

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Triumeq está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que pesen al menos 25 kg (ver las secciones 4.4 y 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos, adolescentes y niños (con un peso de al menos 25 kg)

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

Triumeq en comprimidos recubiertos con película no debe ser administrado a adultos, adolescentes o niños que pesen menos de 25 kg, porque es un comprimido de dosis fija, en el que no se puede reducir la dosis. Triumeq en comprimidos dispersables se debe administrar a niños que pesen entre 14 y 25 kg.

Existen disponibles distintas preparaciones de dolutegravir, abacavir o lamivudina sin combinar, para casos en los que se requiera la interrupción o un ajuste de dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico debe consultar la ficha técnica de estos medicamentos.

Se puede administrar una dosis separada de dolutegravir (comprimidos recubiertos con película o comprimidos dispersables) cuando se requiera un ajuste de dosis debido a interacciones medicamentosas (p.ej. rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Comprimidos dispersables

Triumeq está disponible como comprimidos dispersables para pacientes que pesen entre 14 kg y 25 kg. La biodisponibilidad de dolutegravir de los comprimidos recubiertos con película y de los comprimidos dispersables no es comparable; por lo tanto, no deben utilizarse como medicamentos intercambiables (ver la sección 5.2).

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Triumeq no está recomendado para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 5.2). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la exposición a lamivudina aumenta significativamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Triumeq en niños que pesen menos de 14 kg.

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8, 5.1 y 5.2, pero no permiten hacer ninguna recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración conjunta con medicamentos de estrecho margen terapéutico, que son sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (por sus siglas en inglés, OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina; ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

<u>Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.8)</u>
--

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver sección 4.8) y comparten algunas características comunes como la fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. Clínicamente no es posible determinar si una RHS a Triumeq podría estar causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado más frecuentemente reacciones de hipersensibilidad con abacavir, algunas de las cuales han sido consideradas potencialmente mortales y, en casos raros, han sido mortales cuando no se han manejado adecuadamente. El riesgo de que ocurra una RHS a abacavir es alto en los pacientes que han dado positivo en el test de detección del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, se ha notificado con una frecuencia menor la RHS a abacavir en los pacientes que no son portadores de este alelo.

Por lo tanto, se debe respetar siempre lo siguiente:

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

Descripción clínica de las RHS

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

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

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

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

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos y el peso, en algunos casos hay evidencia de un efecto del tratamiento. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Enfermedad hepática

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

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

Pacientes con hepatitis B o C crónica

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

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

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

En algunos pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de los parámetros bioquímicos hepáticos compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento

con dolutegravir. Se recomienda vigilar los parámetros bioquímicos hepáticos en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C (ver la sección anterior “Pacientes con hepatitis B o C crónica” y la sección 4.8).

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

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

Infarto de miocardio

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

Osteonecrosis

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

Infecciones oportunistas

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

Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben Triumeq pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen Triumeq con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en $< 1\%$ de los sujetos. Pueden ocurrir otros eventos adversos relacionados con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

FT promocional Triumeq comp. recub. v. 34.0 (Feb. 2023 - Extension de línea)

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben Triumeq deben ser monitorizados para detectar acontecimientos adversos relacionados con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede conseguirse con Triumeq. Se debe suspender la administración de Triumeq y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento.

Resistencia al medicamento

No se recomienda el uso de Triumeq en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto se debe a que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para pacientes adultos con resistencia a los inhibidores de la integrasa y no hay datos suficientes para recomendar una dosis de dolutegravir en adolescentes, niños y lactantes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Interacciones medicamentosas

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (ver sección 4.5).

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

Cuando Triumeq se tome con alimentos, se pueden tomar al mismo tiempo suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio. Si se administra Triumeq en ayunas, se recomienda tomar los suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Triumeq (ver sección 4.5).

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

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

Triumeq no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir, abacavir, lamivudina o emtricitabina, excepto cuando esté indicado un ajuste de la dosis de dolutegravir debido a interacciones medicamentosas (ver sección 4.5).

Excipientes

Triumeq contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de dolutegravir, abacavir y lamivudina

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

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

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

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

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

Efecto de dolutegravir, abacavir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

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

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

In vitro, abacavir demostró el potencial para inhibir CYP1A1 y un limitado potencial para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4. Abacavir actuó como un inhibidor de MATE1; se desconocen las consecuencias clínicas.

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

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

Tabla de interacciones

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

Tabla 1: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Medicamentos antirretrovirales		
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN)</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirina ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. Dado que el comprimido de Triumeq es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Triumeq mientras dure la administración conjunta de etravirina sin inhibidor de la proteasa potenciado (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.

Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (antecedentes de controles) (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. Dado que el comprimido de Triumeq es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Triumeq mientras dure la administración conjunta con efavirenz (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado; debido a la inducción, se espera una reducción en la exposición, similar a la observada con efavirenz)	La administración conjunta con nevirapina puede disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática, pero no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir es probablemente similar o menor que el de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina. Dado que el comprimido de Triumeq es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Triumeq mientras dure la administración conjunta con nevirapina (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	No es necesario un ajuste de dosis cuando Triumeq se combina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.
Emtricitabina, didanosina, estavudina, zidovudina.	Interacción no estudiada	No se recomienda Triumeq para su uso en combinación con productos que contengan emtricitabina, puesto que tanto lamivudina (en Triumeq) como emtricitabina son análogos de la citidina (es decir, riesgo de interacciones intracelulares (ver sección 4.4))
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 %	No es necesario ajuste de dosis.

	C_{max} ↑ 50 % C_t ↑ 180 % Atazanavir ↔ (antecedentes de controles) (inhibición de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % C_t ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_t ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir/ritonavir. Dado que el comprimido de Triumeq es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Triumeq mientras dure la administración conjunta con tipranavir/ritonavir (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_t ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero según los datos limitados de los estudios en Fase III, no se produjo una disminución de la eficacia. No es necesario un ajuste de dosis.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % C_t ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.

	(inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Productos antiinfecciosos		
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días /300 mg dosis única)	Interacción no estudiada. Lamivudina: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	No es necesario ajuste de dosis de Triumeq, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección 4.2).
Antimicobacterianos		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina. Dado que el comprimido de Triumeq es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Triumeq mientras dure la administración conjunta con rifampicina (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Dado que el comprimido de Triumeq es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de

		tomar Triumeq mientras dure la administración conjunta con carbamazepina (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (No estudiado; es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores enzimáticos. Dado que el comprimido de Triumeq es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Triumeq mientras dure la administración conjunta con estos inductores enzimáticos (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
Antihistamínicos (antagonistas de receptores H2 de la histamina)		
Ranitidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Cimetidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Citotóxicos		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina lo que conduce a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de combinación en el ajuste clínico. Algunos hallazgos clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y cladribina.	Se desaconseja el uso concomitante de Triumeq con la cladribina (ver sección 4.4).
Opioides		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓35 % Metadona: CL/F ↑22 %	Es probable que no se necesite un ajuste de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; en ocasiones puede ser necesario volver a determinar los niveles de metadona.
Retinoides		

Compuestos retinoides (p.ej., Isotretinoína)	Interacción no estudiada. Posible interacción debido a que comparte la ruta de eliminación a través de la alcohol deshidrogenasa (abacavir-componente).	Insuficientes datos para recomendar un ajuste de dosis.
Miscelánea		
<i>Alcohol</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudina Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dosis única/600 mg dosis única)	Interacción no estudiada. (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa) Abacavir: AUC ↑ 41 % Etanol: AUC ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Sorbitol</i>		
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Triumeq con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej., xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.
<i>Bloqueantes de canales de potasio</i>		
Fampridina (también conocido como dalfampridina) /Dolutegravir	Fampridina ↑	La administración conjunta de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la administración conjunta. La administración concomitante de fampridina con Triumeq está contraindicada (ver sección 4.3).
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio/magnesio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en el tiempo respecto a la administración de Triumeq (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Triumeq).
Suplementos de calcio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Complejo de unión a iones polivalentes)	- Cuando Triumeq se tome con alimentos, se pueden tomar al mismo tiempo suplementos o multivitaminas que contengan calcio, hierro o magnesio. - Si Triumeq se toma en ayunas, dichos suplementos se deben tomar como
Suplementos de hierro /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 %	mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Triumeq.

	C_{\max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Complejo de unión a iones polivalentes)	Las reducciones declaradas en la exposición a dolutegravir se observaron con la ingesta de dolutegravir y estos suplementos en estado de ayuno. Tras la ingesta de alimentos, los cambios en la exposición tras la administración junto con suplementos de calcio o hierro se modificaron por el efecto de los alimentos, dando como resultado una exposición similar a la obtenida con dolutegravir administrado en ayunas.
Multivitamínicos (que contengan calcio, hierro y magnesio) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{\max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 %	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{\max} ↑ 6 % C_t ↑ 17 %	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79 % C_{\max} ↑ 66 % Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C_{\max} ↑ 111 %	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina (sección 4.4).
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado; es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Dado que el comprimido de Triumeq es una combinación a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de tomar Triumeq mientras dure la administración conjunta con la hierba de San Juan (existe disponible una formulación diferente de dolutegravir para este ajuste de la dosis, ver sección 4.2).
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol (EE) y Norgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{\max} ↓ 1 %	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los

	Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	anticonceptivos orales cuando se administran junto con Triumeq.
<i>Antihipertensivos</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , abacavir inhibe CYP1A1. La administración conjunta de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron Triumeq produjo un incremento del AUC _(0-∞) de riociguat de aproximadamente tres veces, en comparación con el AUC _(0-∞) histórico de riociguat notificado en sujetos sanos.	Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat. Consulte la información de prescripción de riociguat para las recomendaciones de dosificación.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el potencial riesgo de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir (un componente de Triumeq, ver más abajo), incluyendo la consideración de medidas anticonceptivas efectivas.

Si una mujer planea quedarse embarazada, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Triumeq.

Embarazo

La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia realizado en Botswana, muestra un pequeño aumento de defectos del tubo neural; 7 casos de 3 591 partos (0,19 %; IC 95% 0,09 %, 0,40 %) de madres en regímenes de tratamiento que contienen dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con 21 casos de 19 361 partos (0,11 %; IC 95% 0,07 %, 0,17 %) de mujeres expuestas a tratamientos sin dolutegravir en el momento de la concepción.

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1 000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). La mayoría de los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo embrionario tras la concepción (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual). Si se confirma un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con Triumeq, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Triumeq frente a cambiar a otro régimen antirretroviral teniendo en cuenta la edad gestacional y el periodo crítico de desarrollo del defecto del tubo neural.

Los datos analizados del Registro de Embarazos con Antirretrovirales no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural.

En estudios de toxicología reproductiva con dolutegravir en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección 5.3).

Más de 1 000 desenlaces clínicos tras la exposición a dolutegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo indican que no hay evidencia de un aumento del riesgo de toxicidad fetal/neonatal. Triumeq se puede utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre.

No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos.

En cuanto a lamivudina, una gran cantidad de datos (más de 5 200 casos de uso durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa. Una cantidad moderada de datos (más de 1 200 casos de uso durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa para abacavir.

Abacavir y lamivudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Disfunción mitocondrial

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

Lactancia

Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeña cantidad (se ha observado una mediana del cociente de concentración de dolutegravir leche materna/plasma materno de 0,033). No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes.

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

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

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia relacionadas con dolutegravir y abacavir/lamivudina fueron náuseas (12 %), insomnio (7 %), mareo (6 %) y cefalea (6 %).

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con los componentes de Triumeq de un ensayo clínico y de la experiencia poscomercialización se enumeran en la Tabla 2 de acuerdo a la clasificación por sistemas de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

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

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Poco frecuentes:	neutropenia ¹ , anemia ¹ , trombocitopenia ¹
Muy raras:	aplasia eritrocitaria pura ¹
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
Frecuentes:	hipersensibilidad (ver sección 4.4)
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Frecuentes:	anorexia ¹

Poco frecuentes:	hipertrigliceridemia, hiperglucemia
Muy raras:	acidosis láctica ¹
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	sueños anormales, depresión, ansiedad ¹ , pesadillas, trastorno del sueño
Poco frecuentes:	ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica), crisis de angustia
Raras:	suicidio consumado (especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica)
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes:	cefalea
Frecuentes:	mareo, somnolencia, letargo ¹
Muy raras:	neuropatía periférica ¹ , parestesia ¹
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	
Frecuentes:	tos ¹ , síntomas nasales ¹
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes:	náuseas, diarrea
Frecuentes:	vómitos, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdominal alto, distensión abdominal, molestia abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia
Raras:	pancreatitis ¹
<i>Trastornos hepato biliares:</i>	
Frecuentes:	aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
Poco frecuentes:	hepatitis
Raras:	fallo hepático agudo ¹ , incremento de bilirrubina ²
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes:	erupción, prurito, alopecia ¹
Muy raras:	eritema multiforme ¹ , síndrome de Stevens-Johnson ¹ , necrólisis epidérmica tóxica ¹
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Frecuentes:	artralgia ¹ , alteraciones musculares ¹ (incluido mialgia ¹)
Raras:	rabdomiolisis ¹
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuentes:	fatiga
Frecuentes:	astenia, fiebre ¹ , malestar general ¹
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Frecuentes:	aumentos de CPK, aumento de peso

Raras:	aumentos de la amilasa ¹
¹ Esta reacción adversa fue identificada en estudios clínicos o experiencia poscomercialización de dolutegravir, abacavir o lamivudina cuando se utiliza con otros antirretrovirales o de la experiencia poscomercialización con Triumeq. ² En combinación con aumento de transaminasas.	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

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

Hipersensibilidad a dolutegravir

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

Hipersensibilidad a abacavir

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

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

<i>Cutáneos</i>	Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	Disnea, tos , dolor de garganta, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	Fiebre, letargo, malestar general , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	Cefalea , parestesia
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	Pruebas de función hepática elevadas , hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	Mialgia , raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, fallo renal

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

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

Peso y parámetros metabólicos

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

Osteonecrosis

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

Síndrome de reconstitución inmune

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

Alteración de pruebas analíticas

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

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

Coinfección por hepatitis B o C

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

Población pediátrica

No existen datos de estudios clínicos sobre los efectos de Triumeq en la población pediátrica. Los componentes individuales se han investigado en lactantes, niños y adolescentes.

En base a los datos disponibles con dolutegravir utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de lactantes, niños y adolescentes, no se identificaron problemas de seguridad adicionales más allá de los observados en la población adulta.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral in vitro

Dolutegravir, abacavir y lamivudina han demostrado inhibir la replicación de cepas de laboratorio y aislamientos clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de células mononucleares de sangre

periférica (PBMCs) y monocitos/macrófagos. La concentración de principio activo necesaria para inhibir el 50 % de la replicación viral eficaz (CI_{50} - concentración inhibitoria máxima media) varía según el tipo de virus y de la célula huésped.

El CI_{50} para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI_{50} similares para aislamientos clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislamientos de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI_{50} medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI_{50} media para 3 aislamientos de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

La CI_{50} media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIIIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 μ M. La mediana o valores medios CI_{50} para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 μ M. La CI_{50} media frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió desde 1,57 hasta 7,5 μ M para abacavir y 0,16 a 0,51 μ M para lamivudina.

Los valores de CI_{50} de abacavir frente al grupo M subtipos (A-G) del VIH-1 variaron desde 0,002 hasta 1,179 μ M, frente al Grupo O de 0,022 a 1,21 μ M, y frente a aislamientos de VIH-2, de 0,024 a 0,49 μ M. Para lamivudina, los valores CI_{50} frente a subtipos del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,001 hasta 0,170 μ M, frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 μ M y frente a aislamientos del VIH-2 de 0,002 a 0,120 μ M en células mononucleares de sangre periférica.

Los aislamientos VIH-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; y subtipo C o CRF_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio CI_{50} < 2,5 veces) y lamivudina (cambio CI_{50} < 3,0 veces), a excepción de dos aislamientos CRF02_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir. Aislamientos del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad lamivudina fueron altamente sensibles.

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

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

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

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

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

Efecto del suero humano

En 100 % de suero humano, la variación media de la actividad de dolutegravir fue de 75 veces, resultando en una CI_{90} ajustada a proteínas de 0,064 μ g/ml. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~49 %) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión a proteínas plasmáticas limitada (inferior al 36 %).

Resistencia

Resistencia in vitro: (dolutegravir)

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de

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

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

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

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

Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron 705 aislamientos con resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. El cambio (fold change) con dolutegravir fue < 10 frente al 94 % de los 705 aislamientos clínicos.

Resistencia in vivo: (dolutegravir)

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

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

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

Se han seleccionado *in vitro* e *in vivo* aislamientos del VIH-1 resistentes a abacavir y relacionados con cambios genotípicos específicos en la región del codón de la transcriptasa inversa (TI) (codones M184V, K65R, L74V y Y115F). Durante la selección a abacavir *in vitro* la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI₅₀, por debajo del corte clínico para abacavir de 4,5 de fold change. Se continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de

mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad.

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

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

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

Efectos en el electrocardiograma

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis de dolutegravir aproximadamente 3 veces superiores a la dosis clínica. No se han realizado estudios similares con lamivudina ni abacavir.

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

	48 semanas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC una vez al día N = 414	EFV/TDF/FTC una vez al día N = 419
ARN VIH-1 < 50 copias/ml	88 %	81 %
Diferencia de tratamiento*	7,4 % (IC 95 %: 2,5 %, 12,3 %)	
No Respuesta Viroológica †	5 %	6 %
No hay datos virológicos en la ventana de 48 semanas	7 %	13 %
Razones		
Estudio interrumpido/estudio de medicamento interrumpido debido a eventos adversos o muerte‡	2 %	10 %
Estudio interrumpido/estudio de medicamento interrumpido debido a otras causas§	5 %	3 %
Ausencia de datos durante la ventana pero en estudio	0	< 1 %
ARN VIH-1 < 50 copias/ml por covariables iniciales		
Carga viral en plasma basal (copias/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100.000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100.000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
CD4+ basales (células/mm³)		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 a < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Sexo		
Hombre	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Mujer	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Raza		
Blanca	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Herencia afro-americana/ africana/otra	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Edad (años)		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)
<p>* Ajustada por factores de estratificación basal. † Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥ 50 copias en la ventana de las 48 semanas. ‡ Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o la muerte en cualquier punto de tiempo desde el día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la semana 48, si esto dio como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis. § Incluye motivos tales como retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, traslado, desviación del protocolo. Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg en forma de Kivexa/Epzicom combinación a dosis fija (CDF) EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg, emtricitabina 200 mg en forma de Atripla CDF.</p>		

En el análisis primario de las 48 semanas, la proporción de pacientes con supresión virológica en el grupo de dolutegravir +ABC/3TC, fue superior al del grupo de EFV/TDF/FTC, $p = 0,003$, la misma diferencia de tratamiento se observó en pacientes definidos por un nivel ARN VIH inicial ($< o > 100.000$ copias/ml). La mediana de tiempo para la supresión viral fue más corta con ABC/3TC + DTG (28 vs 84 días, $p = 0,0001$). El cambio medio ajustado en el recuento de células T CD4+ desde la situación basal fue de 267 células/mm³ vs 208 células/mm³, respectivamente ($p < 0,001$). Tanto el tiempo hasta la supresión viral como el cambio desde la situación basal fueron preespecificados y ajustados para la multiplicidad. A las 96 semanas, la respuesta fue 80 % vs 72 %, respectivamente. La diferencia en el punto final se mantuvo estadísticamente significativa ($p = 0,006$). Las respuestas estadísticamente superiores en DTG + ABC/3TC estuvieron marcadas por una mayor tasa de retiradas debido a EAs en el grupo EFV/TDF/FTC, independientemente del estrato de carga viral. En general, las diferencias de tratamiento en la semana 96 son aplicables a los pacientes con alta y baja carga viral basal. A las 144 semanas en la fase abierta del estudio SINGLE, se mantuvo la supresión virológica, el grupo DTG + ABC/3TC (71 %) fue superior al grupo de EFV/TDF/FTC (63 %), la diferencia de tratamiento fue del 8,3 % (2,0; 14,6).

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

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

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

‡ Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o la muerte en cualquier punto de tiempo desde el día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la semana 48, si esto dio como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis
 § Incluye motivos tales como desviación del protocolo, pérdida de seguimiento y retirada del consentimiento.
 Notas: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.

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

Tabla 5: Resultados demográficos y virológicos del tratamiento aleatorizado del estudio FLAMINGO a las 48 semanas (algoritmo *snapshot*)

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

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

de respuesta a las 96 semanas fueron 82 % para DTG+ABC/3TC y 75 % para DRV/r+ABC/3TC.

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

Tabla 6: Resultados demográficos y virológicos del tratamiento aleatorizado del estudio ARIA a las 48 semanas (algoritmo *snapshot*)

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

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

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

Tabla 7: Resultados del tratamiento aleatorizado del estudio STRIIVING (algoritmo *snapshot*)

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos, de seguridad, tolerabilidad y eficacia de dolutegravir fueron evaluados en un ensayo multicéntrico Fase I/II de 48 semanas, abierto (IMPAACT P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en lactantes, niños y adolescentes infectados por el VIH-1 con edades comprendidas entre ≥ 4 semanas y < 18 años, la mayoría de los cuales habían sido previamente tratados.

Dolutegravir, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, se evaluó en sujetos infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo o con experiencia en el mismo, sin experiencia previa con inhibidores de la integrasa, en edades comprendidas entre las 4 semanas y los 18 años, en un estudio clínico abierto, multicéntrico y de búsqueda de dosis, IMPAACT P1093. Los sujetos se estratificaron por cohorte de edad; los sujetos entre 12 y menos de 18 años se incluyeron en la cohorte I y los sujetos entre 6 y menos de 12 años en la cohorte II. Los sujetos de la cohorte I fueron tratados con dolutegravir 50 mg una vez al día con FT promocional Triumeq comp. recub. v. 34.0 (Feb. 2023 - Extension de línea)

12 años se incluyeron en la cohorte IIA. En ambas cohortes, el 67 % (16/24) de los sujetos que recibieron la dosis recomendada (determinada por el peso y la edad) alcanzaron un ARN del VIH-1 inferior a 50 copias por ml en la semana 48 (algoritmo *Snapshot*).

Abacavir y lamivudina administrados una vez al día en combinación con un tercer medicamento antirretroviral, se evaluaron en un ensayo aleatorizado y multicéntrico (ARROW) en sujetos infectados por el VIH-1 y que no habían recibido tratamiento previo. Los sujetos aleatorizados a recibir la dosificación de una vez al día (n = 331) y que pesaban al menos 25 kg recibieron abacavir 600 mg y lamivudina 300 mg, como monofármacos o como CDF. En la semana 96, el 69 % de los sujetos que recibieron abacavir y lamivudina una vez al día en combinación con un tercer medicamento antirretroviral, tenían un ARN del VIH-1 inferior a 80 copias por ml.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El comprimido recubierto con película de Triumeq ha demostrado ser bioequivalente al comprimido recubierto con película del monofármaco de dolutegravir y al comprimido de la combinación a dosis fija (CDF) de abacavir/lamivudina (ABC/3TC) administrados por separado. Así quedó demostrado en el estudio de bioequivalencia a dosis única, con grupos cruzados de 2 vías de Triumeq (en ayunas) *versus* 1 comprimido x 50 mg de dolutegravir, más 1 comprimido x 600 mg abacavir/300 mg lamivudina (en ayunas) en sujetos sanos (n = 66).

La biodisponibilidad relativa de abacavir y lamivudina administrados en forma de comprimidos dispersables es comparable a la de los comprimidos recubiertos con película. La biodisponibilidad relativa de dolutegravir administrado en forma de comprimidos dispersables es aproximadamente 1,7 veces superior que la de los comprimidos recubiertos con película. Por tanto, los comprimidos dispersables de Triumeq no son directamente intercambiables con los comprimidos recubiertos con película de Triumeq (ver sección 4.2).

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

Absorción

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

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

El efecto de una comida rica en grasas sobre el comprimido recubierto de Triumeq se evaluó en un subgrupo de sujetos (n = 12) del estudio de bioequivalencia cruzado bidireccional, de dosis única. La C_{max} y AUC plasmáticas de dolutegravir tras la administración de Triumeq en comprimidos recubiertos con película con una comida alta en grasa fueron 37 % y 48 % superiores, respectivamente, que a los que se les administró Triumeq en comprimidos recubiertos con película en ayunas. Para abacavir hubo una disminución del 23 % en la C_{max} mientras que el AUC se mantuvo sin cambios. La exposición a lamivudina

fue similar con y sin comida. Estos resultados indican que Triumeq en comprimidos recubiertos con película se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

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

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99 %) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir a concentraciones terapéuticas solamente se une a proteínas plasmáticas en humanos en un bajo a moderado porcentaje (~49 %). Lamivudina exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutico y muestra una limitada unión a proteínas plasmáticas *in vitro* (< 36 %).

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

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

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

Biotransformación

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

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

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

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir no ha demostrado ninguna inhibición directa o débil ($CI_{50} > 50 \mu\text{M}$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2) o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. De acuerdo a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de enzimas principales o transportadoras (ver sección 4.5).

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

In vitro, abacavir no inhibió ni indujo las enzimas CYP (distintos de CYP1A1 y CYP3A4 [potencial limitado], ver sección 4.5) y demostró una inhibición nula o débil de OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP y P-gp o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que abacavir afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

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

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

La lamivudina no fue metabolizada significativamente por las enzimas CYP.

Eliminación

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

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

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 18 a 19 horas. Para los pacientes que recibieron lamivudina 300 mg una vez al día, la semivida terminal intracelular de lamivudina-TP fue de 16 a 19 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente de 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70 %) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 4.2).

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

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log₁₀ en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

Farmacocinética intracelular

La media geométrica de la semivida terminal intracelular de carbovir-TP en estado estacionario es de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la semivida plasmática de abacavir de 2,6 horas. La semivida terminal intracelular de lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, apoyando la dosificación una vez al día de ABC y 3TC.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

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

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

En base a los datos obtenidos para lamivudina, no se recomienda Triumeq comprimidos recubiertos con película para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Pacientes de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

La farmacocinética de dolutegravir en comprimidos recubiertos y dispersables en lactantes, niños y adolescentes infectados por el VIH-1 con edades comprendidas entre ≥ 4 semanas y < 18 años se evaluó en dos estudios en curso (IMPAACT P1093/ING112578 y ODYSSEY/201296). Las medias de AUC_{0-24h} y C_{24h} de dolutegravir en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 que pesaban al menos 14 kg fueron comparables a las de los adultos después de tomar 50 mg una vez al día o 50 mg dos veces al día. La C_{max} media es mayor en población pediátrica, pero el incremento no se considera clínicamente significativo, ya que los perfiles de seguridad fueron similares en sujetos pediátricos y adultos.

Se dispone de datos farmacocinéticos de abacavir y lamivudina en niños y adolescentes que recibían los regímenes de dosis recomendados de las formulaciones en solución oral y comprimidos. Los parámetros farmacocinéticos son comparables a los reportados en adultos. En niños y adolescentes que pesaban entre 14 y 25 kg, a las dosis recomendadas, las exposiciones estimadas (AUC_{0-24h}) para abacavir y lamivudina con los comprimidos dispersables de Triumeq se encuentran dentro del rango de exposición estimado para los componentes individuales basado en simulación y modelos farmacocinéticos poblacionales.

Polimorfismos en las enzimas de metabolización de fármacos

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

Género

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

Raza

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

Coinfección por hepatitis B o C

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Mutagenicidad y carcinogenicidad

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

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

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

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

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

Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 38 y 1,5 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica total diaria de 50 mg.

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

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 21 veces la exposición

sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Toxicología reproductiva

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

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

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

Lamivudina no resultó ser teratogénica en los estudios con animales pero existieron indicios de un incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. En las ratas no se observó un efecto similar, incluso con una exposición sistémica muy elevada.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina
Povidona (K29/32)
Carboximetilalmidón sódico
Estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido

Alcohol poli(vinílico)-parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio
Macrogol
Talco
Óxido de hierro negro
Óxido de hierro rojo.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos blancos de HDPE (polietileno de alta densidad) dotados con cierres a prueba de niños de polipropileno y una lámina de polietileno termosellado por inducción.

Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante.

El envase clínico contiene 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30). Cada envase de 30 comprimidos recubiertos con película contiene un desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 1 de septiembre de 2014
Fecha de la última renovación: 20 de junio de 2019

FT promocional Triumeq comp. recub. v. 34.0 (Feb. 2023 - Extension de línea)

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2023

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario.

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos

P.V.L. : 863,00 € P.V.P.: 918,91 € P.V.P. IVA: 955,67 €

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