

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Triumeq è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti oltre i 12 anni di età, con peso corporeo di almeno 40 kg, con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti e adolescenti (peso corporeo di almeno 40 kg)

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

Triumeq non deve essere somministrato agli adulti o adolescenti con un peso corporeo inferiore ai 40 kg poiché è una compressa a dose fissa e tale dose non può essere ridotta.

Triumeq è una compressa a dose fissa e non deve essere prescritto ai pazienti che necessitano di aggiustamenti della dose. Sono disponibili preparazioni separate di dolutegravir, abacavir o lamivudina nei casi in cui sia richiesta la sospensione o l'aggiustamento della dose di uno dei principi attivi. In questi casi il medico deve fare riferimento alle specifiche informazioni di questi medicinali.

Dosi dimenticate

Se il paziente dimentica una dose di Triumeq, il paziente deve prenderla appena possibile solo se mancano più di 4 ore all'assunzione della dose successiva prevista. Se la dose successiva prevista è all'interno delle 4 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata ma semplicemente riprendere la dose usuale al tempo previsto.

Anziani

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

Compromissione renale

Triumeq non è raccomandato per l'impiego nei pazienti con una clearance della creatinina < 50 ml/min (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Triumeq non sono state ancora stabilite nei bambini di età inferiore a 12 anni. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trasmissione dell'HIV

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8)

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

Pertanto, deve sempre essere rispettato quanto segue:

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

Descrizione clinica delle HSR

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

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

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

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

Peso e parametri metabolici

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

Malattia epatica

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

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

Pazienti con epatite cronica B o C

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

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

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

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

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

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale nei neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono

transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Infarto del miocardio

Studi osservazionali hanno mostrato un'associazione tra l'infarto del miocardio e l'impiego di abacavir. Tali studi sono stati per la maggior parte condotti in pazienti già trattati con antiretrovirali. I dati provenienti dagli studi clinici hanno mostrato un numero limitato di infarto del miocardio e non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Complessivamente i dati disponibili da studi osservazionali di coorte e da studi clinici randomizzati mostrano alcune contraddizioni cosicché non si può né confermare né smentire una relazione causale tra il trattamento con abacavir e il rischio di infarto miocardico. Fino ad oggi, non è noto alcun meccanismo biologico per spiegare un potenziale aumento del rischio. Quando si prescrive Triumeq, si devono intraprendere azioni per cercare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia).

Osteonecrosi

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

Infezioni opportunistiche

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

Resistenza ai farmaci

Poiché per i pazienti con resistenza agli inibitori dell'integrasi la dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno, l'uso di Triumeq non è raccomandato nei pazienti con resistenza agli inibitori dell'integrasi.

Interazioni farmacologiche

Poiché la dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e Erba di S. Giovanni, l'uso di Triumeq non è raccomandato nei pazienti che assumono questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).

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

Si raccomanda l'assunzione di Triumeq 2 ore prima o 6 ore dopo l'assunzione di integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio (vedere paragrafo 4.5).

Dolutegravir aumenta le concentrazioni di metformina. Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la somministrazione concomitante di dolutegravir con metformina usata per mantenere il controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.5). Metformina è eliminata per via renale e pertanto è importante monitorare la funzionalità renale quando viene somministrata in

concomitanza con dolutegravir. Questa combinazione può aumentare il rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata (stadio 3a clearance della creatinina [CrCl] 45 – 59 ml/min) e un approccio prudente è raccomandato. Una riduzione della dose di metformina deve essere fortemente presa in considerazione.

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

Triumeq non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente dolutegravir, abacavir, lamivudina o emtricitabina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

Lamivudina viene eliminata per via renale. La secrezione renale attiva di lamivudina nell'urina avviene attraverso i trasportatori dei cationi organici (*organic cation transporter*- OCT) 2 e il trasportatore *multidrug and toxin extrusion transporter* (MATE1 e MATE2-K). È stato dimostrato che trimetoprim (un inibitore di questi trasportatori farmacologici) aumenta le concentrazioni plasmatiche di lamivudina; tuttavia, l'aumento risultante non è stato clinicamente significativo (vedi Tabella 1). Dolutegravir è un inibitore degli OCT2 e MATE1; tuttavia, le concentrazioni di lamivudina erano uguali con o senza co-somministrazione di dolutegravir sulla base di un'analisi di uno studio incrociato che indica che dolutegravir non ha alcun effetto sull'esposizione a lamivudina *in vivo*. Lamivudina è anche un substrato del trasportatore di assorbimento epatico OCT1. Poiché l'eliminazione epatica ha un ruolo minore nella *clearance* di lamivudina, è improbabile che le interazioni farmacologiche dovute all'inibizione di OCT1 abbiano un significato clinico. Sebbene abacavir e lamivudina siano substrati delle BCRP e P-gp *in vitro*, data l'elevata biodisponibilità assoluta di abacavir e lamivudina (vedere paragrafo 5.2), è improbabile che gli inibitori di questi trasportatori di efflusso abbiano un impatto clinicamente rilevante sulle concentrazioni di abacavir o di lamivudina.

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

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

In vitro, dolutegravir ha inibito i trasportatori renali OCT2 e MATE1. *In vivo*, è stata osservata nei pazienti una diminuzione del 10-14% della clearance della creatinina (la frazione secreta dipende dal trasporto di

OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali per i quali l'escrezione è dipendente da OCT2 o MATE-1 (ad esempio, metformina) (vedere Tabella 1).

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

In vitro abacavir è stato un inibitore di MATE1; le conseguenze cliniche non sono note.

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

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

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra dolutegravir, abacavir, lamivudina e medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 1 (aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “C_{max}”). La tabella non deve essere considerata esaustiva ma rappresentativa delle classi studiate.

Tabella 1: Interazioni farmacologiche

Medicinali per area terapeutica	Interazione cambiamento nella media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Medicinali antiretrovirali		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati diminuisce la concentrazione plasmatica di dolutegravir. Poiché la dose raccomandata di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno per i pazienti in trattamento con etravirina senza inibitori della proteasi potenziati, Triumeq non è raccomandato per i pazienti che prendono etravirina senza co-somministrazione di atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir (vedere di seguito nella tabella).
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controlli storici) (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Poiché la dose di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con efavirenz, la co-somministrazione di efavirenz con Triumeq non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (non studiata, è attesa una riduzione nell'esposizione simile a quella osservata con efavirenz a causa dell'induzione)	La co-somministrazione con nevirapina può diminuire la concentrazione plasmatica di dolutegravir a causa dell'induzione enzimatica e non è stata studiata. L'effetto di nevirapina sull'esposizione a dolutegravir è probabilmente simile o inferiore a quello di efavirenz. Poiché la dose di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con nevirapina, la co-somministrazione di nevirapina con Triumeq non è raccomandata.
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Triumeq è somministrato in associazione con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.
Emtricitabina, didanosina, stavudina, zidovudina.	Interazione non studiata	L'uso di Triumeq non è raccomandato in associazione con medicinali contenenti emtricitabina perché sia lamivudina (in Triumeq) ed emtricitabina sono analoghi della citidina, (ossia vi è un rischio di interazione intracellulare) (vedere paragrafo 4.4).
<i>Inibitori della proteasi</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controlli storici) (inibizione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Poiché la dose raccomandata di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con tipranavir/ritonavir, la co-somministrazione di tipranavir/ritonavir con Triumeq non è raccomandata.
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir diminuiscono le concentrazioni di dolutegravir, ma sulla base di dati limitati, ciò non è risultato in una diminuzione dell'efficacia negli studi di fase III. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir AUC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Altri agenti antivirali		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 8% Boceprevir ↔ (controlli storici)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir non ha modificato la concentrazione plasmatica di dolutegravir in misura clinicamente rilevante. Dolutegravir non ha modificato la concentrazione plasmatica di daclatasvir. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Medicinali anti-infettivi		
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Abacavir Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg singola dose)	Interazione non studiata Lamivudina: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametossazolo: AUC ↔ (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Triumeq a meno che il paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).
Antimicobatterici		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Poiché la dose di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con rifampicina, la co-somministrazione di rifampicina con Triumeq non è raccomandata.
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Anticonvulsivanti		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Poiché la dose raccomandata di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con carbamazepina, DTG/ABC/3TC FDC non è raccomandata per i pazienti che assumono carbamazepina.
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoina/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (non studiata, diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina)	Poiché la dose raccomandata di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con questi induttori metabolici, DTG/ABC/3TC FDC non è raccomandata per i pazienti che assumono questi induttori metabolici.
Antistaminici (antagonisti dei recettori H2 dell'istamina)		
Ranitidina	Interazione non studiata. Interazione clinicamente significativa improbabile	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina	Interazione non studiata. Interazione clinicamente significativa improbabile	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Citotossici		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. <i>In vitro</i> lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	L'uso concomitante di Triumeq con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
Oppioidi		
Metadone/Abacavir (da 40 a 90 mg una volta al giorno per 14 giorni/600 mg singola dose, poi 600 mg due volte al giorno per 14 giorni)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35% Metadone: CL/F ↑ 22%	Aggiustamento della dose di metadone può non essere necessario nella maggior parte dei pazienti; talvolta può essere richiesta una modifica graduale della dose di metadone.

Retinoidi		
Composti retinoidi (ad esempio Isotretinoina)	Interazione non studiata. Possibile interazione considerata la stessa via di eliminazione attraverso l'alcol deidrogenasi (componente abacavir).	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Varie		
<i>Alcol</i>		
Etanolo/Dolutegravir Etanolo/Lamivudina	Interazione non studiata (inibizione dell'alcol deidrogenasi)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Etanolo/Abacavir (0,7 g/kg singola dose/600 mg singola dose)	Abacavir: AUC ↑ 41% Etanolo: AUC ↔	
<i>Sorbitolo</i>		
Sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Singola dose di lamivudina 300 mg soluzione orale Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Triumeq con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1 qualora la co-somministrazione cronica non possa essere evitata.
<i>Antiacidi ed integratori</i>		
Antiacidi contenenti magnesio/alluminio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Antiacidi contenenti magnesio/alluminio devono essere somministrati ben separati nel tempo dall'assunzione di Triumeq (minimo 2 ore dopo o 6 ore prima).
Integratori di calcio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio devono essere somministrati ben separati nel tempo dall'assunzione di Triumeq (minimo 2 ore dopo o 6 ore prima).
Integratori di ferro/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	
Multivitaminici (contenenti calcio, ferro e magnesio) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	

<i>Corticosteroidi</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Antidiabetici</i>		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg una volta al giorno: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg due volte al giorno: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la somministrazione concomitante di dolutegravir con metformina per mantenere il controllo della glicemia. Nei pazienti con compromissione renale moderata si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando co-somministrata con dolutegravir a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata dovuta all'aumentata concentrazione di metformina (vedere paragrafo 4.4).
<i>Prodotti erboristici</i>		
Erba di S. Giovanni/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Non studiata, diminuzione attesa dovuta all'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina)	Poiché la dose raccomandata di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con l'Erba di S. Giovanni, DTG/ABC/3TC FDC non è raccomandata.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Norelgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Effetto di dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effetto di dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir non ha alcun effetto farmacodinamico sull'ormone luteinizzante (LH), sull'ormone follicolo stimolante (FSH) e sul progesterone. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali quando co-somministrati con Triumeq.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono sottoporsi ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Triumeq. Le donne in età fertile che assumono Triumeq devono usare misure contraccettive efficaci per tutta la durata del trattamento con questo medicinale.

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sull'impiego negli animali così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza.

I dati preliminari di uno studio di sorveglianza hanno suggerito un aumento dell'incidenza di difetti del tubo neurale (0,9%) nei neonati di madri esposte a dolutegravir (un componente di Triumeq) al momento del concepimento rispetto alle madri esposte a terapie antiretrovirali non a base di dolutegravir (0,1%).

L'incidenza di difetti del tubo neurale nella popolazione generale varia da 0,5-1 caso ogni 1000 nati vivi (0,05-0,1%). Poiché i difetti del tubo neurale si verificano entro le prime 4 settimane di sviluppo fetale (a quel momento i tubi neurali sono chiusi), questo rischio potenziale riguarda le donne esposte a dolutegravir al momento del concepimento e all'inizio della gravidanza. A causa del potenziale rischio di difetti del tubo neurale con dolutegravir, Triumeq non deve essere usato durante il primo trimestre, eccetto nei casi in cui non esistono alternative.

Oltre 1000 esiti di esposizione a dolutegravir nel secondo e terzo trimestre in donne in gravidanza non mostrano evidenza di aumento del rischio di malformazioni e difetti a livello fetale/neonatale. Tuttavia, poiché il meccanismo attraverso il quale dolutegravir può interferire nella gravidanza umana non è noto, la sicurezza d'uso durante il secondo e il terzo trimestre non può essere confermata. Triumeq deve essere usato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza solo quando il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

In studi di tossicologia riproduttiva animale con dolutegravir, non sono stati rilevati risultati negativi per lo sviluppo, compresi i difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato che negli animali dolutegravir attraversa la placenta.

Una quantità moderata di dati su donne in gravidanza trattate con i singoli principi attivi abacavir e lamivudina in associazione indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni (più di 400 esiti di esposizione dal primo trimestre di gravidanza). Per quanto riguarda lamivudina, una grande quantità di dati (più di 3000 esiti dal primo trimestre di gravidanza) indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni. Una quantità moderata di dati (più di 600 esiti dal primo trimestre di gravidanza) indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni con l'uso di abacavir.

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

Per le pazienti con infezione concomitante da epatite B che vengono trattate con medicinali contenenti lamivudina come Triumeq e che successivamente iniziano una gravidanza, deve essere presa in considerazione la possibilità di una recidiva dell'epatite legata alla sospensione di lamivudina.

Disfunzione mitocondriale

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

Allattamento

Non è noto se dolutegravir venga escreto nel latte materno. I dati di tossicologia disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di dolutegravir nel latte. Nel ratto in allattamento che aveva ricevuto una singola dose orale di 50 mg/kg al 10° giorno dopo il parto, dolutegravir è stato rilevato nel latte in concentrazioni generalmente più alte di quelle nel sangue.

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

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

Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessuna circostanza al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

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

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

I pazienti devono essere informati che sono stati riportati capogiri durante il trattamento con dolutegravir. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Triumeq devono essere tenuti in considerazione se si considera la capacità del paziente di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

L'evento avverso più grave possibilmente correlato al trattamento con dolutegravir e abacavir/lamivudina, osservato in singoli pazienti, è stato una reazione di ipersensibilità che comprendeva rash ed effetti epatici gravi (vedere paragrafo 4.4 e Descrizione delle reazioni avverse selezionate in questo paragrafo).

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Non comune:	neutropenia ¹ , anaemia ¹ , trombocitopenia ¹
Molto raro:	aplasia eritrocitaria pura ¹
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comune:	ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
Non comune:	sindrome da riattivazione immunitaria (vedere paragrafo 4.4)
<i>Metabolismo e disturbi della nutrizione:</i>	
Comune:	anoressia ¹
Non comune:	ipertrigliceridemia, iperglicemia
Molto raro:	acidosi lattica ¹
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Molto comune:	insonnia
Comune:	sogni anomali, depressione, ansia ¹ , incubi, disturbi del sonno
Non comune:	ideazione suicidaria o tentativo di suicidio (in particolare nei pazienti con storia clinica pre-esistente di depressione o malattie psichiatriche)
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiri, sonnolenza, stato di torpore ¹
Molto raro:	neuropatia periferica ¹ , parestesia ¹
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Comune:	tosse ¹ , sintomatologia nasale ¹
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	nausea, diarrea
Comune:	vomito, flatulenza, dolore addominale, dolore addominale superiore, distensione addominale, disturbi addominali, malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia
Raro:	pancreatite ¹
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Non comune:	epatite
Raro:	insufficienza epatica acuta ¹

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni di ipersensibilità

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

Ipersensibilità a dolutegravir

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

Ipersensibilità ad abacavir

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

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

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

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

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

Parametri metabolici

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

Osteonecrosi

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

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

Variazioni nei parametri biochimici di laboratorio

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

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

dolutegravir soprattutto in associazione con l'esercizio fisico.

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

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

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati da studi clinici sugli effetti di Triumeq nella popolazione pediatrica. I singoli componenti sono stati studiati negli adolescenti (da 12 a 17 anni).

Sulla base dei limitati dati disponibili con il singolo componente dolutegravir usato in associazione con gli altri agenti antiretrovirali per trattare gli adolescenti (da 12 a 17 anni) non vi sono stati ulteriori tipi di reazioni avverse oltre a quelle osservate nella popolazione adulta.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale in vitro

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

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

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

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

Gli isolati HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; e il sottotipo C o CRF_AC, n=13) provenienti da 37 pazienti non trattati in Africa e Asia erano sensibili ad abacavir (modifiche di IC_{50} <2,5 volte), e lamivudina (modifiche di IC_{50} <3,0 volte), ad eccezione di due isolati CRF02_AG con cambiamenti di 2,9 e 3,4 volte per abacavir. Isolati del Gruppo O provenienti da pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale testati per l'attività di lamivudina erano altamente sensibili.

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

Attività antivirale in associazione con altri antivirali

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

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

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

Effetti sul siero umano

Nel siero umano al 100%, la media dello spostamento delle proteine è stata di 75 volte con una conseguente IC₉₀ proteica aggiustata di 0,064 ug/ml. Gli studi *in vitro* di legame con le proteine plasmatiche indicano che abacavir ha un legame di grado basso-moderato (circa 49%) con le proteine plasmatiche umane a concentrazioni terapeutiche. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (meno del 36%).

Resistenza

Resistenza in vitro: (dolutegravir)

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

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

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

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

Resistenza in vivo:(dolutegravir)

Negli studi di fase IIb e di fase III, nei pazienti non trattati in precedenza che assumevano dolutegravir + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), non si è osservato alcun sviluppo di resistenza alla

classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI (n=876, follow-up di 48-96 settimane).

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

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

Isolati dell'HIV-1 resistenti ad abacavir sono stati selezionati *in vitro* e *in vivo* e sono associati a specifici cambiamenti genotipici nella regione del codone della trascrittasi inversa (TI) (codoni M184V, K65R, L74V e Y115F). Durante la selezione *in vitro* la mutazione M184V di abacavir avveniva per prima e risultava in un aumento di due volte dell'IC₅₀, al di sotto del valore di *cut-off* di abacavir di 4,5 FC. Continui passaggi in concentrazioni di farmaco crescenti portavano ad una selezione di doppie mutazioni 65R/184V e 74V/184V della TI o triple mutazioni 74V/115Y/184V della TI. Due mutazioni conferivano un cambiamento da 7 a 8 volte della sensibilità ad abacavir e una combinazione di tre mutazioni era richiesta per conferire un cambiamento nella sensibilità maggiore di 8 volte.

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

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

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

Effetti sull'elettrocardiogramma

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

Nello studio SINGLE, 833 pazienti sono stati trattati con dolutegravir 50 mg una volta al giorno più l'associazione a dose fissa abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) oppure l'associazione a dose fissa efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Al basale, la media dell'età dei pazienti era di 35 anni, il 16% erano femmine, il 32% non bianchi, il 7% aveva un'infezione concomitante da virus dell'epatite C e il

4% era in Classe C (Centers for Disease Control and Prevention, CDC); queste caratteristiche erano simili tra i gruppi di trattamento. Gli *outcome* alla settimana 48 (inclusi gli *outcome* valutati attraverso le covariate chiave al basale) sono mostrati in Tabella 3.

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

	48 settimane	
	DTG 50 mg + ABC/3TC una volta al giorno N=414	EFV/TDF/FTC una volta al giorno N=419
HIV-1 RNA <50 copie/ml	88%	81%
Differenza del trattamento *	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Non risposta virologica †	5%	6%
No dati virologici nella finestra a 48 settimane	7%	13%
Motivazioni		
Studio/farmaco di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	2%	10%
Studio /farmaco di studio sospeso per altre ragioni §	5%	3%
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	0	<1%
HIV-1 RNA <50 copie/ml dalle covariate al basale		
Carica virale plasmatica al basale (copie/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Basale CD4+ (cell./ mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
da 200 a <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Genere		
Maschio	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femmina	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Razza		
Bianca	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-Americana/ Origine Africana/Altra	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Età (anni)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione. † Sono compresi soggetti che avevano sospeso prima della 48^a settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con ≥50 copie nella finestra della 48^a settimana. ‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi. § Sono comprese motivazioni come ritiro del consenso, perdita al follow-up, spostamento del paziente, deviazione dal protocollo. Note: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg nella formulazione di Kivexa/Epzicom, associazione a dose fissa (FDC). EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabina 200 mg nella formulazione di Atripla FDC.</p>		

Nell'analisi primaria a 48 settimane, la percentuale di pazienti con soppressione virologica nel braccio dolutegravir + ABC/3TC è stata superiore rispetto al braccio EFV/TDF/FTC $p=0,003$, la stessa differenza del trattamento è stata osservata nei soggetti definiti dal livello al basale HIV RNA (< 100.000 copie/ml). Il tempo mediano alla soppressione virologica è stato più breve con ABC/3TC + DGT (28 vs 84 giorni, $p<0,0001$). Il cambiamento medio aggiustato nella conta delle cellule CD4+ T dal basale è stato di 267 cellule rispetto 208 cellule/mm³, rispettivamente, ($p<0,001$). L'analisi del tempo di soppressione virale e del cambiamento dal basale era pre-specificata e aggiustata per molteplicità. A 96 settimane la risposta è risultata dell'80% vs 72%, rispettivamente. La differenza nell'*endpoint* è rimasta statisticamente significativa ($p=0,006$). Le risposte statisticamente maggiori in DTG+ABC/3TC erano dovute ad un tasso maggiore di ritiri a causa di eventi avversi nel braccio EFV/TDF/FTC, a prescindere dalla carica virale di base. Le differenze complessive di trattamento alla settimana 96 sono applicabili ai pazienti con carica virale bassa e alta al basale. A 144 settimane nella fase in aperto dello studio SINGLE, si è mantenuta la soppressione virologica, il braccio DGT + ABC/3TC (71%) è risultato superiore al braccio EFV/TDF/FTC (63%), la differenza di trattamento è stata dell'8,3% (2,0, 14,6).

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

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

	DTG 50 mg una volta al giorno + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg due volte al giorno + 2 NRTI N=411
Demografia		
Età mediana (anni)	37	35
Femmine	15%	14%
Non bianchi	16%	14%
Epatite B e/o C	13%	11%
Classe C CDC	2%	2%
ABC/3TC <i>backbone</i>	41%	40%
Risultati di efficacia alla settimana 48		
HIV-1 RNA <50 copie/ml	88%	85%
Differenza di trattamento *	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Non risposta virologica †	5%	8%
No dati virologici alla finestra di 48 settimane	7%	7%
Motivazioni		
Studio/farmaco di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	2%	1%
Studio/farmaco di studio sospeso per altre ragioni §	5%	6%
HIV-1 RNA <50 copie/ml per quelli in ABC/3TC	86%	87%
Risultati di efficacia alla settimana 96		
HIV-1 RNA <50 copie/ml	81%	76%
Differenza di trattamento *	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 RNA <50 copie/ml per quelli in ABC/3TC	74%	76%
* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione.		
† Sono compresi soggetti che avevano sospeso prima della 48 ^a settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con ≥ 50 copie nella finestra della 48 ^a settimana.		
‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi.		
§ Sono comprese motivazioni come deviazione dal protocollo, perdita al follow-up e ritiro del consenso.		
Note: DGT = dolutegravir, RAL = raltegravir.		

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

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

	DTG 50 mg una volta al giorno +2 NRTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg una volta al giorno +2 NRTI N=242
Demografia		
Età mediana (anni)	34	34
Femmine	13%	17%
Non bianchi	28%	27%
Epatite B e/o C	11%	8%
Classe C CDC	4%	2%
ABC/3TC backbone	33%	33%
Risultati di efficacia alla settimana 48		
HIV-1 RNA <50 copie/ml	90%	83%
Differenza di trattamento *	7.1% (95% CI: 0.9%, 13.2%)	
Non risposta virologica †	6%	7%
No dati virologici alla finestra di 48 settimane	4%	10%
Motivazioni		
Studio/farmaco di studio sospeso per evento avverso o morte ‡	1%	4%
Studio/farmaco di studio sospeso per altre ragioni §	2%	5%
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 copie/ml per quelli in ABC/3TC	90%	85%
Tempo mediano alla soppressione virale**	28 giorni	85 giorni
<p>* Aggiustato per i fattori basali di stratificazione, p=0,025. † Sono compresi soggetti che avevano sospeso prima della 48^a settimana per mancanza o perdita di efficacia e soggetti con ≥50 copie nella finestra della 48^a settimana. ‡ Sono compresi soggetti che avevano sospeso a causa di un evento avverso o morte in qualsiasi momento dal giorno 1 per tutta la finestra di analisi della settimana 48 se ciò risultava in nessun dato virologico sul trattamento durante la finestra di analisi. § Sono comprese motivazioni come ritiro del consenso, perdita al follow-up, deviazione dal protocollo. ** p<0,001. Note: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

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

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

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

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demografia		
Età mediana (anni)	37	37
Femmine	100 %	100 %
Non bianchi	54 %	57 %
Epatite B e/o C	6 %	9 %
Classe C CDC	4 %	4 %
Risultati di efficacia alla settimana 48		
HIV-1 RNA <50 copie/ml	82 %	71 %
Differenza di trattamento	10,5 (da 3,1% a 17,8%) [p=0,005].	
Fallimento virologico	6 %	14 %
<u>Motivazioni</u>		
Dati nella finestra non sotto la soglia di 50 c/ml	2 %	6 %
Sospeso per mancanza di efficacia	2 %	<1 %
Sospeso per altre motivazioni sebbene non sotto la soglia	3 %	7 %
No dati virologici	12 %	15 %
Sospeso a causa di EA o morte	4 %	7 %
Sospeso per altre motivazioni	6 %	6 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	2 %	2 %
EA = Evento avverso HIV-1 - virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 DTG/ABC/3TC FDC - abacavir/dolutegravir/lamivudina combinazione a dose fissa ATV+RTV+TDF/FTC FDC - atazanavir più ritonavir più tenofovir disoproxil/emtricitabina combinazione a dose fissa		

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

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

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

Outcome dello studio (HIV-1 RNA plasmatico <50 c/ml) alla Settimana 24 e alla Settimana 48 – Analisi snapshot (Popolazione ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC	ART attuale	Early Switch ABC/DTG/3TC C FDC	Late Switch ABC/DTG/3TC C FDC
	N=275 n (%)	N=278 n (%)	N=275 n (%)	N=244 n (%)
Outcome al tempo definito (Time Point)	Giorno 1 a W 24	Giorno 1 a W 24	Giorno 1 a W 48	Giorno 1 a W 48
Successo virologico	85 %	88 %	83 %	92 %
Fallimento virologico	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Motivazioni</u>				
Dati nella finestra non sotto la soglia	1 %	1 %	<1 %	1 %
No dati virologici	14 %	10 %	17 %	7 %
Sospeso a causa di EA o morte	4 %	0 %	4 %	2 %
Sospeso per altre motivazioni	9 %	10 %	12 %	3 %
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudina combinazione a dose fissa; EA = evento avverso; ART = terapia antiretrovirale; HIV-1 = virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1; ITT-E = <i>intent-to-treat esposta</i> ; W = week (settimana).				

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

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

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

Popolazione pediatrica

In uno studio di 48 settimane di fase I/II, multicentrico, in aperto (P1093/ING112578), nei neonati, bambini e adolescenti con infezione da HIV-1, sono stati valutati i parametri farmacocinetici, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di dolutegravir in regimi di associazione.

A 24 settimane, 16 adolescenti su 23 (69%) (con età compresa tra 12 e 17 anni) trattati con dolutegravir una volta al giorno (35 mg n=4, 50 mg n=19) più OBR (*optimized background regimen*) hanno raggiunto un valore di carica virale minore di 50 copie/ml.

Venti su 23 bambini e adolescenti (87%) hanno avuto una diminuzione dal basale >1 log₁₀ c/ml dell'HIV-1 RNA o HIV-1 RNA <400 c/ml alla settimana 24. Quattro soggetti sono andati incontro a fallimento virologico nessuno dei quali presentava resistenza agli inibitori dell'integrasi al tempo del fallimento virologico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La compressa di Triumeq ha mostrato essere bioequivalente alla compressa di dolutegravir come singolo componente e alla compressa a dose fissa di abacavir/lamivudina (ABC/3TC FDC) somministrate separatamente. Ciò è stato dimostrato in uno studio di bioequivalenza, *crossover* a due vie a dose singola di Triumeq (a digiuno) *versus* dolutegravir compressa 1 x 50 mg, più 1 x 600 mg abacavir/300 mg lamivudina compressa (a digiuno) in volontari sani (n=66). L'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi sulla compressa di Triumeq è stato valutato in un sotto gruppo di soggetti in questo studio (n=12). La C_{max} e l'AUC plasmatiche di dolutegravir dopo somministrazione di Triumeq con un pasto ad alto contenuto di grassi sono state più alte del 37% e 48% rispettivamente, in confronto a quelle dopo somministrazione di Triumeq in condizioni di digiuno. Ciò non è considerato clinicamente rilevante (vedere Assorbimento). L'effetto del cibo sull'esposizione plasmatica di abacavir e lamivudina dopo somministrazione di Triumeq con un pasto ad alto contenuto di grassi era simile ai precedenti effetti del cibo osservati con ABC/3TC FDC. Questi risultati indicano che Triumeq può essere preso con o senza cibo.

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

Assorbimento

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

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

La C_{max} e l'AUC plasmatiche di dolutegravir dopo somministrazione di Triumeq con un pasto ad alto contenuto di grassi erano maggiori del 37% e 48% rispettivamente, rispetto a quelle dopo somministrazione di Triumeq a digiuno. Per abacavir si verificava una diminuzione della C_{max} del 23% mentre l'AUC rimaneva invariata. L'esposizione alla lamivudina era simile con o senza cibo. Questi risultati indicano che Triumeq può essere preso con o senza cibo.

Distribuzione

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

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

ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche *in vitro* (< 36%).

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

In 13 soggetti *naïve* al trattamento in regime stabile di trattamento con dolutegravir più abacavir/lamivudina, la concentrazione media di dolutegravir nel CSF era di 18 ng/ml (confrontabile con la concentrazione plasmatica non legata e sopra il valore di IC₅₀). Gli studi con abacavir dimostrano un rapporto delle AUC liquor/plasma compreso fra il 30 e il 44%. I valori osservati delle concentrazioni di picco sono 9 volte superiori della IC₅₀ di abacavir che è di 0,08 µg/ml o 0,26 µM quando abacavir è somministrato alla dose di 600 mg due volte al giorno. Il rapporto medio tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa il 12%. Non è nota la reale entità del passaggio nel liquido cerebrospinale né la sua relazione con una eventuale efficacia clinica.

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

Biotrasformazione

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

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

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

Interazioni farmacologiche

In vitro, dolutegravir non ha dimostrato alcuna diretta o debole inibizione (IC₅₀>50 µM) degli enzimi citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o dei trasportatori Pgp, BCRP, BSEP, polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*-OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina 2 associata alla resistenza multifarmacologica (*multidrug resistance-associated protein 2*-MRP2) o MRP4. *In vitro*, dolutegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Sulla base di questi dati, non ci si aspetta che dolutegravir abbia effetto sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati dei principali enzimi o trasportatori (vedere paragrafo 4.5).

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

In vitro, abacavir non ha inibito o indotto gli enzimi CYP (come CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) e ha dimostrato una debole o assente inibizione di OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP e P-gp o MATE2-

K. Pertanto, non ci si aspetta che abacavir influenzi le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che sono substrati di questi enzimi o trasportatori.

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

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

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

Eliminazione

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

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

L'emivita di eliminazione osservata per lamivudina è di 5-7 ore. Per i pazienti trattati con lamivudina 300 mg una volta al giorno, l'emivita finale intracellulare di lamivudina-TP è stata di 16-19 ore. La clearance sistemica media è circa 0,32 litri/ora/kg, per la maggior parte per eliminazione renale (>70%) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi nei pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min è necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In uno studio randomizzato per definire la dose, condotto in soggetti con infezione da HIV-1 trattati con dolutegravir in monoterapia (studio ING11521) si è dimostrata un'attività antivirale rapida e dose dipendente con una diminuzione media dell'HIV-1 RNA di 2,5 log₁₀ al giorno 11 alla dose di 50 mg. Questa risposta antivirale si è mantenuta per 3-4 giorni dopo l'ultima dose nel gruppo trattato con 50 mg.

Farmacocinetica intracellulare

La media geometrica dell'emivita finale del carbovir-TP intracellulare allo *steady-state* è stata di 20,6 ore rispetto alla media geometrica dell'emivita plasmatica di abacavir di 2,6 ore. L'emivita finale intracellulare di lamivudina-TP era estesa a 16-19 ore, in confronto all'emivita plasmatica di lamivudina di 5-7 ore, ciò supporta la dose giornaliera di ABC e 3TC.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

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

Dolutegravir è principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. È stata somministrata una singola dose di 50 mg di dolutegravir a 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B)

confrontati con 8 adulti di controllo sani. Mentre la concentrazione plasmatica totale di dolutegravir è risultata simile, si è osservato un aumento da 1,5 a 2-volte nell'esposizione a dolutegravir non legato nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai controlli sani. Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose. L'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di dolutegravir non è stato studiato.

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

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

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

Compromissione renale

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

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

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

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

Sulla base dei dati ottenuti con lamivudina, Triumeq non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min.

Anziani

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

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

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di dolutegravir in 10 adolescenti (da 12 a 17 anni) con infezione da HIV-1 già trattati con terapia antiretrovirale, ha mostrato che la dose orale di dolutegravir 50 mg una volta al giorno risultava in un'esposizione a dolutegravir comparabile a quella osservata negli adulti trattati con dolutegravir 50 mg una volta al giorno.

Sono disponibili dati limitati negli adolescenti trattati con una dose giornaliera di 600 mg di abacavir e 300 mg di lamivudina. I parametri farmacocinetici sono comparabili con quelli riportati negli adulti.

Polimorfismi negli enzimi metabolizzanti

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

Genere

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

Razza

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

Infezione concomitante da virus dell'Epatite B o C

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Mutagenesi e cancerogenesi

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

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

Lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica negli studi *in vivo*. Abacavir ha dimostrato un basso potenziale di causare danno cromosomico *in vitro* ed *in vivo* alle alte concentrazioni testate.

Il potenziale cancerogeno di un'associazione di dolutegravir, abacavir e lamivudina non è stato testato. Dolutegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto. Negli studi a lungo termine di cancerogenesi per somministrazione orale nel ratto e nel topo, lamivudina non ha mostrato

alcun potenziale cancerogeno. Gli studi di cancerogenesi mediante somministrazione orale di abacavir nel topo e nel ratto, hanno mostrato un aumento nell'incidenza di tumori maligni e benigni. I tumori maligni si riscontravano nella ghiandola del prepuzio dei maschi e nella ghiandola del clitoride delle femmine di entrambe le specie e nei ratti nella ghiandola tiroide dei maschi, nel fegato, nella vescica urinaria, nei linfonodi e nel tessuto sottocutaneo delle femmine.

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

Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di dolutegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (fino a 26 settimane) e nelle scimmie (fino a 38 settimane). L'effetto principale di dolutegravir è stato intolleranza o irritazione gastrointestinale nei ratti e nelle scimmie a dosi che producono esposizioni sistemiche di circa 38 e 1,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC, rispettivamente. Dal momento che l'intolleranza gastrointestinale è considerata effetto della somministrazione locale del principio attivo, le unità di misura come mg/kg o mg/m² sono appropriati fattori per determinare la copertura di sicurezza per questa tossicità. L'intolleranza gastrointestinale nelle scimmie si è verificata a 30 volte la dose equivalente umana espressa in mg/kg (basata su 50 kg umani) e 11 volte la dose equivalente umana espressa in mg/m² per una dose clinica totale giornaliera di 50 mg.

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

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

Tossicità riproduttiva

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Rivestimento della compressa

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di temperatura di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in HDPE (polietilene ad alta intensità) chiusi con chiusura a prova di bambino in polipropilene con un sigillo a caldo ad induzione in polietilene. Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film e un essiccante.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Settembre 2014
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

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

O

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve assicurare che a tutti i medici che possono prescrivere Triumeq venga fornito un pacchetto di informazioni per l'operatore sanitario contenente quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- materiale educativo sulla reazione di ipersensibilità (HSR) ad abacavir (ABC)

Elementi chiave inclusi nel materiale educativo per aumentare la comprensione e la consapevolezza dell'HSR ad ABC e ampliare le informazioni già incluse nel RCP:

1. **Diagnosi di reazione di ipersensibilità ad abacavir**

Sintomi principali associati con l'HSR ad ABC sono febbre (~80%), rash (~70%), sintomi gastro intestinali (>50%) come nausea, dolore addominale, vomito e diarrea, malessere generale, affaticamento e cefalea (~50%) e altri sintomi (~30%) come sintomi respiratori, sintomi a livello delle mucose e muscoloscheletrici.

Sulla base di quanto sopra riportato, i pazienti vengono avvertiti di contattare il medico immediatamente per valutare se devono interrompere l'assunzione di abacavir in caso di:

- presenza di rash cutaneo; oppure
- sviluppo di 1 o più sintomi compresi in almeno 2 dei seguenti gruppi:
- febbre
- respiro corto, mal di gola o tosse
- nausea o vomito o diarrea o dolore addominale
- grave affaticamento o dolorabilità o sensazione di malessere generale

2. **Test di farmacogenetica**

L'allele HLA-B*5701 è l'unico marcatore farmacogenetico identificato che è costantemente associato con la diagnosi clinica di una reazione di HSR di ABC. Tuttavia, alcuni pazienti con una sospetta reazione di ipersensibilità ad ABC possono non avere l'allele HLA-B*5701.

Prima di iniziare la terapia con abacavir i medici devono eseguire uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701. La presenza o meno dell'HLA-B * 5701 deve sempre essere documentata e spiegata al paziente prima di iniziare la terapia. La diagnosi clinica di sospetta reazione di ipersensibilità ad ABC rimane la base sulla quale adottare una decisione clinica. Lo screening HLA-B*5701 per il rischio di ipersensibilità ad ABC non deve mai sostituirsi alla vigilanza clinica appropriata e alla gestione del paziente negli individui trattati con ABC. Se l'ipersensibilità ad ABC non può essere esclusa, su basi cliniche, ABC deve essere sospeso definitivamente e non deve essere più ripreso indipendentemente dai risultati dello screening dell'allele HLA-B*5701. Lo screening è anche raccomandato prima di iniziare ad assumere di nuovo abacavir nei pazienti in cui non è nota la presenza dell'allele HLA-B*5701 e che hanno tollerato in precedenza abacavir.

3. **Gestione della reazione di ipersensibilità (HSR) ad ABC**

Indipendentemente dalla presenza o meno dell'allele HLA-B*5701, i pazienti ai quali è stata diagnosticata una reazione di ipersensibilità devono sospendere immediatamente abacavir. I sintomi possono manifestarsi in ogni momento durante il trattamento con ABC, ma generalmente si manifestano entro le prime 6 settimane

di terapia. Il ritardo nella sospensione del trattamento con abacavir dopo l'insorgenza dell'ipersensibilità può provocare una reazione immediata e pericolosa per la vita. Dopo la sospensione di abacavir, i sintomi della reazione devono essere trattati secondo le cure standard locali. La ripresa della terapia può comportare una reazione più rapida e grave, che può risultare fatale, pertanto la ripresa della terapia è controindicata.

4. Casi di studio di ipersensibilità

Il materiale educativo include 3 casi di studio modello per dimostrare differenti situazioni cliniche e la loro gestione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DEL FLACONE (SOLO CONFEZIONE SINGOLA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

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

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

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

ATTENZIONE

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

Spingere qui (con attaccata la Scheda di allerta)

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

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

EU/1/14/940/001

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

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

triumeq

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DEL FLACONE (SOLO CONFEZIONE MULTIPLA - CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

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

EU/1/14/940/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

triumeq

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO**ASTUCCIO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX - COMPONENTE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

ATTENZIONE

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

Spingere qui (con attaccata la Scheda di allerta)

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

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

EU/1/14/940/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

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

triumeq

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

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

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

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

ViiV Healthcare BV

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

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

TRIUMEQ COMPRESSE SCHEDA DI ALLERTA DEL PAZIENTE

LATO 1

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

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

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

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

(vedere l'altro lato della scheda)

LATO 2

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

Medico:.....

Tel:.....

Se il medico che la segue non dovesse essere disponibile, cerchi con urgenza un consiglio medico alternativo (ad esempio recandosi al Pronto soccorso del più vicino ospedale).

Per ulteriori informazioni riguardanti Triumeq in generale, contatti ViiV Healthcare S.r.l.
Tel +39 (0)45 9212611

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Triumeq e a cosa serve

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

Triumeq è usato per trattare **l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana)** negli adulti e nei bambini al di sopra dei 12 anni di età che pesano almeno 40 kg.

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

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

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere Triumeq

Non prenda Triumeq

- se è **allergico** (*ipersensibile*) a dolutegravir, abacavir (o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir) o lamivudina, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Legga attentamente tutte le informazioni sulle reazioni di ipersensibilità nel Paragrafo 4.

→ Si rivolga al medico se pensa che ciò la riguardi.

Avvertenze e precauzioni

IMPORTANTE — Reazioni di ipersensibilità

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

Legga attentamente tutte le informazioni in ‘Reazioni di ipersensibilità’ nella sezione del Paragrafo 4.

La confezione di Triumeq include una **Scheda di Allerta** per ricordare a lei e al personale medico l'ipersensibilità.

Stacchi questa scheda e la tenga sempre con sé.

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

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

Reazioni di ipersensibilità ad abacavir

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

→ **Legga attentamente tutte le informazioni sulle reazioni di ipersensibilità nel Paragrafo 4 di questo foglio.**

Rischio di attacco cardiaco

La possibilità che abacavir aumenti il rischio di avere un attacco cardiaco non può essere esclusa.

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

Faccia attenzione ai sintomi importanti

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

- sintomi di infezioni e infiammazione
- dolore articolare, rigidità e problemi alle ossa.

È necessario che lei sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Triumeq.

→ **Legga le informazioni in ‘Altri possibili effetti indesiderati della terapia di associazione per l'HIV’ nel Paragrafo 4 di questo foglio.**

Protezione delle altre persone

L'infezione da HIV si diffonde attraverso rapporti sessuali con persone che hanno l'infezione o attraverso il trasferimento di sangue infetto (ad esempio, attraverso lo scambio di aghi da iniezione). Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale, quindi è importante che lei assuma il medicinale esattamente come le ha detto il medico. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Bambini

Questo medicinale non è indicato per i bambini di età inferiore a 12 anni. L'uso di Triumeq nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Triumeq

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

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

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

- metformina per il trattamento del **diabete**
- medicinali chiamati **antiacidi** per il trattamento della **cattiva digestione** e del **bruciore di stomaco**. **Non prenda un antiacido** durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq o per almeno 2 ore dopo averlo preso (*vedere anche Paragrafo 3*)
- integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio. **Non prenda integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio** durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq o per almeno 2 ore dopo averlo preso (*vedere anche Paragrafo 3*)
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, per il trattamento dell'**infezione da HIV**
- medicinali (solitamente liquidi) contenenti sorbitolo e altri dolcificanti (come xilitolo, mannitolo, lattitolo o maltitolo), se assunti regolarmente
- altri medicinali contenenti lamivudina usati per il trattamento dell'**infezione da HIV** o dell'**infezione da virus dell'epatite B**
- cladribina usata per il trattamento della **leucemia a cellule capellute**
- rifampicina per il trattamento della tubercolosi (TBC) e altre **infezioni batteriche**
- trimetoprim/sulfametossazolo, un antibiotico, per il trattamento delle **infezioni batteriche**
- fenitoina e fenobarbital per il trattamento dell'**epilessia**
- oxcarbazepina e carbamazepina per il trattamento dell'**epilessia** e i **disturbi bipolari**
- **erba di S. Giovanni** (*Hypericum perforatum*), un rimedio erboristico, per il trattamento della **depressione**
- **metadone** usato come **sostituto dell'eroina**. Abacavir aumenta la velocità con cui il metadone è eliminato dall'organismo. Se sta assumendo metadone, sarà controllato per qualsiasi sintomo di astinenza. È possibile che la dose di metadone debba essere modificata.

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

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza:

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

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

Se è possibile che rimanga incinta durante il trattamento con Triumeq, deve usare un metodo contraccettivo di barriera affidabile (ad esempio, un preservativo) in associazione ad altri metodi contraccettivi, tra cui

quello orale (pillola anticoncezionale) o altri contraccettivi ormonali (ad esempio, impianti, iniezione), per evitare la gravidanza.

Informi immediatamente il medico se rimane incinta o se sta pianificando una gravidanza. Il medico esaminerà il trattamento. Non smetta di prendere Triumeq senza consultare il medico, poiché ciò potrebbe danneggiare lei e il nascituro. Se ha già assunto Triumeq durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino.

Allattamento

Si raccomanda che le donne che sono positive al test dell'HIV non allattino al seno perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno.

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

Se sta allattando con latte materno, o pensa di farlo:

→ **parli con il medico immediatamente.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Triumeq può provocare capogiri ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo di attenzione.

→ **Non guidi o azioni macchinari** se non è sicuro che il suo stato di vigilanza non sia compromesso.

Informazioni importanti sul contenuto delle compresse di Triumeq

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per unità di dosaggio, vale a dire essenzialmente 'privo di sodio'.

3. Come prendere Triumeq

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

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

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

Uso nei bambini e negli adolescenti

I bambini e gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni e di peso corporeo di almeno 40 kg possono prendere la dose degli adulti di una compressa una volta al giorno.

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

→ Parli con il medico per un ulteriore consiglio sull'assunzione di medicinali antiacidi con Triumeq.

Non prenda integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Triumeq o per almeno 2 ore dopo averlo assunto.

→ Parli con il medico per un ulteriore consiglio sull'assunzione di integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio con Triumeq.

Se prende più Triumeq di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Triumeq

Se dimentica una dose, la prenda il più presto possibile quando si ricorda. Ma se la dose successiva a quella dimenticata deve essere presa entro 4 ore, salti la dose che ha dimenticato e prenda la successiva dose alla solita ora. Poi continui il trattamento come prima.

→ **Non prenda una dose doppia** per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha interrotto l'assunzione di Triumeq

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

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

Se il medico consiglia di iniziare nuovamente ad assumere Triumeq, le verrà chiesto di prendere le prime dosi in un luogo dove sarà in grado di ricevere, se necessario, un soccorso medico.

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

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

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

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

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

Reazioni di ipersensibilità

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

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

Chi va incontro a queste reazioni?

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

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

Quali sono i sintomi?

I sintomi più comuni sono:

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

Altri sintomi comuni sono:

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

Altri sintomi includono:

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

Quando si manifestano queste reazioni?

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

Contatti il medico immediatamente:

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

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

Se ha interrotto l'assunzione di Triumeq

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

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

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

Qualche volta, reazioni di ipersensibilità si sono sviluppate in persone che iniziavano nuovamente ad assumere medicinali contenenti abacavir, ma che avevano riportato uno solo dei sintomi descritti nella Scheda di Allerta prima della sospensione del medicinale.

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

Se il medico consiglia di iniziare nuovamente ad assumere Triumeq, le verrà chiesto di prendere le prime dosi in un luogo dove lei sarà in grado di ricevere, se necessario, un soccorso medico.

Se è ipersensibile a Triumeq, restituisca tutte le compresse di Triumeq non utilizzate per una sicura

eliminazione. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

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

Effetti indesiderati molto comuni

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

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

Effetti indesiderati comuni

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

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

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

- aumento del livello degli enzimi del fegato

Effetti indesiderati non comuni

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

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

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

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

Effetti indesiderati rari

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

- infiammazione del pancreas (*pancreatite*)
- rottura del tessuto muscolare
- insufficienza epatica (i segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi o urine insolitamente scure).

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

- aumento di un enzima chiamato *amilasi*

Effetti indesiderati molto rari

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

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

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

- insufficienza del midollo osseo a produrre nuovi globuli rossi (*aplasia eritrocitaria pura*).

Se riscontra qualsiasi effetto indesiderato:

→**Parli con il medico.** Questo include qualsiasi possibile effetto indesiderato non elencato in questo foglio.

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

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

Sintomi di infezione e infiammazione

Le persone con infezione avanzata da HIV o AIDS hanno il sistema immunitario indebolito e hanno maggiore probabilità di sviluppare infezioni gravi (*infezioni opportunistiche*). Tali infezioni possono essere "silenti" e non essere state rilevate dal sistema immunitario indebolito prima dell'inizio del trattamento. Dopo l'inizio del trattamento, il sistema immunitario diventa più forte e può reagire contro le infezioni causando sintomi di infezione o infiammazione. I sintomi generalmente includono **febbre** più alcuni dei seguenti sintomi:

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

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

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

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

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

Dolore alle articolazioni, rigidità e problemi alle ossa

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

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

Segni dell'osteonecrosi comprendono:

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

Se nota uno qualsiasi di questi sintomi:

→**informi il medico.**

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Triumeq

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di temperatura di conservazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Triumeq

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

Descrizione dell'aspetto di Triumeq e contenuto della confezione

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

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Olanda

Produttore

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

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