 1,93, un soggetto aveva avuto una sostituzione polimorfa dell'integrasi V151V/I, con un valore massimo di FC 0,92 e un soggetto aveva avuto mutazioni dell'integrasi pre-esistenti e si è ipotizzato che sia stato trattato in precedenza con un inibitore dell'integrasi o che sia stato infettato per trasmissione con virus resistenti all'integrasi. La mutazione R263K è stata selezionata anche *in vitro* (vedere sopra).

### *Resistenza in vitro e in vivo: (abacavir e lamivudina)*

Isolati dell'HIV-1 resistenti ad abacavir sono stati selezionati *in vitro* e *in vivo* e sono associati a specifici cambiamenti genotipici nella regione del codone della trascrittasi inversa (TI) (codoni M184V, K65R, L74V e Y115F). Durante la selezione di abacavir *in vitro*, la mutazione M184V avveniva per prima e risultava in un aumento di due volte l'IC<sub>50</sub>, al di sotto del valore di *cut-off* di abacavir di 4,5 FC. Continui passaggi in concentrazioni di farmaco crescenti portavano ad una selezione di doppie mutazioni 65R/184V e 74V/184V della TI o triple mutazioni 74V/115Y/184V della TI. Due mutazioni conferivano un cambiamento da 7 a 8 volte la sensibilità ad abacavir e una combinazione di tre mutazioni era richiesta per conferire un cambiamento nella sensibilità maggiore di 8 volte.

La resistenza dell'HIV-1 a lamivudina riguarda lo sviluppo di una mutazione M184I o M184V, una modifica dell'aminoacido in posizione 184 vicino al sito attivo della TI. Questa variante emerge sia *in vitro* sia nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con terapia antiretrovirale contenente lamivudina. Virus con mutazione M184V mostrano una sensibilità notevolmente ridotta a lamivudina ed una capacità di replicazione virale diminuita *in vitro*. La mutazione M184V è associata a un aumento della resistenza ad abacavir di circa 2 volte ma non conferisce resistenza clinica per abacavir.

Isolati resistenti ad abacavir possono anche mostrare ridotta sensibilità a lamivudina. L'associazione abacavir/lamivudina ha dimostrato una diminuita sensibilità a virus con sostituzioni K65R con o senza la sostituzione M184V/I e a virus con mutazione L74V più sostituzione M184V/I.

Resistenza crociata tra dolutegravir o abacavir o lamivudina e antiretrovirali appartenenti ad altre classi ad esempio, PI o NNRTI, è improbabile.

### Effetti sull'elettrocardiogramma

Nessun effetto rilevante è stato osservato sull'intervallo QTc con dosi di dolutegravir eccedenti di circa 3 volte la dose clinica. Studi simili non sono stati condotti né con abacavir né con lamivudina.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Triumeq nei soggetti con infezione da HIV, *naïve* alla terapia è basata sulle analisi dei dati da alcuni studi clinici. Le analisi comprendevano due studi randomizzati, internazionali, in doppio cieco, con controllo attivo, SINGLE (ING114467) e SPRING-2 (ING113086), lo studio internazionale, in aperto, con controllo attivo, FLAMINGO (ING114915) e lo studio di non-inferiorità, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico, ARIA (ING117172).

Lo studio STRIVING (201147) era uno studio di *switch*, di non-inferiorità, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico, condotto su soggetti in soppressione virologica senza storia documentata di resistenza a qualsiasi classe.

Nello studio SINGLE, 833 pazienti sono stati trattati con dolutegravir 50 mg compresse rivestite con film una volta al giorno più l'associazione a dose fissa abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) oppure l'associazione a dose fissa efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Al basale, la media dell'età dei pazienti era di 35 anni, il 16 % erano femmine, il 32 % non bianchi, il 7 % aveva un'infezione concomitante da virus dell'epatite C e il 4 % era in classe C di *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC); queste caratteristiche erano simili tra i gruppi di trattamento. Gli *outcome* alla settimana 48 (inclusi quelli valutati attraverso le covariate chiave al basale) sono mostrati nella Tabella 5.

Tabella 5: Outcome virologico del trattamento randomizzato dello studio SINGLE a 48 settimane (algoritmo snapshot)

	48 settimane	
	DTG 50 mg + ABC/3TC una volta al giorno N=414	EFV/TDF/FTC una volta al giorno N=419
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL</b>	88 %	81 %
<b>Differenza del trattamento *</b>	7,4 % (95 % CI: 2,5 %, 12,3 %)	
<b>Non risposta virologica †</b>	5 %	6 %
<b>No dati virologici nella finestra a 48 settimane</b>	7 %	13 %
<b>Motivazioni</b>		
Studio/medicinale di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	2 %	10 %
Studio /medicinale di studio sospeso per altre ragioni §	5 %	3 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	0	< 1 %
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL dalle covariate al basale</b>		
<b>Carica virale plasmatica al basale (copie/mL)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100.000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100.000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
<b>Basale CD4+ (cell./ mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
da 200 a < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
<b>Genere</b>		
Maschio	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Femmina	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
<b>Razza</b>		
Bianca	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afro-americana/ Origine africana/altra	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
<b>Età (anni)</b>		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)
<p>* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione.            † Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento prima della 48<sup>a</sup> settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con ≥50 copie nella finestra della 48<sup>a</sup> settimana.            ‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi.            § Sono comprese motivazioni come ritiro del consenso, perdita al follow-up, spostamento del paziente, deviazione dal protocollo.            Note: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg nella formulazione di Kivexa/Epzicom, associazione a dose fissa (FDC).            EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabina 200 mg nella formulazione di Atripla FDC.</p>		

Nell'analisi primaria a 48 settimane, la percentuale di pazienti con soppressione virologica nel braccio dolutegravir + ABC/3TC è stata superiore rispetto al braccio EFV/TDF/FTC p=0,003; la stessa differenza del trattamento è stata osservata nei soggetti definiti dal livello al basale HIV RNA (< o > 100.000 copie/mL).

Il tempo mediano alla soppressione virologica è stato più breve con ABC/3TC + DGT (28 vs 84 giorni,  $p < 0,0001$ ). Il cambiamento medio aggiustato nella conta delle cellule CD4+ T dal basale è stato di 267 cellule rispetto 208 cellule/mm<sup>3</sup>, rispettivamente ( $p < 0,001$ ). L'analisi del tempo di soppressione virale e del cambiamento dal basale era pre-specificata e aggiustata per molteplicità. A 96 settimane la risposta è risultata rispettivamente dell'80 % vs 72 %. La differenza nell'*endpoint* è rimasta statisticamente significativa ( $p = 0,006$ ). Le risposte statisticamente maggiori in DTG+ABC/3TC erano dovute ad un tasso maggiore di ritiri a causa di eventi avversi nel braccio EFV/TDF/FTC, a prescindere dalla carica virale di base. Le differenze complessive di trattamento alla settimana 96 sono applicabili ai pazienti con carica virale bassa e alta al basale. A 144 settimane nella fase in aperto dello studio SINGLE, la soppressione virologica è rimasta stabile, il braccio DGT + ABC/3TC (71%) è risultato superiore al braccio EFV/TDF/FTC (63 %), la differenza di trattamento è stata dell'8,3 % (2,0, 14,6).

Nello studio SPRING-2, 822 pazienti sono stati trattati con dolutegravir 50 mg compresse rivestite con film una volta al giorno o con raltegravir 400 mg due volte al giorno (in cieco), entrambi somministrati con una dose fissa ABC/3TC (circa 40%) o TDF/FTC (circa 60%), somministrati in aperto. I dati demografici al basale e gli *outcome* sono riassunti nella Tabella 6. Dolutegravir è risultato non inferiore a raltegravir inclusi anche i sottogruppi di pazienti con abacavir/lamivudina come regime di *background*.

Tabella 6: Dati demografici e *outcome* virologici del trattamento randomizzato dello studio SPRING-2 (algoritmo snapshot)

	<b>DTG 50 mg una volta al giorno + 2 NRTI N=411</b>	<b>RAL 400 mg due volte al giorno + 2 NRTI N=411</b>
<b>Demografia</b>		
Età mediana (anni)	37	35
Femmine	15 %	14 %
Non bianchi	16 %	14 %
Epatite B e/o C	13 %	11 %
Classe C CDC	2 %	2 %
ABC/3TC backbone	41 %	40 %
<b>Risultati di efficacia alla settimana 48</b>		
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	88 %	85 %
Differenza di trattamento *	2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %)	
Non risposta virologica †	5 %	8 %
Nessun dato virologico alla finestra di 48 settimane	7 %	7 %
<b>Motivazioni</b>		
Studio/medicinale di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	2 %	1 %
Studio/medicinale di studio sospeso per altre ragioni §	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 copie/mL per quelli in ABC/3TC	86 %	87 %
<b>Risultati di efficacia alla settimana 96</b>		
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	81 %	76 %
Differenza di trattamento *	4,5 % (95 % CI: -1,1 %, 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 copie/mL per quelli in ABC/3TC	74 %	76 %
* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione.		
† Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento prima della 48 <sup>a</sup> settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con $\geq 50$ copie nella finestra della 48 <sup>a</sup> settimana.		
‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi.		
§ Sono comprese motivazioni come deviazione dal protocollo, perdita al follow-up e ritiro del consenso.		
Note: DGT = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

Nello studio FLAMINGO, 485 pazienti sono stati trattati con dolutegravir 50 mg compresse rivestite con film una volta al giorno o con darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una volta al giorno, entrambi con ABC/3TC (circa 33 %) o TDF/FTC (circa 67 %). Tutti i trattamenti erano somministrati in aperto. I dati demografici e gli *outcome* principali sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7: Dati demografici e *outcome* virologici alla settimana 48 del trattamento randomizzato dello studio FLAMINGO (algoritmo snapshot)

	<b>DTG 50 mg una volta al giorno  +2 NRTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg una volta al giorno +2 NRTI  N=242</b>
<b>Demografia</b>		
Età mediana (anni)	34	34
Femmine	13 %	17 %
Non bianchi	28 %	27 %
Epatite B e/o C	11 %	8 %
Classe C CDC	4 %	2 %
ABC/3TC backbone	33 %	33 %
<b>Risultati di efficacia alla settimana 48</b>		
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	90 %	83 %
Differenza di trattamento *	7,1 % (95 % CI: 0,9 %, 13,2 %)	
Non risposta virologica †	6 %	7 %
Nessun dato virologico alla finestra di 48 settimane	4 %	10 %
<b>Motivazioni</b>		
Studio/medicinale di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	1 %	4 %
Studio/medicinale di studio sospeso per altre ragioni §	2 %	5 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	< 1 %	2 %
HIV-1 RNA < 50 copie/mL per quelli in ABC/3TC	90 %	85 %
Tempo mediano alla soppressione virale**	28 giorni	85 giorni
* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione, p=0,025. † Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento prima della 48 <sup>a</sup> settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con ≥ 50 copie nella finestra della 48 <sup>a</sup> settimana. ‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso il trattamento a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi. § Sono comprese motivazioni come ritiro del consenso, perdita al follow-up, deviazione dal protocollo. ** p<0,001. Note: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.		

A 96 settimane, la soppressione virologica nel gruppo dolutegravir (80 %) è stata superiore rispetto al gruppo DRV/r (68 %) (differenza di trattamento aggiustata [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7, 20,2]). Le percentuali di risposta a 96 settimane sono state dell'82 % per DTG+ABC/3TC e del 75 % per DRV/r+ABC/3TC.

Nello studio ARIA (ING117172), uno studio di non-inferiorità, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico, a gruppi paralleli, 499 donne adulte con infezione da HIV-1 naïve alla ART sono state randomizzate 1:1 per ricevere DTG/ABC/3TC FDC compresse rivestite con film 50 mg/600 mg/300 mg o atazanavir 300 mg più ritonavir 100 mg più tenofovir disoproxil /emtricitabina 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), tutti somministrati una volta al giorno.

Tabella 8: Dati demografici e *outcome* virologici alla settimana 48 del trattamento randomizzato dello studio ARIA (algoritmo snapshot)

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Demografia</b>		
Età mediana (anni)	37	37
Femmine	100 %	100 %
Non bianchi	54 %	57 %
Epatite B e/o C	6 %	9 %
Classe C CDC	4 %	4 %
<b>Risultati di efficacia alla settimana 48</b>		
HIV-1 RNA <50 copie/mL	82 %	71 %
Differenza di trattamento	10,5 (da 3,1% a 17,8%) [p=0,005].	
Fallimento virologico	6 %	14 %
<u>Motivazioni</u>		
Dati nella finestra non sotto la soglia di 50 c/mL	2 %	6 %
Sospeso per mancanza di efficacia	2 %	<1 %
Sospeso per altre motivazioni sebbene non sotto la soglia	3 %	7 %
Nessun dato virologico	12 %	15 %
Sospeso a causa di EA o morte	4 %	7 %
Sospeso per altre motivazioni	6 %	6 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	2 %	2 %
EA = Evento avverso HIV-1 - virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 DTG/ABC/3TC FDC - abacavir/dolutegravir/lamivudina associazione a dose fissa ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atazanavir più ritonavir più tenofovir disoproxil/emtricitabina associazione a dose fissa		

STRIIVING (201147) è uno studio a 48 settimane, di non-inferiorità, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico nei pazienti senza alcun fallimento terapeutico precedente e senza nessuna resistenza documentata a qualsiasi classe. I soggetti in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 c/mL) sono stati assegnati in maniera randomizzata (1:1) a continuare il loro attuale regime ART (2 NRTI più un PI, NNRTI, o INI) o a passare ad ABC/DTG/3TC FDC compresse rivestite con film una volta al giorno (*Early Switch*). La co-infezione con virus dell'epatite B è stato uno dei principali criteri di esclusione.

I pazienti erano per la maggior parte bianchi (66 %) o neri (28 %) di sesso maschile (87 %). Le principali vie di trasmissione erano contatti omosessuali (73 %) o eterosessuali (29 %). La percentuale con positività sierologica per l'HCV era del 7 %. Il tempo mediano dal primo inizio della ART era di circa 4,5 anni.

Tabella 9: *Outcome* del trattamento randomizzato dello studio STRIIVING (algoritmo snapshot)

<b>Outcome dello studio (HIV-1 RNA plasmatico &lt; 50 c/mL) alla Settimana 24 e alla Settimana 48 – Analisi snapshot (Popolazione ITT-E)</b>				
	<b>ABC/DTG/3T C FDC  N=275 n (%)</b>	<b>ART attuale  N=278 n (%)</b>	<b>Early Switch ABC/DTG/3T C FDC N=275 n (%)</b>	<b>Late Switch ABC/DTG/3T C FDC N=244 n (%)</b>
<b>Outcome al tempo definito (Time Point)</b>	<b>Giorno 1 a W 24</b>	<b>Giorno 1 a W 24</b>	<b>Giorno 1 a W 48</b>	<b>Giorno 1 a W 48</b>
<b>Successo virologico</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Fallimento virologico</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Motivazioni</b>				
Dati nella finestra non sotto la soglia	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Nessun dato virologico</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Sospeso a causa di EA o morte	4 %	0 %	4 %	2 %
Sospeso per altre motivazioni	9 %	10 %	12 %	3 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudina associazione a dose fissa; EA = evento avverso; ART = terapia antiretrovirale; HIV-1 = virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1; ITT-E = <i>intent-to-treat esposta</i> ; W = week (settimana).				

La soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) nel gruppo ABC/DTG/3TC FDC (85 %) è stata statisticamente non inferiore a quella dei gruppi trattati con l'attuale ART (88 %) a 24 settimane. La differenza aggiustata in proporzione e 95 % CI [ABC/DTG/3TC *vs* attuale ART] è stata 3,4 %; 95 % CI: [-9,1, 2,4]. Dopo 24 settimane, tutti i rimanenti soggetti sono passati ad ABC/DTG/3TC FDC (*Late Switch*). Livelli simili di soppressione virologica si sono mantenuti in entrambi i gruppi *Early* e *Late Switch* a 48 settimane.

#### Resistenza *de novo* nei pazienti che hanno fallito la terapia negli studi SINGLE, SPRING-2 e FLAMINGO

Non è stata rilevata resistenza *de novo* alla classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI nei pazienti che erano stati trattati con dolutegravir + abacavir/lamivudina nei tre studi menzionati. Per i comparatori è stata rilevata tipica resistenza con TDF/FTC/EFV (SINGLE; sei con resistenza associata a NNRTI e uno con resistenza maggiore a NRTI) e con 2 NRTI + raltegravir (SPRING-2; 4 con resistenza maggiore agli NRTI e uno con resistenza a raltegravir), mentre non è stata rilevata nessuna resistenza *de novo* nei pazienti trattati con 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio in corso di 48 settimane di Fase I/II, multicentrico, in aperto (IMPAACT P1093/ING112578), sono stati valutati i parametri farmacocinetici, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di dolutegravir in regimi di associazione nei neonati, bambini e adolescenti con infezione da HIV-1 di età compresa tra  $\geq 4$  settimane e < 18 anni, la maggior parte dei quali *experienced* al trattamento.

Dolutegravir in associazione con altri medicinali antiretrovirali è stato valutato in soggetti con infezione da HIV-1, naïve al trattamento o *experienced* al trattamento, naïve agli INSTI, di età compresa tra almeno 4 settimane e 18 anni, in uno studio clinico di *dose-finding*, in corso, in aperto, multicentrico, IMPAACT P1093. I soggetti sono stati stratificati per coorte di età; i soggetti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni sono stati arruolati nella Coorte I e i soggetti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni sono stati arruolati nella Coorte IIA. In entrambe le coorti, il 67 % (16/24) dei soggetti che hanno ricevuto la dose raccomandata

(determinata dal peso e dall'età) ha raggiunto un valore di HIV-1 RNA inferiore a 50 copie per mL alla settimana 48 (algoritmo Snapshot).

Abacavir e lamivudina una volta al giorno, in associazione con un terzo medicinale antiretrovirale, sono stati valutati in uno studio multicentrico, randomizzato (ARROW) in soggetti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento. I soggetti randomizzati al dosaggio una volta al giorno ( $n = 331$ ) e che pesavano almeno 25 kg hanno ricevuto abacavir 600 mg e lamivudina 300 mg, sia come singoli componenti che come FDC. Alla settimana 96, il 69 % dei soggetti che ricevevano abacavir e lamivudina una volta al giorno in associazione con un terzo medicinale antiretrovirale aveva un valore di HIV-1 RNA inferiore a 80 copie per mL.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Triumeq compressa rivestita con film è risultata bioequivalente alla compressa rivestita con film di dolutegravir come singolo componente e alla compressa a dose fissa di abacavir/lamivudina (ABC/3TC FDC) somministrati separatamente. Ciò è stato dimostrato in uno studio di bioequivalenza, *crossover* a due vie a dose singola di Triumeq (a digiuno) *versus* dolutegravir compressa 1 x 50 mg, più 1 x 600 mg abacavir/300 mg lamivudina compressa (a digiuno) in volontari sani ( $n=66$ ).

La biodisponibilità relativa di abacavir e lamivudina somministrati sotto forma di compressa dispersibile è paragonabile a quella delle compresse rivestite con film. La biodisponibilità relativa di dolutegravir somministrato sotto forma di compressa dispersibile è circa 1,7 volte superiore rispetto alle compresse rivestite con film. Pertanto, le compresse dispersibili di Triumeq non sono direttamente intercambiabili con le compresse rivestite con film di Triumeq (vedere paragrafo 4.2).

Le proprietà farmacocinetiche di dolutegravir, lamivudina e abacavir sono descritte di seguito.

### Assorbimento

Dolutegravir, abacavir e lamivudina dopo somministrazione orale sono rapidamente assorbiti. La biodisponibilità assoluta di dolutegravir non è stata stabilita. La biodisponibilità assoluta di abacavir e di lamivudina dopo somministrazione orale negli adulti è di circa l'83 % e l'80-85 %, rispettivamente. Il tempo medio per il raggiungimento della concentrazione massima nel siero ( $t_{max}$ ) è di circa 2-3 ore (dopo la dose per la formulazione in compressa), 1,5 ore e 1,0 ore rispettivamente per dolutegravir, abacavir e lamivudina.

L'esposizione a dolutegravir è risultata generalmente simile tra i volontari sani e i soggetti con infezione da HIV-1. Nei soggetti adulti con infezione da HIV-1 dopo somministrazione di dolutegravir 50 mg compresse rivestite con film una volta al giorno, i parametri farmacocinetici allo *steady-state* (media geometrica [% CV]) basata sull'analisi farmacocinetica di popolazione erano  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , e  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . A seguito di una dose singola di 600 mg di abacavir, la media (CV) della  $C_{max}$  è 4,26  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (28 %) e la media (CV) dell' $AUC_{\infty}$  è 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  (21 %). A seguito della somministrazione orale di una dose multipla di lamivudina 300 mg una volta al giorno per sette giorni, la media (CV) allo *steady-state* della  $C_{max}$  è 2,04  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (26%) e la media (CV) dell' $AUC_{24}$  è 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  (21 %).

L'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi su Triumeq compressa dispersibile è stato valutato in uno studio di bioequivalenza *crossover* a 2 corti a dose singola. La  $C_{max}$  plasmatica è diminuita per dolutegravir (29 %), abacavir (55 %) e lamivudina (36 %) in seguito alla somministrazione di Triumeq compresse dispersibili con un pasto ricco di grassi. Le AUC di tutti e 3 i componenti non sono state influenzate dal cibo. Questi risultati indicano che Triumeq compresse dispersibili può essere assunto con o senza cibo.

### Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di dolutegravir (dopo somministrazione orale di una formulazione in sospensione,  $V_d/F$ ) è stimato a 12,5 litri. Gli studi di somministrazione per via endovenosa di abacavir e lamivudina hanno mostrato che il volume medio apparente di distribuzione è 0,8 e 1,3 l/kg rispettivamente.

Dolutegravir risulta altamente legato alle proteine plasmatiche umane (> 99 %) sulla base dei dati *in vitro*. Il legame di dolutegravir alle proteine plasmatiche è indipendente dalla concentrazione di dolutegravir. I rapporti tra sangue totale e plasma della concentrazione di radioattività correlata al farmaco variano in un range di valori compresi tra 0,441 a 0,535, indicando una minima associazione della radioattività con le componenti cellulari del sangue. In presenza di bassi livelli di albumina sierica (< 35 g/L), la frazione non legata nel plasma di dolutegravir risulta aumentata, come osservato nei soggetti con compromissione epatica moderata. Gli studi *in vitro* di legame con le proteine plasmatiche indicano che abacavir ha un legame di grado basso-moderato (circa 49 %) con le proteine plasmatiche umane a concentrazioni terapeutiche. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche *in vitro* (< 36 %).

Dolutegravir, abacavir e lamivudina sono presenti nel liquido cerebrospinale (CSF).

In 13 soggetti *naïve* al trattamento in regime stabile di trattamento con dolutegravir più abacavir/lamivudina, la concentrazione media di dolutegravir nel CSF era di 18 ng/mL (confrontabile con la concentrazione plasmatica non legata e sopra il valore di IC<sub>50</sub>). Gli studi con abacavir dimostrano un rapporto delle AUC liquor/plasma compreso fra il 30 e il 44 %. I valori osservati delle concentrazioni di picco sono 9 volte superiori la IC<sub>50</sub> di abacavir, che è di 0,08 µg/mL o 0,26 µM quando abacavir è somministrato alla dose di 600 mg due volte al giorno. Il rapporto medio tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa il 12 %. Non è nota la reale entità del passaggio di lamivudina nel sistema nervoso centrale (SNC) né la sua relazione con una eventuale efficacia clinica.

Dolutegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile. Le AUC nel liquido cervicovaginale, nel tessuto cervicale e nel tessuto vaginale erano pari a 6-10% di quelle corrispondenti nel plasma allo *steady state*. L'AUC nel liquido seminale era pari al 7 % e, nel tessuto rettale, al 17 % di quelle corrispondenti nel plasma allo *steady state*.

### Biotrasformazione

Dolutegravir è metabolizzato principalmente mediante UGT1A1 con una componente minoritaria CYP3A (9,7 % della dose somministrata in uno studio *mass balance*). Dolutegravir è il principale composto circolante nel plasma; l'eliminazione renale del principio attivo immodificato è bassa (< 1 % della dose). Il 53 % della dose orale totale viene escreta immodificata nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo è dovuto al principio attivo non assorbito o ad una escrezione biliare del coniugato-glucuronide che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. Il trentadue per cento della dose orale totale viene escreta nelle urine ed è rappresentata dall'etere glucuronidato di dolutegravir (18,9 % della dose totale), dal metabolita N-dealchilato (3,6 % della dose totale) e da un metabolita formato dall'ossidazione al carbonio benzilico (3,0 % della dose totale).

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato e approssimativamente il 2 % della dose somministrata viene escreta dal rene, come composto immodificato. Le vie metaboliche principali nell'uomo sono rappresentate dall'alcool deidrogenasi e dalla glucuronidazione con produzione di acido 5'-carbossilico e del 5'-glucuronide, che ammontano a circa il 66 % della dose somministrata. Questi metaboliti sono escreti nelle urine.

Il metabolismo di lamivudina è una via minore di eliminazione. Lamivudina viene principalmente eliminata dalla escrezione renale come lamivudina immodificata. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %) è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di lamivudina con altri medicinali.

### Interazioni farmacologiche

*In vitro*, dolutegravir non ha dimostrato alcuna inibizione diretta o debole (IC<sub>50</sub> > 50 µM) degli enzimi citocromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o dei trasportatori Pgp, BCRP, BSEP, polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*-OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina 2 associata alla resistenza multifarmacologica (*multidrug resistance-associated protein 2*-MRP2) o MRP4. *In vitro*,

dolutegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Sulla base di questi dati, non ci si aspetta che dolutegravir abbia effetto sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati dei principali enzimi o trasportatori (vedere paragrafo 4.5).

*In vitro*, dolutegravir non è stato un substrato di OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT 1 umane.

*In vitro*, abacavir non ha inibito o indotto gli enzimi CYP (diversi da CYP1A1 e CYP3A4 [potenziale limitato]), vedere paragrafo 4.5 e ha dimostrato una inibizione debole o assente di OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP e P-gp o MATE2-K. Pertanto, non ci si aspetta che abacavir influenzi le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati di questi enzimi o trasportatori.

Abacavir non è stato metabolizzato in maniera significativa dagli enzimi CYP. *In vitro*, abacavir non era un substrato di OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 o MRP4, pertanto, i medicinali che modulano questi trasportatori non dovrebbero influenzare le concentrazioni plasmatiche di abacavir.

*In vitro*, lamivudina non ha inibito o indotto gli enzimi CYP (come CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) e ha dimostrato una debole o assente inibizione di OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 o MATE2-K. Pertanto, non ci si aspetta che lamivudina influenzi le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati di questi enzimi o trasportatori.

Lamivudina non è stata metabolizzata in maniera significativa dagli enzimi CYP.

### Eliminazione

Dolutegravir presenta un'emivita terminale di ~14 ore. Nei pazienti con infezione da HIV, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente (CL/F) è di circa 1 litro/ora.

L'emivita media di abacavir è di circa 1,5 ore. La media geometrica dell'emivita finale del carbovir-TP intracellulare allo *steady-state* è stata di 20,6 ore. Dopo dosi orali multiple di abacavir 300 mg due volte al giorno non vi è un significativo accumulo di abacavir. L'eliminazione di abacavir avviene tramite metabolismo epatico con successiva escrezione dei metaboliti principalmente nelle urine. I metaboliti e abacavir immodificato nelle urine ammontano a circa l'83 % della dose di abacavir somministrata. La restante porzione è eliminata nelle feci.

L'emivita di eliminazione osservata per lamivudina è da 18 a 19 ore. Per i pazienti trattati con lamivudina 300 mg una volta al giorno, l'emivita finale intracellulare di lamivudina-TP è stata da 16 a 19 ore. La clearance sistemica media è di circa 0,32 litri/ora/kg, per la maggior parte per eliminazione renale (> 70 %) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi sui pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min è necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In uno studio randomizzato per definire la dose, i soggetti con infezione da HIV-1 trattati con dolutegravir in monoterapia (studio ING111521) hanno dimostrato un'attività antivirale rapida e dose dipendente con una diminuzione media dell'RNA dell'HIV-1 di 2,5 log<sub>10</sub> al giorno 11 alla dose di 50 mg. Questa risposta antivirale si è mantenuta per 3-4 giorni dopo l'ultima dose nel gruppo trattato con 50 mg.

### Farmacocinetica intracellulare

La media geometrica dell'emivita intracellulare finale del carbovir-TP allo *steady-state* è stata di 20,6 ore rispetto alla media geometrica dell'emivita plasmatica di abacavir di 2,6 ore. L'emivita intracellulare finale di lamivudina-TP era estesa a 16-19 ore, il che supporta la dose giornaliera di ABC e 3TC.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione epatica*

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti per dolutegravir, abacavir e lamivudina separatamente.

Dolutegravir è principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. È stata somministrata una singola dose di 50 mg di dolutegravir a 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) confrontati con 8 adulti di controllo sani. Mentre la concentrazione plasmatica totale di dolutegravir è risultata simile, nei soggetti con compromissione epatica moderata si è osservato un aumento da 1,5 a 2 volte l'esposizione a dolutegravir non legato rispetto ai controlli sani. Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose. L'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di dolutegravir non è stato studiato.

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato. La farmacocinetica di abacavir è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh score 5-6) trattati con una singola dose di 600 mg. I risultati mostravano che vi era un aumento medio di 1,89 volte [1,32; 2,70] l'AUC di abacavir, e di 1,58 volte [1,22; 2,04] l'emivita di eliminazione. Non è possibile alcuna raccomandazione sulla riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve a causa della considerevole variabilità dell'esposizione ad abacavir.

I dati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non viene alterata in maniera significativa dalla disfunzione epatica.

Sulla base dei dati ottenuti con abacavir, Triumeq non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

### *Compromissione renale*

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti per dolutegravir, lamivudina e abacavir separatamente.

La clearance renale del principio attivo non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione di dolutegravir. È stato condotto uno studio di farmacocinetica con dolutegravir su soggetti con compromissione renale severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ). Nessuna differenza farmacocinetica clinicamente importante è stata osservata tra i soggetti con compromissione renale severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) e i soggetti sani di controllo. Dolutegravir non è stato studiato nei pazienti in dialisi benché non si prevedano differenze nell'esposizione.

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato e circa il 2 % di abacavir è escreto nelle urine immodificato. La farmacocinetica di abacavir in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità renale.

Studi con lamivudina mostrano che le concentrazioni plasmatiche (AUC) vengono incrementate nei pazienti con disfunzione renale a causa della clearance ridotta.

Sulla base dei dati ottenuti con lamivudina, Triumeq compresse dispersibili non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina  $< 50 \text{ mL/min}$  (vedere paragrafo 4.2).

### *Anziani*

L'analisi di farmacocinetica di popolazione di dolutegravir, condotta utilizzando i dati dagli adulti con infezione da HIV-1, ha dimostrato che non vi era alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione a dolutegravir.

I dati di farmacocinetica di dolutegravir, abacavir e lamivudina nei soggetti di età  $> 65$  anni sono limitati.

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di dolutegravir compresse rivestite con film e compresse dispersibili nei neonati, bambini e adolescenti con infezione da HIV-1, di età compresa tra  $\geq 4$  settimane e  $< 18$  anni è stata valutata in due studi in corso (IMPAACT P1093/ING112578 e ODYSSEY/201296). L' $AUC_{0-24h}$  e la  $C_{24h}$  medie di dolutegravir nei soggetti pediatrici con infezione da HIV-1, di peso corporeo di almeno 14 kg erano paragonabili a quelle degli adulti dopo somministrazione di 50 mg una volta al giorno o 50 mg due volte al giorno. La  $C_{max}$  media è più alta nei soggetti pediatrici, ma l'aumento non è considerato clinicamente significativo in quanto i profili di sicurezza erano simili nei soggetti pediatrici e negli adulti.

Sono disponibili dati di farmacocinetica per abacavir e lamivudina nei bambini e adolescenti trattati con regimi posologici raccomandati delle formulazioni soluzione orale e compresse. I parametri farmacocinetici sono paragonabili a quelli riportati negli adulti. Nei bambini e negli adolescenti di peso corporeo compreso tra 14 kg e meno di 25 kg, alle dosi raccomandate, le esposizioni previste ( $AUC_{0-24h}$ ) per abacavir e lamivudina con Triumeq compresse dispersibili rientrano nell'intervallo di esposizione previsto per i singoli componenti sulla base di modelli e simulazioni di farmacocinetica di popolazione.

### *Polimorfismi negli enzimi metabolizzanti*

Non vi è evidenza che i polimorfismi comuni degli enzimi che metabolizzano i farmaci alterino la farmacocinetica di dolutegravir ad un livello clinicamente significativo. In una meta-analisi condotta usando campioni di farmaco-genomica raccolti negli studi clinici su soggetti sani, i soggetti con genotipi UGT1A1 (n=7), che conferiscono scarso metabolismo di dolutegravir, presentavano una clearance di dolutegravir inferiore del 32 % e una AUC maggiore del 46 % rispetto ai soggetti con genotipi associati al normale metabolismo attraverso UGT1A1 (n=41).

### *Genere*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, condotte utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi negli adulti di Fase IIb e di Fase III, non hanno evidenziato alcun effetto dovuto al genere clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir. Non vi è evidenza che un aggiustamento della dose di dolutegravir, abacavir o lamivudina sarebbe richiesto sulla base degli effetti del genere sui parametri farmacocinetici.

### *Razza*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, condotte utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi negli adulti di Fase IIb e di Fase III, non hanno evidenziato alcun effetto dovuto alla razza clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir. La farmacocinetica di dolutegravir dopo somministrazione di una singola dose orale a soggetti giapponesi appare simile ai parametri osservati nei soggetti occidentali (US). Non vi è evidenza che un aggiustamento della dose di dolutegravir, abacavir o lamivudina sarebbe richiesto sulla base degli effetti della razza sui parametri farmacocinetici.

### *Infezione concomitante da virus dell'Epatite B o C*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che l'infezione concomitante con virus dell'epatite C non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir. Esistono dati limitati di farmacocinetica sui soggetti con infezione concomitante da virus dell'epatite B (vedere paragrafo 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono dati disponibili sugli effetti dell'associazione di dolutegravir, abacavir e lamivudina negli animali ad eccezione di un test negativo nel ratto *in vivo* sul micronucleo che testava gli effetti dell'associazione di abacavir e lamivudina.

## Mutagenesi e carcinogenicità

Dolutegravir non è risultato mutageno o clastogeno mediante test *in vitro* sui batteri e sulle colture cellulari di mammifero e sulla base di un test del micronucleo *in vivo* nei roditori.

Né abacavir né lamivudina sono mutageni nei test sui batteri ma, allo stesso modo di altri analoghi dei nucleosidi, inibiscono la replicazione del DNA cellulare nei test *in vitro* sui mammiferi, come il test sul linfoma del topo. I risultati di un test del micronucleo *in vivo* nel ratto con abacavir e lamivudina in associazione sono stati negativi.

Lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica negli studi *in vivo*. Abacavir ha dimostrato una bassa capacità di provocare danno cromosomico *in vitro* ed *in vivo* alle alte concentrazioni testate.

Il potenziale cancerogeno di un'associazione di dolutegravir, abacavir e lamivudina non è stato testato. Dolutegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto. Negli studi a lungo termine di carcinogenicità per somministrazione orale nel ratto e nel topo, lamivudina non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno. Gli studi di carcinogenicità mediante somministrazione orale di abacavir nel topo e nel ratto hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori maligni e benigni. I tumori maligni si riscontravano nella ghiandola del prepuzio dei maschi e nella ghiandola del clitoride delle femmine di entrambe le specie mentre nei ratti si riscontravano nella ghiandola tiroide dei maschi, nel fegato, nella vescica urinaria, nei linfonodi e nel tessuto sottocutaneo delle femmine.

La maggior parte di questi tumori si verificava alle più alte dosi di abacavir di 330 mg/kg/die nel topo e di 600 mg/kg/die nel ratto. L'eccezione era il tumore alla ghiandola del prepuzio che si verificava a dosi di 110 mg/kg nel topo. L'esposizione sistemica senza effetti nel topo e nel ratto era equivalente a 3-7 volte l'esposizione sistemica nell'uomo durante la terapia. Benché la rilevanza clinica di queste osservazioni sia sconosciuta, questi dati suggeriscono che il potenziale rischio di carcinogenicità nell'uomo viene superato dal beneficio clinico.

## Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di dolutegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (fino a 26 settimane) e nelle scimmie (fino a 38 settimane). L'effetto principale di dolutegravir è stato intolleranza o irritazione gastrointestinale nei ratti e nelle scimmie a dosi che producono esposizioni sistemiche di circa 38 e 1,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC, rispettivamente. Dal momento che l'intolleranza gastrointestinale è considerata effetto della somministrazione locale del principio attivo, le unità di misura come mg/kg o mg/m<sup>2</sup> sono fattori appropriati per determinare la copertura di sicurezza per questa tossicità. L'intolleranza gastrointestinale nelle scimmie si è verificata a 30 volte la dose equivalente umana espressa in mg/kg (basata su 50 kg umani) e 11 volte la dose equivalente umana espressa in mg/m<sup>2</sup> per una dose clinica totale giornaliera di 50 mg.

Negli studi di tossicologia abacavir ha mostrato di aumentare il peso del fegato nei ratti e nelle scimmie. La rilevanza clinica di questa osservazione è sconosciuta. Dagli studi clinici non si evidenzia che abacavir sia epatotossico. Inoltre, non è stata osservata nell'uomo un'autoinduzione del metabolismo di abacavir o un'induzione del metabolismo di altri farmaci metabolizzati a livello epatico.

A seguito della somministrazione di abacavir per due anni, è stata osservata una lieve degenerazione miocardica nel cuore del topo e del ratto. Le esposizioni sistemiche erano pari a dosi da 7 a 21 volte l'esposizione sistemica attesa nell'uomo. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata determinata.

## Tossicità riproduttiva

Negli studi di tossicità riproduttiva negli animali, dolutegravir, lamivudina e abacavir hanno mostrato di attraversare la placenta.

La somministrazione orale di dolutegravir a ratte gravide a dosi fino a 1000 mg/kg al giorno dal 6° giorno al 17° giorno di gestazione non ha provocato tossicità materna, tossicità nello sviluppo o teratogenesi (50 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg quando somministrato in associazione ad abacavir e lamivudina sulla base dell'AUC).

La somministrazione orale di dolutegravir a coniglie gravide a dosi fino a 1000 mg/kg al giorno dal 6° giorno al 18° giorno di gestazione non ha provocato tossicità nello sviluppo o teratogenesi (0,74 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg quando somministrato in associazione ad abacavir e lamivudina sulla base dell'AUC). Nei conigli è stata osservata tossicità materna (diminuzione del consumo di cibo, feci/urina scarse/assenti, blocco dell'aumento del peso corporeo) alla dose di 1000 mg/kg (0,74 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg quando somministrato in associazione ad abacavir e lamivudina sulla base dell'AUC).

Lamivudina non si è dimostrata teratogena negli studi sugli animali, ma veniva evidenziato un incremento delle morti embrionali precoci nel coniglio ad esposizioni sistemiche relativamente basse comparabili a quelle ottenute nell'uomo. Un effetto simile non è stato visto nei ratti, anche per esposizioni sistemiche molto alte.

Abacavir ha dimostrato tossicità nello sviluppo embrionale e fetale nel ratto ma non nel coniglio. Queste osservazioni includevano diminuzione del peso corporeo del feto, edema fetale e un incremento delle anomalie/malformazioni dello scheletro, morti precoci intra-uterine e feti nati morti. A causa di questa tossicità embrio-fetale non può essere tratta alcuna conclusione riguardo il potenziale teratogeno di abacavir.

Studi di fertilità nel ratto hanno mostrato che dolutegravir, abacavir e lamivudina non hanno effetto sulla fertilità maschile e femminile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Potassio acesulfame

Crospovidone

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina

Povidone

Cellulosa microcristallina silicizzata (cellulosa microcristallina; silice colloidale anidra)

Sodio amido glicolato

Sodio stearil fumarato

Aroma di crema alla fragola

Sucralosio

#### Rivestimento della compressa

Ossido di ferro giallo (E172)

Macrogol

Alcool polivinilico in parte idrolizzato

Talco

Biossido di titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante. Non inghiottire l'essiccante.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi bianchi opachi in HDPE (polietilene ad alta densità) chiusi con chiusura a prova di bambino in polipropilene, con un sigillo a caldo ad induzione in polietilene.

Ogni flacone contiene 90 compresse dispersibili e un essiccante.

Con la confezione viene fornito un bicchierino dosatore in plastica con segni di graduazione a intervalli di 5 mL, tra 15 mL e 40 mL.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

La compressa dispersibile deve essere dispersa in acqua potabile. Le compresse devono essere completamente disperse in 20 mL di acqua potabile, prima di essere deglutite e devono essere somministrate entro 30 minuti dalla preparazione (vedere paragrafo 4.2 e Istruzioni dettagliate per l'uso).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/940/003

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01 Settembre 2014  
Data del rinnovo più recente: 20 Giugno 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Compresse rivestite con film

GLAXO WELLCOME, S.A.

Avda. Extremadura, 3

Pol. Ind. Allendeduero

Aranda de Duero

Burgos 09400

Spagna

O

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna

UL.Grunwaldzka 189

60-322 Poznan

Polonia

Compresse dispersibili

GLAXO WELLCOME, S.A.,

Avda. Extremadura, 3

Pol. Ind. Allendeduero

Aranda de Duero

Burgos, 09400

Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO DEL FLACONE (SOLO CONFEZIONE SINGOLA)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg compresse rivestite con film  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di dolutegravir (come sodio), 600 mg di abacavir (come solfato), 300 mg di lamivudina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Staccare l'acclusa Scheda di allerta contenente importanti informazioni sulla sicurezza.

ATTENZIONE

In caso di qualsiasi sintomo che indichi reazioni di ipersensibilità contattare il medico  
IMMEDIATAMENTE.

Spingere qui (con attaccata la Scheda di allerta)

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/940/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di dolutegravir (come sodio), 600 mg di abacavir (come solfato), 300 mg di lamivudina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17 IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18 IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO DEL FLACONE (SOLO CONFEZIONE MULTIPLA - CON BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg compresse rivestite con film  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di dolutegravir (come sodio), 600 mg di abacavir (come solfato), 300 mg di lamivudina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 90 (3 confezioni da 30) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

ATTENZIONE! In caso di qualsiasi sintomo che indichi reazioni di ipersensibilità contattare il medico IMMEDIATAMENTE.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/940/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO**

**ASTUCCIO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX - COMPONENTE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg compresse rivestite con film  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di dolutegravir (come sodio), 600 mg di abacavir (come solfato), 300 mg di lamivudina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Staccare l'acclusa Scheda di allerta contenente importanti informazioni sulla sicurezza.

ATTENZIONE

In caso di qualsiasi sintomo che indichi reazioni di ipersensibilità contattare il medico  
IMMEDIATAMENTE.

Spingere qui (con attaccata la Scheda di allerta)

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/940/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO ESTERNO 5 mg/60 mg/30 mg compresse dispersibili****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg compresse dispersibili  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa dispersibile contiene 5 mg di dolutegravir (come sodio), 60 mg di abacavir (come solfato), 30 mg di lamivudina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa dispersibile  
90 compresse dispersibili

Questa confezione contiene un bicchierino dosatore.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Staccare l'acclusa Scheda di allerta contenente importanti informazioni sulla sicurezza.

**ATTENZIONE**

In caso di qualsiasi sintomo che indichi reazioni di ipersensibilità contattare il medico  
**IMMEDIATAMENTE.**

Spingere qui (con attaccata la Scheda di allerta)

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante. Non inghiottire l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/940/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

triumeq 5 mg:60 mg:30 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE 5 mg/60 mg/30 mg compresse dispersibili****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg compresse dispersibili  
dolutegravir/abacavir/lamivudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa dispersibile contiene 5 mg di dolutegravir (come sodio), 60 mg di abacavir (come solfato), 30 mg di lamivudina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa dispersibile

90 compresse dispersibili

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Tenere il flacone ben chiuso.  
Non rimuovere l'essiccante.  
Non inghiottire l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/940/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## TRIUMEQ COMPRESSE E COMPRESSE DISPERSIBILI - SCHEDA DI ALLERTA DEL PAZIENTE

### LATO 1

**IMPORTANTE – SCHEDA DI ALLERTA DEL PAZIENTE**  
**Triumeq (dolutegravir / abacavir / lamivudina) compresse e**  
**compresse dispersibili**  
**Porti questa scheda sempre con sé**

Poiché Triumeq contiene abacavir, alcuni pazienti che assumono Triumeq possono andare incontro a una reazione di ipersensibilità (grave reazione allergica). Tale reazione **può essere pericolosa per la vita** se il trattamento con Triumeq viene continuato. **CONTATTI IMMEDIATAMENTE IL MEDICO per verificare se interrompere o meno l'assunzione di Triumeq se:**

- 1) manifesta eruzione cutanea (arrossamento) OPPURE**
- 2) manifesta uno o più sintomi compresi in almeno DUE dei seguenti gruppi**
  - febbre
  - respiro corto, mal di gola o tosse
  - nausea o vomito o diarrea o dolore addominale
  - grave affaticamento o dolorabilità o sensazione di malessere generale.

Se ha interrotto l'assunzione di Triumeq a causa di una qualsiasi di queste reazioni, **NON DEVE MAI ASSUMERE** Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir poiché **entro alcune ore** può andare incontro ad un abbassamento della pressione arteriosa pericoloso per la vita o alla morte.

(vedere l'altro lato della scheda)

### LATO 2

Deve contattare immediatamente il medico se pensa di avere una reazione di ipersensibilità (grave reazione allergica) a Triumeq. Scriva i dati del medico qui di seguito:

Medico:.....

Tel:.....

**Se il medico che la segue non dovesse essere disponibile, cerchi con urgenza assistenza medica alternativa (ad esempio, il pronto soccorso dell'ospedale più vicino).**

Per ulteriori informazioni riguardanti Triumeq in generale, contatti

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg compresse rivestite con film dolutegravir/abacavir/lamivudina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Triumeq e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Triumeq
3. Come prendere Triumeq
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Triumeq
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Triumeq e a cosa serve**

Triumeq è un medicinale che contiene tre principi attivi usati nel trattamento dell'infezione da HIV: abacavir, lamivudina e dolutegravir. Abacavir e lamivudina appartengono a un gruppo di medicinali antiretrovirali denominati *analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI)*, mentre dolutegravir appartiene a un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati *inibitori dell'integrasi (INI)*.

Triumeq è usato per trattare **l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana)** negli adulti, negli adolescenti e nei bambini che pesano almeno 25 kg.

Prima che le venga prescritto Triumeq, il medico effettuerà un test per scoprire se lei è portatore di un tipo particolare di gene chiamato HLA-B\*5701. Triumeq non deve essere usato nei pazienti in cui è nota la presenza del gene HLA-B\*5701. I pazienti con questo gene sono ad alto rischio di sviluppare una grave reazione di ipersensibilità (reazione allergica) se usano Triumeq (vedere "reazioni di ipersensibilità" al paragrafo 4).

Triumeq non guarisce l'infezione da HIV, ma riduce la quantità di virus nel corpo e la mantiene a livelli bassi; aumenta anche il numero delle cellule CD4 nel sangue. Le cellule CD4 sono un tipo di globuli bianchi importanti nell'aiutare l'organismo a combattere l'infezione.

Non tutti rispondono al trattamento con Triumeq allo stesso modo. Il medico controllerà l'efficacia del trattamento.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Triumeq

### Non prenda Triumeq

- se è **allergico** (*ipersensibile*) a dolutegravir, abacavir (o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir) o lamivudina, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).  
**Legga attentamente tutte le informazioni sulle reazioni di ipersensibilità al paragrafo 4**
- se sta assumendo un medicinale chiamato **fampridina** (noto anche come dalfampridina, usato per la sclerosi multipla).  
→ Si rivolga al medico se pensa che una di queste condizioni la riguardi.

### Avvertenze e precauzioni

#### IMPORTANTE — Reazioni di ipersensibilità

**Triumeq contiene abacavir e dolutegravir.** Entrambi questi principi attivi possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità. Non deve mai prendere di nuovo abacavir o medicinali contenenti abacavir se ha una reazione di ipersensibilità perché può essere pericoloso per la vita.

**Legga attentamente tutte le informazioni contenute nella sezione "Reazioni di ipersensibilità" al paragrafo 4.**

La confezione di Triumeq include una **Scheda di allerta** che serve a ricordare a lei e al personale medico che si può verificare una reazione di ipersensibilità.

**Stacchi questa scheda e la tenga sempre con sé.**

#### Faccia particolare attenzione con Triumeq

Alcune persone che assumono Triumeq o altre terapie di associazione per il trattamento dell'HIV sono maggiormente esposte al rischio di effetti indesiderati gravi rispetto ad altre. È necessario che sia consapevole di questi ulteriori rischi:

- se ha una malattia del fegato moderata o grave
  - se ha avuto una **malattia del fegato** inclusa l'epatite B o C (se ha l'infezione da epatite B non smetta di assumere Triumeq senza aver consultato il medico poiché l'epatite può ripresentarsi)
  - se ha un problema ai reni
- **Informi il medico prima di usare Triumeq se una qualsiasi di queste situazioni la riguarda.** Può aver bisogno di controlli aggiuntivi, compresi gli esami del sangue, mentre assume il medicinale. Vedere il paragrafo 4 per ulteriori informazioni.

#### Reazioni di ipersensibilità ad abacavir

Anche i pazienti che non presentano il gene HLA-B\*5701 possono sviluppare una **reazione di ipersensibilità** (una grave reazione allergica).

→ **Legga attentamente tutte le informazioni sulle reazioni di ipersensibilità contenute al paragrafo 4 di questo foglio illustrativo.**

#### Rischio di eventi cardiovascolari

Non si può escludere che abacavir possa essere associato ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari.

→ **Informi il medico** se ha problemi cardiovascolari, è un fumatore o soffre di malattie che possono aumentare il rischio di malattie cardiovascolari come una elevata pressione del sangue o il diabete. Non smetta di assumere Triumeq a meno che ciò non le venga raccomandato dal medico.

#### Faccia attenzione ai sintomi importanti

Alcune persone che assumono medicinali per l'infezione da HIV sviluppano altre condizioni che possono essere gravi. Queste includono:

- sintomi di infezioni e infiammazione

- dolore articolare, rigidità e problemi alle ossa.

È necessario essere a conoscenza di questi segni e sintomi importanti in modo tale da riconoscerli mentre assume Triumeq.

→ **Legga le informazioni contenute nella sezione "Altri possibili effetti indesiderati della terapia di associazione per l'HIV" al paragrafo 4 di questo foglio illustrativo.**

### Bambini

Questo medicinale non è indicato per i bambini che pesano meno di 25 kg, perché la dose di ciascun componente di questo medicinale non può essere adattata in base al loro peso corporeo.

### Altri medicinali e Triumeq

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Triumeq con il seguente medicinale:

- fampridina (nota anche come dalfampridina), usata per la **sclerosi multipla**.

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Triumeq o rendere più probabile che lei vada incontro ad effetti indesiderati. Triumeq può anche avere effetto sull'attività di altri medicinali.

**Informi il medico** se sta assumendo uno dei medicinali inclusi *nel seguente elenco*:

- metformina per il trattamento del **diabete**
- medicinali chiamati **antiacidi** per il trattamento della **cattiva digestione** e del **bruciore di stomaco**. **Non prenda un antiacido** durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq o per almeno 2 ore dopo averlo preso (*vedere anche paragrafo 3*)
- integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio. **Se prende Triumeq con il cibo**, può assumere integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio nello stesso momento di Triumeq. **Se non prende Triumeq con il cibo, non prenda integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio** durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq o per almeno 2 ore dopo averlo preso (*vedere anche paragrafo 3*)
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, per il trattamento dell'**infezione da HIV**
- medicinali (solitamente liquidi) contenenti sorbitolo e altri dolcificanti (come xilitolo, mannitolo, lactitolo o maltitolo), se assunti regolarmente
- altri medicinali contenenti lamivudina usati per il trattamento dell'**infezione da HIV** o dell'**infezione da virus dell'epatite B**
- cladribina usata per il trattamento della **leucemia a cellule capellute**
- rifampicina per il trattamento della tubercolosi (TBC) e altre **infezioni batteriche**
- trimetoprim/sulfametossazolo, un antibiotico per il trattamento delle **infezioni batteriche**
- fenitoina e fenobarbital per il trattamento dell'**epilessia**
- oxcarbazepina e carbamazepina per il trattamento dell'**epilessia** e dei **disturbi bipolari**
- **erba di S. Giovanni** (*Hypericum perforatum*), un rimedio erboristico per il trattamento della **depressione**
- **metadone** usato come **sostituto dell'eroina**. Abacavir aumenta la velocità con cui il metadone è eliminato dall'organismo. Se sta assumendo metadone, sarà sottoposto a controlli per qualsiasi sintomo di astinenza. È possibile che la dose di metadone debba essere modificata.
- riociguat, usato per il trattamento **della pressione alta nei vasi sanguigni** (le arterie polmonari) che portano il sangue dal cuore ai polmoni. Il medico può avere bisogno di ridurre la dose di riociguat, dal momento che abacavir può aumentare i livelli ematici di riociguat.

→ **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo uno di questi medicinali. Il medico può decidere di modificare la dose o di sottoporla a ulteriori controlli.

### Gravidanza

Se è in gravidanza, se sospetta di essere in gravidanza, o se sta pianificando di avere un bambino:

→ **parli con il medico** dei rischi e dei benefici dell'assunzione di Triumeq.

L'assunzione di Triumeq nel periodo del concepimento o durante le prime sei settimane di gravidanza può aumentare il rischio di un particolare difetto alla nascita chiamato difetto del tubo neurale, come la spina bifida (malformazione del midollo spinale).

Se è possibile che rimanga incinta durante il trattamento con Triumeq:

- **parli con il medico** e discuta se è necessario un metodo contraccettivo, come il preservativo o la pillola anticoncezionale.

Informi immediatamente il medico se rimane incinta o se sta pianificando una gravidanza. Il medico riesaminerà il trattamento. Non smetta di prendere Triumeq senza consultare il medico, poiché ciò potrebbe danneggiare lei e il nascituro.

### **Allattamento**

L'allattamento **non è raccomandato** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Una piccola quantità dei componenti in Triumeq può anche passare nel latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile**.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**Triumeq può provocare capogiri** ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo dell'attenzione.

- **Non guidi veicoli e non azioni macchinari** se non è sicuro che il suo stato di vigilanza non sia compromesso.

### **Triumeq contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come prendere Triumeq**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- **La dose raccomandata è di una compressa una volta al giorno.**

Deglutisca la compressa con del liquido. Triumeq può essere assunto con o senza cibo.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

I bambini e gli adolescenti di peso corporeo di almeno 25 kg possono assumere la dose degli adulti di una compressa una volta al giorno.

Se pesa meno di 25 kg, non può assumere Triumeq compresse rivestite con film, perché la dose di ciascun componente di questo medicinale non può essere adattata in base al peso corporeo. Il medico deve prescrivere Triumeq compresse dispersibili o i componenti separatamente.

Triumeq è disponibile sotto forma di compresse rivestite con film e compresse dispersibili. Le compresse rivestite con film e le compresse dispersibili non sono la stessa cosa. Pertanto, non deve passare da una compressa rivestita con film a una compressa dispersibile senza averne prima parlato con il medico.

**Non prenda un antiacido** durante le 6 ore precedenti o per almeno 2 ore dopo l'assunzione di Triumeq. Altri medicinali che riducono l'acidità come ranitidina e omeprazolo possono essere assunti allo stesso tempo di Triumeq.

- Consulti il medico per sapere quali medicinali antiacidi può assumere con Triumeq.

**Se prende Triumeq con il cibo, può assumere integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio** nello stesso momento di Triumeq. **Se non prende Triumeq con il cibo**, non assuma un integratore o multivitaminico contenente calcio, ferro o magnesio durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq, o per almeno 2 ore dopo averlo preso.

→ Consulti il medico per sapere quali integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio può assumere con Triumeq.

#### **Se prende più Triumeq di quanto deve**

Se prende troppe compresse di Triumeq, **contatti il medico o il farmacista per un consulto**. Se possibile, mostri loro la confezione di Triumeq.

#### **Se dimentica di prendere Triumeq**

Se dimentica una dose, la prenda il più presto possibile quando se ne ricorda. Se dovesse assumere la dose successiva a quella dimenticata entro 4 ore, salti la dose che ha dimenticato e prenda la successiva dose alla solita ora. Poi continui il trattamento come di consueto.

→ **Non prenda una dose doppia** per compensare la dose dimenticata.

#### **Se ha interrotto l'assunzione di Triumeq**

Se ha interrotto l'assunzione di Triumeq per qualsiasi ragione, in particolare perché riteneva di avere effetti indesiderati o altre malattie:

**consulti il medico prima di iniziare ad assumere nuovamente il medicinale**. Il medico controllerà se i sintomi erano correlati ad una reazione di ipersensibilità. Qualora il medico ritenga che questi sintomi possano essere correlati ad una reazione di ipersensibilità, **le verrà richiesto di non assumere mai più Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir o dolutegravir**. È importante che segua questo consiglio.

Se il medico le consiglia di assumere nuovamente Triumeq, le verrà chiesto di prendere le prime dosi in un luogo dove potrà ricevere prontamente assistenza medica, se necessario.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento dell'HIV, può essere difficile stabilire se un sintomo sia un effetto indesiderato di Triumeq o di altri medicinali che sta assumendo oppure un effetto della stessa malattia da HIV. **Per questo motivo è molto importante informare il medico di ogni eventuale cambiamento dello stato di salute.**

Abacavir può causare una reazione di ipersensibilità (una grave reazione allergica), specialmente nelle persone che possiedono un particolare tipo di gene chiamato HLA-B\*5701. Anche i pazienti che non hanno il gene HLA-B\*5701 possono ancora sviluppare **una reazione di ipersensibilità**, descritta in questo foglio illustrativo in una sezione intitolata "Reazioni di ipersensibilità". **È molto importante leggere e comprendere le informazioni su tale reazione grave.**

Durante la terapia di associazione per l'HIV, si possono manifestare sia gli **effetti indesiderati elencati di seguito per Triumeq**, sia altre malattie.

È importante leggere le informazioni nella sezione intitolata "Altri possibili effetti indesiderati della terapia di associazione per l'HIV".

### **Reazioni di ipersensibilità**

Triumeq contiene abacavir e dolutegravir. Entrambi questi principi attivi possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità.

Queste reazioni di ipersensibilità sono state osservate più frequentemente nelle persone che assumono medicinali contenenti abacavir.

## Chi va incontro a queste reazioni?

Qualsiasi persona che assume Triumeq può sviluppare una reazione di ipersensibilità che può essere pericolosa per la vita se continua a prendere Triumeq.

È più probabile che lei sviluppi tale reazione se possiede un gene chiamato HLA-B\*5701 (ma può andare incontro a questa reazione anche se non ha questo tipo di gene). Dovrà sottoporsi a un esame necessario per rilevare la presenza di questo gene prima che le venga prescritto Triumeq. Se sa di avere questo gene, informi il medico.

## Quali sono i sintomi?

I sintomi più comuni sono:

**febbre** (temperatura elevata) ed **eruzione cutanea**.

Altri sintomi comuni sono:

**nausea**, vomito, diarrea, dolore addominale (allo stomaco), grave affaticamento.

Altri sintomi includono:

dolore muscolare o delle articolazioni, gonfiore del collo, respiro corto, mal di gola, tosse, mal di testa occasionale, infiammazione dell'occhio (congiuntivite), ulcere della bocca, abbassamento della pressione del sangue, formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi.

## Quando si manifestano queste reazioni?

Le reazioni di ipersensibilità possono iniziare in ogni momento durante il trattamento con Triumeq ma è più probabile che si manifestino durante le prime 6 settimane di trattamento.

## Contatti immediatamente il medico:

- 1 se manifesta una eruzione cutanea **OPPURE**
- 2 se manifesta sintomi compresi in almeno 2 dei seguenti gruppi:
  - febbre
  - respiro corto, mal di gola o tosse
  - nausea o vomito, diarrea o dolore addominale
  - grave affaticamento o dolori e fastidi, o sensazione di malessere generale.

**Il medico può raccomandarle di interrompere l'assunzione di Triumeq.**

## Se ha interrotto l'assunzione di Triumeq

Se ha interrotto l'assunzione di Triumeq a causa di una reazione di ipersensibilità, **non deve MAI PIÙ assumere Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir**. Se ciò avviene, entro alcune ore la pressione del sangue può abbassarsi pericolosamente, provocando la morte. Non deve nemmeno mai più prendere medicinali contenenti dolutegravir.

Se ha interrotto l'assunzione di Triumeq per qualsiasi ragione, in particolare perché riteneva di avere effetti indesiderati o a causa di altre malattie:

**informi il medico prima di iniziare ad assumere nuovamente il medicinale.** Il medico controllerà se i sintomi erano correlati ad una reazione di ipersensibilità. Qualora il medico ritenga che questi sintomi possano essere correlati ad una reazione di ipersensibilità, **le verrà richiesto di non assumere mai più Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir**. Le sarà inoltre indicato di non prendere mai più qualsiasi altro medicinale contenente dolutegravir. È importante che segua questo consiglio.

Qualche volta, reazioni di ipersensibilità si sono sviluppate in persone che riprendevano ad assumere nuovamente medicinali contenenti abacavir, ma che avevano riportato uno solo dei sintomi descritti nella

Scheda di allerta prima della sospensione del medicinale.

Molto raramente, pazienti che hanno preso in precedenza medicinali contenenti abacavir senza nessun sintomo di ipersensibilità hanno poi sviluppato una reazione di ipersensibilità quando hanno ripreso ad assumere nuovamente questi medicinali.

Se il medico le consiglia di assumere nuovamente Triumeq, le sarà chiesto di prendere le prime dosi in un luogo dove potrà ricevere prontamente assistenza medica, se necessario.

Se è ipersensibile a Triumeq, restituisca tutte le compresse di Triumeq non utilizzate perché vengano eliminate in sicurezza. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

La confezione di Triumeq include una **Scheda di allerta** per ricordare a lei e al personale medico le reazioni di ipersensibilità. **Stacchi questa scheda e la tenga sempre con sé.**

### **Effetti indesiderati molto comuni**

Questi possono riguardare **più di una persona su 10**:

- mal di testa
- diarrea
- nausea
- disturbi del sonno (*insonnia*)
- mancanza di energia (*affaticamento*)

### **Effetti indesiderati comuni**

Questi possono riguardare **fino a 1 persona su 10**:

- reazione di ipersensibilità (vedere "*Reazioni di ipersensibilità*" all'inizio di questo paragrafo)
- perdita di appetito
- eruzione cutanea
- prurito
- vomito
- mal di stomaco (*dolore addominale*)
- disturbi allo stomaco (*addominali*)
- aumento del peso
- indigestione
- flatulenza (*presenza di gas intestinale*)
- capogiri
- sogni anormali
- incubi
- depressione (sensazione di profonda tristezza e di indegnità)
- ansia
- stanchezza
- sonnolenza
- febbre (*temperatura elevata*)
- tosse
- irritazione del naso o naso che cola
- perdita di capelli
- disturbi e dolore muscolare
- dolore alle articolazioni
- sensazione di debolezza
- sensazione generale di malessere

Effetti indesiderati comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- aumento del livello degli enzimi del fegato

### Effetti indesiderati non comuni

Questi possono riguardare **fino a 1 persona su 100**:

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- pensieri e comportamenti suicidi (in particolare, nei pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)
- attacco di panico

Effetti indesiderati non comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- un ridotto numero delle cellule coinvolte nella coagulazione (*trombocitopenia*)
- un basso numero dei globuli rossi (*anemia*) o un basso numero dei globuli bianchi (*neutropenia*)
- un aumento dello zucchero (*glucosio*) nel sangue
- un aumento dei trigliceridi (un tipo di grasso) nel sangue

### Effetti indesiderati rari

Questi possono riguardare **fino ad 1 persona su 1000**:

- infiammazione del pancreas (*pancreatite*)
- rottura del tessuto muscolare
- insufficienza epatica (i segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi o urine insolitamente scure).
- suicidio (in particolare nei pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)

→**Informi immediatamente il medico** in caso di qualsiasi problema di salute mentale (vedere anche altri problemi di salute mentale riportati sopra).

Effetti indesiderati rari che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- aumento della bilirubina (un indicatore della funzionalità del fegato)
- aumento di un enzima chiamato *amilasi*

### Effetti indesiderati molto rari

Questi possono riguardare **fino ad 1 persona su 10.000**:

- sensazione di intorpidimento, sensazione di formicolio nella pelle (spilli e aghi)
- sensazione di debolezza negli arti
- eruzione cutanea con formazioni di vescicole simili a piccoli bersagli (una macchia scura al centro circondata da un'area chiara con un anello nero attorno al bordo) (*eritema multiforme*)
- eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della pelle soprattutto attorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*) e una forma più grave che provoca la desquamazione della pelle in più del 30% della superficie del corpo (*necrolisi epidermica tossica*)
- acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue).

Un effetto indesiderato molto raro che può essere rilevato dagli esami del sangue è:

- insufficienza del midollo osseo a produrre nuovi globuli rossi (*aplasia specifica della serie rossa*).

Se riscontra qualsiasi effetto indesiderato:

→**consulti il medico**. Ciò comprende qualsiasi possibile effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

### Altri possibili effetti indesiderati della terapia di associazione per l'HIV

La terapia di associazione come Triumeq può causare lo sviluppo di altre malattie durante il trattamento per l'HIV.

### Sintomi di infezione e infiammazione

Le persone con infezione avanzata da HIV o AIDS hanno un sistema immunitario indebolito e una maggiore probabilità di sviluppare infezioni gravi (*infezioni opportunistiche*). Tali infezioni possono essere "silenti" e non essere state rilevate dal sistema immunitario indebolito prima dell'inizio del trattamento. Dopo l'inizio

del trattamento, il sistema immunitario diventa più forte e può reagire contro le infezioni causando sintomi di infezione o infiammazione. I sintomi generalmente includono **febbre** unita a:

- mal di testa
- mal di stomaco
- difficoltà di respirazione

In rari casi, poiché si rinforza, il sistema immunitario può anche attaccare i tessuti sani dell'organismo (*disturbi autoimmuni*). I sintomi dei disturbi autoimmunitari possono svilupparsi molti mesi dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV. I sintomi possono includere:

- palpitazioni (battito cardiaco rapido o irregolare) o tremore
- iperattività (agitazione e movimento eccessivi)
- debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e si estende verso il tronco del corpo.

**Se manifesta qualsiasi sintomo di infezione e di infiammazione o se nota uno dei sintomi riportati sopra:**

→**informi immediatamente il medico.** Non assuma altri medicinali per l'infezione senza aver consultato il medico.

### **Dolore alle articolazioni, rigidità e problemi alle ossa**

Alcune persone che assumono una terapia di associazione contro l'infezione da HIV sviluppano una condizione chiamata *osteonecrosi*. In questa condizione, parte del tessuto osseo muore a causa del ridotto afflusso di sangue alle ossa. Le persone possono essere più portate a sviluppare tale malattia:

- se hanno assunto la terapia di associazione per un lungo periodo di tempo
- se assumono anche farmaci antinfiammatori chiamati corticosteroidi
- se assumono bevande alcoliche
- se il loro sistema immunitario è molto debole
- se sono in sovrappeso.

### **Segni dell'osteonecrosi comprendono:**

- rigidità delle articolazioni
- dolore e fastidio (specialmente all'anca, al ginocchio o alla spalla)
- difficoltà di movimento

Se nota uno qualsiasi di questi sintomi:

→**informi il medico.**

### **Effetti del peso, dei lipidi e del glucosio del sangue**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Triumeq**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Triumeq

- I principi attivi sono dolutegravir, abacavir e lamivudina. Ogni compressa contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir, 600 mg di abacavir (come solfato) e 300 mg di lamivudina.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), cellulosa microcristallina, povidone (K29/32), sodio amido glicolato, magnesio stearato, alcool polivinilico parzialmente idrolizzato, biossido di titanio, macrogol/PEG, talco, ossido di ferro nero e ossido di ferro rosso).
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

### Descrizione dell'aspetto di Triumeq e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Triumeq sono compresse di colore viola, biconvesse, ovali, con inciso il codice "572 Tri" su un lato.

Le compresse rivestite con film sono fornite in flaconi contenenti 30 compresse.

Il flacone contiene un essiccante per ridurre l'umidità. Una volta che il flacone è stato aperto tenere l'essiccante nel flacone e non rimuoverlo.

Sono anche disponibili confezioni multiple contenenti 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

### Produttore

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

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **България**

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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 8020504

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il: {mese AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg compresse dispersibili dolutegravir/abacavir/lamivudina

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per un bambino di cui si prende cura. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelle del bambino di cui si prende cura, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Triumeq e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Triumeq
3. Come somministrare Triumeq
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Triumeq
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni dettagliate per l'uso

#### **1. Cos'è Triumeq e a cosa serve**

Triumeq è un medicinale che contiene tre principi attivi usati nel trattamento dell'infezione da HIV: abacavir, lamivudina e dolutegravir. Abacavir e lamivudina appartengono a un gruppo di medicinali antiretrovirali denominati *analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI)*, mentre dolutegravir appartiene a un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati *inibitori dell'integrasi (INI)*.

Triumeq è usato per trattare **l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana)** nei bambini che pesano almeno 14 kg e meno di 25 kg.

Prima che venga prescritto Triumeq al bambino di cui si prende cura, il medico effettuerà un test per scoprire se è portatore di un tipo particolare di gene chiamato HLA-B\*5701. Triumeq non deve essere usato nei pazienti in cui è nota la presenza del gene HLA-B\*5701. I pazienti con questo gene sono ad alto rischio di sviluppare una grave reazione di ipersensibilità (reazione allergica) se usano Triumeq (vedere "reazioni di ipersensibilità" al paragrafo 4).

Triumeq non guarisce l'infezione da HIV, ma riduce la quantità di virus nel corpo e la mantiene a livelli bassi; aumenta anche il numero delle cellule CD4 nel sangue. Le cellule CD4 sono un tipo di globuli bianchi importanti nell'aiutare l'organismo a combattere l'infezione.

Non tutti rispondono al trattamento con Triumeq allo stesso modo. Il medico controllerà l'efficacia del trattamento del bambino.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Triumeq

### Non usi Triumeq

- Se il bambino di cui si prende cura è **allergico** (*ipersensibile*) a dolutegravir, abacavir (o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir) o lamivudina, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

**Legga attentamente tutte le informazioni sulle reazioni di ipersensibilità al paragrafo 4**

- Se il bambino di cui si prende cura sta assumendo un medicinale chiamato **fampridina** (noto anche come dalfampridina, usato per la sclerosi multipla).  
→ Si rivolga al medico se pensa che una di queste condizioni riguardi il bambino.

### Avvertenze e precauzioni

#### IMPORTANTE — Reazioni di ipersensibilità

**Triumeq contiene abacavir e dolutegravir.** Entrambi questi principi attivi possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità. Il bambino di cui si prende cura non deve mai prendere di nuovo abacavir o medicinali contenenti abacavir se ha una reazione di ipersensibilità perché può essere pericoloso per la vita.

**Legga attentamente tutte le informazioni contenute nella sezione "Reazioni di ipersensibilità" al paragrafo 4.**

La confezione di Triumeq include una **Scheda di allerta** che serve a ricordare a lei e al personale medico che si può verificare una reazione di ipersensibilità.

**Stacchi questa scheda e la tenga sempre con sé.**

#### Faccia particolare attenzione con Triumeq

Alcune persone che assumono Triumeq o altre terapie di associazione per il trattamento dell'HIV sono maggiormente esposte al rischio di effetti indesiderati gravi rispetto ad altre. È necessario che sia consapevole di questi ulteriori rischi:

- se il bambino di cui si prende cura ha una malattia del fegato moderata o grave
- se il bambino di cui si prende cura ha avuto una **malattia del fegato** inclusa l'epatite B o C (se il bambino ha l'infezione da epatite B non deve smettere di assumere Triumeq senza un consiglio del medico poiché l'epatite può ripresentarsi)
- se il bambino di cui si prende cura ha un problema ai reni

→ **Informi il medico se una qualsiasi di queste situazioni riguarda il bambino prima di usare Triumeq.** Può essere necessario effettuare controlli aggiuntivi, compresi gli esami del sangue, mentre assume il medicinale. Vedere il paragrafo 4 per ulteriori informazioni.

#### Reazioni di ipersensibilità ad abacavir

Anche i pazienti che non presentano il gene HLA-B\*5701 possono sviluppare una **reazione di ipersensibilità** (una grave reazione allergica).

→ **Legga attentamente tutte le informazioni sulle reazioni di ipersensibilità contenute al paragrafo 4 di questo foglio illustrativo.**

#### Rischio di eventi cardiovascolari

Non si può escludere che abacavir possa essere associato ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. → **Informi il medico** se il bambino di cui si prende cura ha problemi cardiovascolari, se è un fumatore o soffre di altre malattie che possono aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, come una elevata pressione del sangue o il diabete. Non smetta di somministrare Triumeq a meno che ciò non le venga raccomandato dal medico.

#### Faccia attenzione ai sintomi importanti

Alcune persone che assumono medicinali per l'infezione da HIV sviluppano altre condizioni che possono essere gravi. Queste includono:

- sintomi di infezioni e infiammazione
- dolore articolare, rigidità e problemi alle ossa.

È necessario essere a conoscenza di questi segni e sintomi importanti in modo tale da riconoscerli mentre somministra Triumeq.

→ **Legga le informazioni contenute in "Altri possibili effetti indesiderati della terapia di associazione per l'HIV" al paragrafo 4 di questo foglio illustrativo.**

## **Bambini**

Questo medicinale non è indicato per i bambini che pesano meno di 14 kg, perché la dose di ciascun componente di questo medicinale non può essere adattata in base al loro peso corporeo.

I bambini devono **rispettare le visite mediche programmate** (vedere Paragrafo 3 Come somministrare Triumeq per ulteriori informazioni)

## **Altri medicinali e Triumeq**

Informi il medico se il bambino di cui si prende cura sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Triumeq o rendere più probabile che si vada incontro ad effetti indesiderati. Triumeq può anche avere effetto sull'attività di altri medicinali.

**Informi il medico** se il bambino sta assumendo uno dei medicinali inclusi *nel seguente elenco*:

- metformina per il trattamento del **diabete**
- medicinali chiamati **antiacidi** per il trattamento della **cattiva digestione** e del **bruciore di stomaco**. **Non assumere un antiacido** durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq o per almeno 2 ore dopo averlo preso (vedere anche Paragrafo 3)
- integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio. **Se si prende Triumeq con il cibo, si possono assumere integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio nello stesso momento di Triumeq. Se non si prende Triumeq con il cibo, non si devono prendere integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio** durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq o per almeno 2 ore dopo averlo preso (vedere anche Paragrafo 3)
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, per il trattamento dell'**infezione da HIV**
- medicinali (solitamente liquidi) contenenti sorbitolo e altri dolcificanti (come xilitolo, mannitolo, lactitolo o maltitolo), se assunti regolarmente
- altri medicinali contenenti lamivudina usati per il trattamento dell'**infezione da HIV** o dell'**infezione da virus dell'epatite B**
- cladribina usata per il trattamento della **leucemia a cellule capellute**
- rifampicina per il trattamento della tubercolosi (TBC) e altre **infezioni batteriche**
- trimetoprim/sulfametossazolo, un antibiotico per il trattamento delle **infezioni batteriche**
- fenitoina e fenobarbital per il trattamento dell'**epilessia**
- oxcarbazepina e carbamazepina per il trattamento dell'**epilessia** e dei **disturbi bipolari**
- **erba di S. Giovanni** (*Hypericum perforatum*), un rimedio erboristico per il trattamento della **depressione**
- **metadone** usato come **sostituto dell'eroina**. Abacavir aumenta la velocità con cui il metadone è eliminato dall'organismo. Se sta assumendo metadone, sarà sottoposto a controlli per qualsiasi sintomo di astinenza. È possibile che la dose di metadone debba essere modificata.

→**Informi il medico o il farmacista** se il bambino di cui si prende cura sta assumendo uno di questi medicinali. Il medico può decidere di modificare la dose del bambino o di sottoporlo a ulteriori controlli.

## **Gravidanza**

Le pazienti che sono in gravidanza, che sospettano di essere in gravidanza, o che stanno pianificando di avere un bambino:

→ **devono parlare con il medico** dei rischi e dei benefici dell'assunzione di Triumeq.

L'assunzione di Triumeq nel periodo del concepimento o durante le prime sei settimane di gravidanza può aumentare il rischio di un particolare difetto alla nascita chiamato difetto del tubo neurale, come la spina bifida (malformazione del midollo spinale).

Le pazienti che potrebbero rimanere incinte durante il trattamento con Triumeq:

→ **devono parlare con il medico** e discutere se è necessario un metodo contraccettivo, come il preservativo o la pillola anticoncezionale.

Informi immediatamente il medico se rimane incinta o se sta pianificando una gravidanza. Il medico riesaminerà il trattamento. Non smetta di prendere Triumeq senza consultare il medico, poiché ciò potrebbe danneggiare lei e il nascituro.

### **Allattamento**

L'allattamento **non è raccomandato** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Una piccola quantità dei componenti in Triumeq può anche passare nel latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile**.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**Triumeq può provocare capogiri** ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo dell'attenzione.

→ **Non guidi veicoli e non azioni macchinari** se non è sicuro che il suo stato di vigilanza non sia compromesso.

### **Triumeq contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa dispersibile, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come somministrare Triumeq**

Somministrare questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico deciderà la dose corretta di Triumeq per il bambino di cui ci si prende cura, in base al suo peso corporeo.

Se il bambino di cui ci si prende cura pesa meno di 14 kg, Triumeq non è adatto per lui, perché non è noto se Triumeq sia sicuro ed efficace. Il medico dovrà prescrivere i componenti separatamente per il bambino.

Triumeq può essere somministrato **con o senza cibo**.

Le compresse dispersibili devono essere disperse in acqua potabile. Le compresse devono essere completamente disperse prima di essere deglutite. Non masticare, tagliare o schiacciare le compresse.

**La dose dei bambini** di Triumeq deve essere adattata all'aumento di peso.

→ È quindi importante che i bambini **rispettino le visite mediche programmate**.

Triumeq è disponibile sotto forma di compresse rivestite con film e compresse dispersibili. Le compresse rivestite con film e le compresse dispersibili non sono la stessa cosa. Pertanto, non deve passare da una compressa rivestita con film a una compressa dispersibile senza averne prima parlato con il medico.

**Non somministrare un antiacido** durante le 6 ore precedenti o per almeno 2 ore dopo l'assunzione di Triumeq. Altri medicinali che riducono l'acidità come ranitidina e omeprazolo possono essere assunti allo stesso tempo di Triumeq.

→ Consulti il medico per sapere quali medicinali antiacidi si possono assumere con Triumeq.

**Se somministra Triumeq con il cibo, può somministrare integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio** nello stesso momento di Triumeq. **Se non somministra Triumeq con il cibo**, non dia un integratore o multivitaminico contenente calcio, ferro o magnesio durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq, o per almeno 2 ore dopo averlo somministrato.

→ Consulti il medico per sapere quali integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio si possono assumere con Triumeq.

#### **Se somministra più Triumeq di quanto deve**

Se somministra troppe compresse dispersibili di Triumeq, **contatti il medico o il farmacista per un consiglio**. Se possibile, mostri loro la confezione di Triumeq.

#### **Se dimentica di somministrare Triumeq**

Se dimentica una dose, la dia il più presto possibile quando se ne ricorda. Ma se la dose successiva deve essere somministrata entro 4 ore, saltare la dose mancata e somministrare quella successiva alla solita ora. Continuare quindi il trattamento del bambino come prima.

→ **Non somministri una dose doppia** per compensare la dose dimenticata.

#### **Se ha interrotto la somministrazione di Triumeq**

Se ha smesso di somministrare Triumeq al bambino per qualsiasi ragione, in particolare perché riteneva che avesse effetti indesiderati o altre malattie:

**consulti il medico prima di iniziare a somministrare nuovamente il medicinale.** Il medico controllerà se i sintomi del bambino erano correlati ad una reazione di ipersensibilità. Qualora il medico ritenga che questi sintomi possano essere correlati ad una reazione di ipersensibilità, **le verrà detto di non somministrare mai più Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir o dolutegravir.** È importante che segua questo consiglio.

Se il medico le consiglia di iniziare a somministrare nuovamente Triumeq, le verrà chiesto di dare le prime dosi in un luogo dove il bambino potrà ricevere prontamente assistenza medica, se necessario.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento del bambino contro l'HIV, può essere difficile stabilire se un sintomo sia un effetto indesiderato di Triumeq o di altri medicinali che sta assumendo oppure un effetto della stessa malattia da HIV. **Per questo motivo è molto importante informare il medico di ogni eventuale cambiamento dello stato di salute del bambino.**

Abacavir può causare una reazione di ipersensibilità (una grave reazione allergica), specialmente nelle persone che possiedono un particolare tipo di gene chiamato HLA-B\*5701. Anche i pazienti che non hanno il gene HLA-B\*5701 possono ancora sviluppare **una reazione di ipersensibilità**, descritta in questo foglio illustrativo in una sezione intitolata "Reazioni di ipersensibilità". **È molto importante leggere e comprendere le informazioni su tale reazione grave.**

Durante la terapia di associazione per l'HIV, si possono manifestare sia gli **effetti indesiderati elencati di seguito per Triumeq**, sia altre malattie.

È importante leggere le informazioni nella sezione intitolata "Altri possibili effetti indesiderati della terapia di associazione per l'HIV".

## Reazioni di ipersensibilità

Triumeq contiene abacavir e dolutegravir. Entrambi questi principi attivi possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità.

Queste reazioni di ipersensibilità sono state osservate più frequentemente nelle persone che assumono medicinali contenenti abacavir.

### Chi va incontro a queste reazioni?

Qualsiasi persona che assume Triumeq può sviluppare una reazione di ipersensibilità che può essere pericolosa per la vita se continua a prendere Triumeq.

È più probabile che il bambino sviluppi tale reazione se possiede un gene chiamato HLA-B\*5701 (ma può andare incontro a questa reazione anche se non ha questo tipo di gene). Il bambino di cui si prende cura dovrà essere sottoposto a un esame necessario per rilevare la presenza di questo gene prima che le venga prescritto Triumeq. Se sa che il bambino ha questo gene, informi il medico.

### Quali sono i sintomi?

I sintomi più comuni sono:

**febbre** (temperatura elevata) ed **eruzione cutanea**.

Altri sintomi comuni sono:

**nausea**, vomito, diarrea, dolore addominale (allo stomaco), grave affaticamento.

Altri sintomi includono:

dolore muscolare o delle articolazioni, gonfiore del collo, respiro corto, mal di gola, tosse, mal di testa occasionale, infiammazione dell'occhio (congiuntivite), ulcere della bocca, abbassamento della pressione del sangue, formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi.

### Quando si manifestano queste reazioni?

Le reazioni di ipersensibilità possono iniziare in ogni momento durante il trattamento con Triumeq ma è più probabile che si manifestino durante le prime 6 settimane di trattamento.

### Contatti immediatamente il medico:

- 1 se il bambino manifesta una eruzione cutanea **OPPURE**
- 2 se il bambino manifesta sintomi compresi in almeno 2 dei seguenti gruppi:
  - **febbre**
  - **respiro corto, mal di gola o tosse**
  - **nausea o vomito, diarrea o dolore addominale**
  - **grave affaticamento o dolori e fastidi, o sensazione di malessere generale.**

**Il medico può raccomandarle di interrompere la somministrazione di Triumeq.**

### Se ha interrotto la somministrazione di Triumeq

Se ha smesso di somministrare Triumeq al bambino a causa di una reazione di ipersensibilità, egli **non deve MAI PIÙ assumere Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir**. Se ciò avviene, entro alcune ore la pressione del sangue può abbassarsi pericolosamente, provocando la morte. Non deve nemmeno mai più prendere medicinali contenenti dolutegravir.

Se il bambino ha interrotto l'assunzione di Triumeq per qualsiasi ragione, in particolare perché riteneva che avesse effetti indesiderati o a causa di altre malattie:

**informi il medico prima di iniziare nuovamente a somministrare il medicinale.** Il medico controllerà se i

sintomi del bambino erano correlati ad una reazione di ipersensibilità. Qualora il medico ritenga che questi sintomi possano essere correlati ad una reazione di ipersensibilità, **le verrà detto di non somministrare mai più Triumeq o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir**. Le sarà inoltre indicato di non somministrare mai più qualsiasi altro medicinale contenente dolutegravir. È importante che segua questo consiglio.

Qualche volta, reazioni di ipersensibilità si sono sviluppate in persone che riprendevano ad assumere nuovamente medicinali contenenti abacavir, ma che avevano riportato uno solo dei sintomi descritti nella Scheda di allerta prima della sospensione del medicinale.

Molto raramente, pazienti che hanno preso in precedenza medicinali contenenti abacavir senza nessun sintomo di ipersensibilità hanno poi sviluppato una reazione di ipersensibilità quando hanno ripreso ad assumere nuovamente questi medicinali.

Se il medico le consiglia di iniziare nuovamente a somministrare Triumeq, le sarà chiesto di dare le prime dosi in un luogo dove il bambino potrà ricevere prontamente assistenza medica, se necessario.

Se il bambino è ipersensibile a Triumeq, restituisca tutte le compresse di Triumeq non utilizzate perché vengano eliminate in sicurezza. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

La confezione di Triumeq include una **Scheda di allerta** per ricordare a lei e al personale medico le reazioni di ipersensibilità. **Stacchi questa scheda e la tenga sempre con sé.**

### **Effetti indesiderati molto comuni**

Questi possono riguardare **più di una persona su 10**:

- mal di testa
- diarrea
- nausea
- disturbi del sonno (*insonnia*)
- mancanza di energia (*affaticamento*)

### **Effetti indesiderati comuni**

Questi possono riguardare **fino a 1 persona su 10**:

- reazione di ipersensibilità (vedere "*Reazioni di ipersensibilità*" all'inizio di questo paragrafo)
- perdita di appetito
- eruzione cutanea
- prurito
- vomito
- mal di stomaco (*dolore addominale*)
- disturbi allo stomaco (*addominali*)
- aumento del peso
- indigestione
- flatulenza (*presenza di gas intestinale*)
- capogiri
- sogni anormali
- incubi
- depressione (sensazione di profonda tristezza e di indegnità)
- ansia
- stanchezza
- sonnolenza
- febbre (*temperatura elevata*)
- tosse
- irritazione del naso o naso che cola
- perdita di capelli
- disturbi e dolore muscolare
- dolore alle articolazioni
- sensazione di debolezza

- sensazione generale di malessere

Effetti indesiderati comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- aumento del livello degli enzimi del fegato

### **Effetti indesiderati non comuni**

Questi possono riguardare **fino a 1 persona su 100**:

- infiammazione del fegato (*epatite*)
- pensieri e comportamenti suicidi (in particolare, nei pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)
- attacco di panico

Effetti indesiderati non comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- un ridotto numero delle cellule coinvolte nella coagulazione (*trombocitopenia*)
- un basso numero dei globuli rossi (*anemia*) o un basso numero dei globuli bianchi (*neutropenia*)
- un aumento dello zucchero (*glucosio*) nel sangue
- un aumento dei trigliceridi (un tipo di grasso) nel sangue

### **Effetti indesiderati rari**

Questi possono riguardare **fino ad 1 persona su 1000**:

- infiammazione del pancreas (*pancreatite*)
- rottura del tessuto muscolare
- insufficienza epatica (i segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi o urine insolitamente scure).
- suicidio (in particolare nei pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)

→ **Informi immediatamente il medico** in caso di qualsiasi problema di salute mentale (vedere anche altri problemi di salute mentale riportati sopra).

Effetti indesiderati rari che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- aumento della bilirubina (un indicatore della funzionalità del fegato)
- aumento di un enzima chiamato *amilasi*

### **Effetti indesiderati molto rari**

Questi possono riguardare **fino ad 1 persona su 10.000**:

- sensazione di intorpidimento, sensazione di formicolio nella pelle (spilli e aghi)
- sensazione di debolezza negli arti
- eruzione cutanea con formazioni di vescicole simili a piccoli bersagli (una macchia scura al centro circondata da un'area chiara con un anello nero attorno al bordo) (*eritema multiforme*)
- eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della pelle soprattutto attorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*) e una forma più grave che provoca la desquamazione della pelle in più del 30% della superficie del corpo (*necrolisi epidermica tossica*)
- acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue).

Un effetto indesiderato molto raro che può essere rilevato dagli esami del sangue è:

- insufficienza del midollo osseo a produrre nuovi globuli rossi (*aplasia specifica della serie rossa*).

Se il bambino di cui si prende cura riscontra qualsiasi effetto indesiderato:

→ **consulti il medico**. Ciò comprende qualsiasi possibile effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

### **Altri possibili effetti indesiderati della terapia di associazione per l'HIV**

La terapia di associazione come Triumeq può causare lo sviluppo di altre malattie durante il trattamento per l'HIV.

## Sintomi di infezione e infiammazione

Le persone con infezione avanzata da HIV o AIDS hanno un sistema immunitario indebolito e una maggiore probabilità di sviluppare infezioni gravi (*infezioni opportunistiche*). Tali infezioni possono essere “silenti” e non essere state rilevate dal sistema immunitario indebolito prima dell’inizio del trattamento. Dopo l’inizio del trattamento, il sistema immunitario diventa più forte e può reagire contro le infezioni causando sintomi di infezione o infiammazione. I sintomi generalmente includono **febbre** unita a:

- mal di testa
- mal di stomaco
- difficoltà di respirazione

In rari casi, poiché si rinforza, il sistema immunitario può anche attaccare i tessuti sani dell’organismo (*disturbi autoimmuni*). I sintomi dei disturbi autoimmunitari possono svilupparsi molti mesi dopo l’inizio dell’assunzione del medicinale per il trattamento dell’infezione da HIV. I sintomi possono includere:

- palpitazioni (battito cardiaco rapido o irregolare) o tremore
- iperattività (agitazione e movimento eccessivi)
- debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e si estende verso il tronco del corpo.

**Se il bambino manifesta qualsiasi sintomo di infezione e di infiammazione o se nota uno dei sintomi riportati sopra:**

→**informi immediatamente il medico.** Non somministri altri medicinali per l’infezione senza aver consultato il medico.

## Dolore alle articolazioni, rigidità e problemi alle ossa

Alcune persone che assumono una terapia di associazione contro l’infezione da HIV sviluppano una condizione chiamata *osteonecrosi*. In questa condizione, parte del tessuto osseo muore a causa del ridotto afflusso di sangue alle ossa. Le persone possono essere più portate a sviluppare tale malattia:

- se hanno assunto la terapia di associazione per un lungo periodo di tempo
- se assumono anche farmaci antinfiammatori chiamati corticosteroidi
- se assumono bevande alcoliche
- se il loro sistema immunitario è molto debole
- se sono in sovrappeso.

## Segni dell’osteonecrosi comprendono:

- rigidità delle articolazioni
- dolore e fastidio (specialmente all’anca, al ginocchio o alla spalla)
- difficoltà di movimento

Se nota uno qualsiasi di questi sintomi:

→**informi il medico.**

## Effetti del peso, dei lipidi e del glucosio del sangue

Durante la terapia per l’HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e talvolta agli stessi medicinali contro l’HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

## Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Triumeq

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Triumeq

- I principi attivi sono dolutegravir, abacavir e lamivudina. Ogni compressa contiene dolutegravir sodio equivalente a 5 mg di dolutegravir, 60 mg di abacavir (come solfato) e 30 mg di lamivudina.
- Gli altri componenti sono acesulfame di potassio, crospovidone, mannitolo (E421), cellulosa microcristallina, povidone, cellulosa microcristallina silicizzata (cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra), sodio amido glicolato, sodio stearil fumarato, aroma di crema alla fragola, sucralosio, alcool polivinilico parzialmente idrolizzato, macrogol, talco, biossido di titanio (E171) e ossido di ferro giallo (E172).
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa dispersibile, cioè essenzialmente "senza sodio".

### Descrizione dell'aspetto di Triumeq e contenuto della confezione

Le compresse dispersibili di Triumeq sono compresse a forma di capsula, biconvesse, di colore giallo, con inciso "SV WTU" su un lato.

Le compresse dispersibili sono fornite in flaconi contenenti 90 compresse.

Il flacone contiene un essiccante per ridurre l'umidità. Una volta che il flacone è stato aperto tenere l'essiccante nel flacone e non rimuoverlo.

La confezione contiene un bicchierino dosatore.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### 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

#### Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

cz.info@gsk.com

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

#### **Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

#### **Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 8020504

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il: {mese AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Istruzioni dettagliate per l'uso

Leggere le Istruzioni per l'uso prima di somministrare una dose di medicinale.  
Seguire le varie fasi, utilizzando acqua potabile pulita per preparare e somministrare una dose al bambino.

### Informazioni importanti

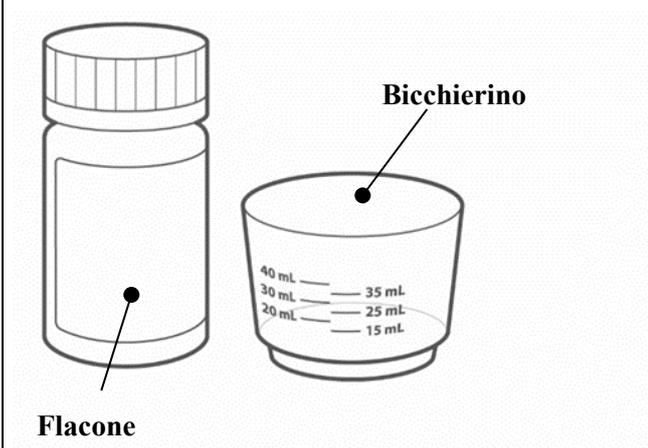
Somministrare questo medicinale seguendo sempre esattamente le indicazioni del medico. Parli con il medico se non si sente sicuro.

**Non** masticare, tagliare o schiacciare le compresse.

Se dimentica di somministrare una dose di medicinale, la dia il più presto possibile appena si ricorda. Ma se la dose successiva da prendere è all'interno delle 4 ore, salti la dose che ha dimenticato e prenda la dose successiva alla solita ora. Poi continui il trattamento come prima. Non somministri 2 dosi nello stesso momento e non dia più dosi di quelle prescritte dal medico.

Se il bambino non assume o non può assumere l'intera dose, contatti il medico.

Se somministra una dose eccessiva di medicinale, si rivolga immediatamente al medico.



**Flacone**

#### La confezione contiene:

- Un flacone contenente 90 compresse.
- Bicchierino dosatore.

#### È necessario anche:

- Acqua potabile pulita.

## Preparazione

### 1. Versare l'acqua

#### Guida per volume d'acqua

Numero di compresse	Volume di acqua
5	20 mL
6	20 mL

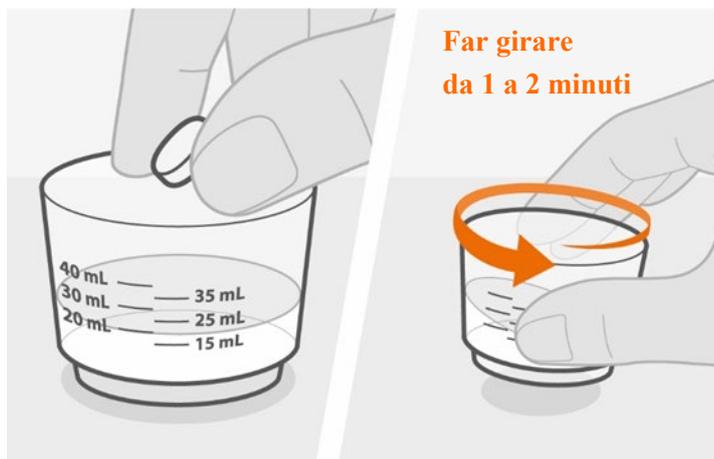


- Versare l'acqua potabile pulita nel bicchierino.  
La Guida per volume d'acqua sopra riportata mostra la quantità di acqua necessaria per la dose prescritta.

**Usare solamente acqua potabile.**

- **Non** usare nessun'altra bevanda o alimento per preparare la dose

### 2. Preparare il medicinale



- Aggiungere all'acqua il numero prescritto di compresse.
- Far girare il bicchierino delicatamente per 1 o 2 minuti per disperdere le compresse. Il medicinale disperso farà diventare l'acqua torbida. Fare attenzione a non rovesciare il medicinale.
- Controllare che il medicinale sia pronto. Se rimangono dei frammenti di compressa girare il bicchierino fino a quando non sono scomparsi.

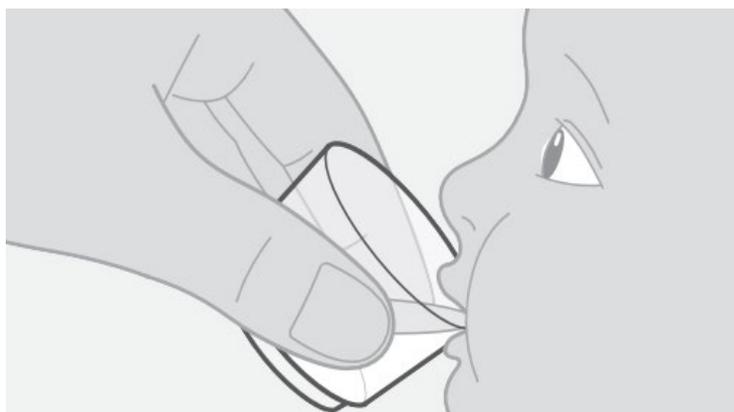
Se si rovescia del medicinale, pulire la quantità rovesciata.

Gettare via il resto del medicinale preparato e preparare una nuova dose.

**Deve somministrare la dose di medicinale entro 30 minuti dalla preparazione della dose.** Se sono passati più di 30 minuti, gettare via la dose lavando il bicchierino e preparare una nuova dose di medicinale.

## Somministrazione del medicinale

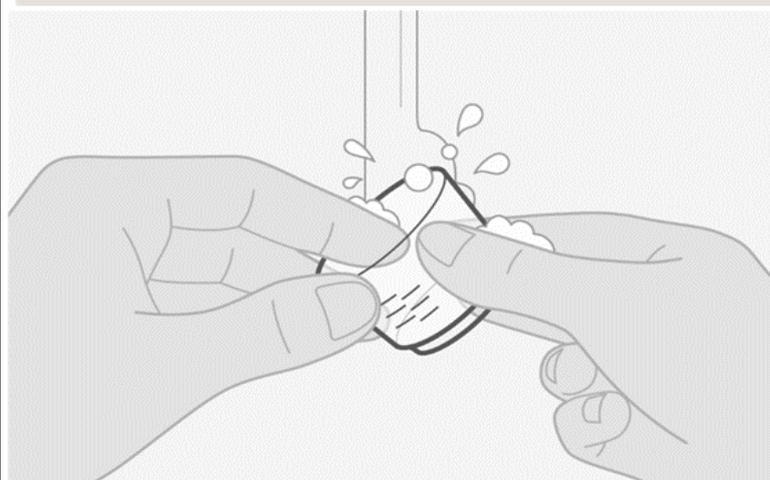
### 3. Somministrare il medicinale



- Assicurarsi che il bambino sia in posizione eretta. Far bere al bambino tutto il medicinale preparato.
- Aggiungere altri 15 mL o meno di acqua potabile al bicchierino, mescolare girando e far bere il tutto al bambino.
- **Ripetere se rimane ancora del medicinale così da essere certi che il bambino assuma la dose completa**

## Pulizia

### 4. Pulire gli oggetti usati per la somministrazione



- Lavare il bicchierino con acqua.
- Il bicchierino dovrà essere lavato prima della preparazione della dose successiva.

### Informazioni per la conservazione

Tenere le compresse nel flacone. Tenere il flacone ben chiuso.

Il flacone contiene un contenitore essiccante che aiuta a mantenere le compresse asciutte. **Non** mangiare l'essiccante. **Non** rimuovere l'essiccante.

**Tenere tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

### Informazioni per lo smaltimento

Quando tutte le compresse nel flacone sono state prelevate o non sono più necessarie, eliminare il flacone e il bicchierino. Smaltirli utilizzando le linee guida locali per lo smaltimento dei rifiuti domestici.

Avrà a disposizione un nuovo bicchierino nella nuova confezione.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) di dolutegravir, dolutegravir /abacavir /lamivudina, dolutegravir / lamivudina, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sugli eventi cardiovascolari relativi ad abacavir, compreso un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che le avvertenze e le precauzioni per l'uso dei medicinali contenenti abacavir debbano essere riviste per riflettere adeguatamente l'attuale livello di informazioni sugli eventi cardiovascolari e, in linea con le attuali linee guida terapeutiche, che nelle informazioni sul prodotto debba essere inclusa anche una raccomandazione che sconsigli l'impiego dei medicinali contenenti abacavir nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti abacavir come Triumeq (dolutegravir / abacavir / lamivudina) devono essere modificate di conseguenza.

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le conclusioni generali e i motivi della raccomandazione del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su dolutegravir, dolutegravir / abacavir / lamivudina, dolutegravir / lamivudina, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti dolutegravir / abacavir / lamivudina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Triumeq.