
Triumeq

Versión GDSv14/IPIv14

Triumeq

Dolutegravir-abacavir-lamivudina

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Comprimidos de color morado, biconvexos, ovales, marcados con "572 Tri" de un lado.

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de dolutegravir como dolutegravir sódico, 600 mg de abacavir como sulfato de abacavir y 300 mg de lamivudina.

Características Clínicas

Indicaciones

TRIUMEQ está indicado para el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad, quienes no han sido previamente tratados con antirretrovirales o están infectados con HIV sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales en **TRIUMEQ**.

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

El tratamiento con **TRIUMEQ** solo debe ser iniciado por un médico experimentado en el manejo de la infección por HIV.

TRIUMEQ no debe administrarse a adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg, debido a que es un comprimido de dosis fija que no puede ser dividido.

TRIUMEQ puede tomarse con o sin alimentos.

TRIUMEQ es un comprimido de dosis fija y no debe ser prescrito en pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 30 ml/min. Las preparaciones por separado de **TIVICAY**, **ZIAGEN** o **EPIVIR** deben administrarse en casos en los que está indicada la suspensión o el ajuste de la dosis. En estos casos, el médico debe remitirse a la información individual del producto para estos productos medicinales. Se encuentra disponible una preparación separada de **TIVICAY** para cuando un ajuste de dosis debido a interacciones farmacológicas sea requerido (ver Interacciones).

Debido a que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas, no se recomienda el uso de **TRIUMEQ** en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas.

Poblaciones

Adultos Y Adolescentes

La dosis recomendada de **TRIUMEQ** en adultos y adolescentes que pesan al menos 40 kg es de un comprimido una vez al día.

Niños

Actualmente, **TRIUMEQ** no está recomendado para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad, ya que no es posible ajustar la dosis. Actualmente no existen datos clínicos disponibles para esta combinación. Los médicos deben ver la información individual del producto para **TIVICAY**, **ZIAGEN** y **EPIVIR**.

Ancianos

Existen datos limitados disponibles sobre el uso de **TIVICAY**, **ZIAGEN** y **EPIVIR** en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con pacientes adultos más jóvenes (ver *Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes*). Al tratar pacientes ancianos, debe tomarse en cuenta la frecuencia más alta de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, uso de productos medicinales o enfermedades concomitantes.

Insuficiencia Renal

Al tiempo que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de **EPIVIR** debido a una menor eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **TRIUMEQ** en pacientes con una depuración de creatinina menor de 30 ml/min (ver *Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes*).

Insuficiencia Hepática

Puede ser necesario disminuir la dosis de **ZIAGEN** en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A). Debido a que no es posible disminuir la dosis de **TRIUMEQ**, deben utilizarse las preparaciones por separado de **TIVICAY**, **ZIAGEN** y **EPIVIR** cuando se considere necesario. **TRIUMEQ** no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh grado B o C) (ver *Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes*).

Contraindicaciones

TRIUMEQ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir, abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

TRIUMEQ no debe ser administrado al mismo tiempo con medicinas de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero sin limitarse a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina; ver Interacciones).

Advertencias y Precauciones

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relacionadas con **TIVICAY**, **ZIAGEN** y **EPIVIR**. No existen advertencias y precauciones adicionales relacionadas con **TRIUMEQ**.

Reacciones de hipersensibilidad (ver también Reacciones adversas):

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver *Descripción clínica de RHS a continuación y Reacciones adversas*) y comparten algunas características en común como fiebre y/o exantema con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. Clínicamente no es posible determinar si una RHS con **TRIUMEQ** es causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado reacciones de hipersensibilidad más comúnmente con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales y en raros casos fatales. El riesgo de que ocurra RHS a abacavir es significativamente alto para los pacientes que tienen una prueba positiva para el alelo **HLA-B*5701**. No obstante, se han reportado RHS a abacavir en pacientes que no portan este alelo.

Lo siguiente debe respetarse:

- Se debe considerar la evaluación para el estado de **HLA-B*5701** antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido de **HLA-B*5701** que han tolerado previamente el abacavir.
- El uso de **TRIUMEQ** no se recomienda en pacientes con el alelo **HLA-B*5701** o en pacientes que han tenido una RHS sospechosa al abacavir RHS mientras toman cualquier otro producto medicinal con abacavir (por ej. **ZIAGEN**, **KIVEXA**, **TRIZIVIR**) independientemente del estado de **HLA-B*5701**.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto para el Paciente que se incluye en el empaque de **TRIUMEQ**. Se les debe recordar la importancia de retirar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y mantenerla con ellos en todo momento.
- En todo paciente tratado con **TRIUMEQ**, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad sospechosa debe seguir siendo la base en la toma de decisiones clínicas.
- TRIUMEQ debe detenerse sin retrasos, incluso en la ausencia del alelo HLA-B*5701, si se sospecha una RHS. El retraso en la suspensión del tratamiento con TRIUMEQ después del inicio de hipersensibilidad puede resultar en una reacción que sea potencialmente mortal. Debe monitorearse el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina.**
- Los pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad deben recibir instrucciones de desechar sus tabletas restantes de **TRIUMEQ**, para evitar reiniciar abacavir.
- Después de detener el tratamiento con TRIUMEQ por razones de una RHS sospechosa, jamás debe reiniciarse TRIUMEQ o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir o dolutegravir.**
- Reiniciar productos con abacavir después de una RHS sospechosa a abacavir puede resultar en un rápido regreso de los síntomas en horas y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.**
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar **TRIUMEQ**. Raras veces, los pacientes que han suspendido abacavir por otras razones que no sean síntomas de RHS también han presentado reacciones potencialmente mortales horas después de haber reiniciado la terapia con abacavir (ver *Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas*). Los pacientes deben estar conscientes de que se puede presentar una RHS con la reintroducción de **TRIUMEQ** o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. **ZIAGEN**, **KIVEXA**, **TRIZIVIR**) y que la reintroducción de **TRIUMEQ** o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. **ZIAGEN**, **KIVEXA**, **TRIZIVIR**) debe abordarse únicamente si se puede tener acceso inmediato a atención médica.

Descripción clínica de RHS con dolutegravir:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasa, incluyendo dolutegravir y se caracterizaron por exantema, hallazgos constitucionales y en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática.

Descripción clínica de RHS con abacavir:

Las RHS a abacavir se han caracterizado de forma adecuada a través de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas a menudo aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo mediano para el inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.**

Casi todas las RHS a abacavir incluyen fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS a abacavir incluyeron síntomas respiratorios y gastrointestinales, **que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis (ver Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas)**. Los síntomas relacionados a RHS-empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

Acidosis Láctica/ Hepatomegalia Grave con Esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, *ya sea* solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica, incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar **TRIUMEQ**, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con **TRIUMEQ** en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos Séricos y Glucosa en Sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo referido como PCP). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C (ver *Pacientes coinfectados con virus de la hepatitis B (HBV) más adelante en esta sección*).

Pacientes Coinfectados con Virus de la Hepatitis B (Hbv):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B al iniciar el tratamiento con **TRIUMEQ** en pacientes coinfectados con hepatitis B.

Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si **TRIUQUEQ** se suspende en pacientes coinfectados con HBV, debe considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del HBV.

Infecciones Oportunistas:

Los pacientes que reciben **TRIUQUEQ** o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el HIV.

Transmisión de Infecciones:

Mientras se ha comprobado que la supresión viral efectiva con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no puede excluirse un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para evitar la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Infarto al Miocardio:

Varios estudios observacionales, epidemiológicos, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardíaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Interacciones Farmacológicas:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por **TRIUQUEQ** (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).

TRIUQUEQ no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

La dosis recomendada de **TIVICAY** es de 50 mg dos veces al día cuando se administran junto con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan (ver *Interacciones*).

Dolutegravir no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar **TRIUQUEQ** 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (ver *Interacciones*).

Se recomienda administrar **TRIUQUEQ** 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos (ver *Interacciones*).

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico (ver *Interacciones*).

Interacciones

Debido a que **TRIUQUEQ** contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, puede ocurrir con **TRIUQUEQ** cualquier interacción identificada con estos agentes de forma individual. Debido a las distintas vías de metabolismo y eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre dolutegravir, abacavir y lamivudina. En una comparación cruzada entre estudios, las exposiciones a abacavir y lamivudina fueron similares al administrar **TRIUQUEQ** en comparación con **KIVEXA** solo.

Efecto de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil (IC₅₀>50 μM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores P-glicoproteína (Pgp por sus siglas en inglés), proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), bomba de exportación de sales biliares (BSEP por sus siglas en inglés), polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 por sus siglas en inglés), OATP1B3, transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), proteína asociada de resistencia multifármaco 2 (MRP2), o MRP4. In vitro, dolutegravir no induce a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinil estradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal de cationes orgánicos 2 (OCT2) (IC₅₀ = 1.93 μM), al transportador de extrusión multifármacos y de toxinas (MATE) 1 (IC₅₀ = 6.34 μM) y a MATE2-K (IC₅₀ = 24.8 μM). Dada la exposición in vivo a dolutegravir, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuya excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (por ejemplo dofetilida, pilsicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina) (ver **Error! Reference source not found.**).

In vitro, dolutegravir inhibió a los transportadores renales basolaterales: transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC₅₀ = 2.12 μM) y OAT3 (IC₅₀ = 1.97 μM). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable sobre la farmacocinética in vivo de los sustratos del OAT tenofovir y paraaminohipurato, por lo que existió poca propensión de ocasionar interacciones farmacológicas mediante la inhibición de los transportadores OAT.

Los estudios in vitro han demostrado que el abacavir tiene potencial para inhibir CYP1A1 y un potencial limitado para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4. La Lamivudina no inhibe o induce el CYP3A4. Abacavir y lamivudina no inhibieron ni indujeron otras enzimas CYP (como CYP 2C9 o CYP 2D6) y no demostraron un efecto débil la inhibición de OATP1B3, BCRP y Pgp o MATE2-K. Además, lamivudina no demostró o fue débil la inhibición de los transportadores de fármacos MATE1 u OCT3 y abacavir demostró mínima inhibición de OCT1 y OCT2. Por lo tanto, no se espera que abacavir y lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque abacavir es un inhibidor de MATE1 y lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tienen bajo potencial de afectar las concentraciones plasmáticas de sustratos de estos transportadores con exposiciones terapéuticas (hasta 600 mg para abacavir o 300 mg para lamivudina).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo de UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen estas enzimas o transportadores, en teoría pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de **TRIUQUEQ**. La coadministración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP)1B1, OATP1B3, u OCT1; por lo tanto, no se espera que los fármacos que únicamente modulen estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina y tipranavir en combinación con ritonavir, cada uno, disminuyeron las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y requirieron un ajuste de la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la coadministración de los inhibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir al coadministrarlo con etravirina y lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de dolutegravir. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutin, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto o este fue mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se coadministra con estos fármacos.

La probabilidad de interacciones metabólicas con abacavir y lamivudina es baja. Abacavir y lamivudina no se metabolizaron de forma significativa mediante las enzimas CYP. Las principales vías del metabolismo de abacavir en humanos son por el alcohol deshidrogenasa y por la glucuronidación para producir ácido 5'-carboxílico y 5'-glucurónico, los cuales representan cerca del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos se excretan en la orina. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi completa por vía renal. In vitro, abacavir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 o MRP4 por lo tanto, fármacos que modulen estos transportadores no se espera que afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir. Aunque abacavir y lamivudina son sustratos de BCRP y Pgp in vitro, los estudios clínicos no demostraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de abacavir cuando se coadministra con lopinavir/ritonavir (inhibidores Pgp y BCRP), y los inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es, in vitro, sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, el aumento resultante fue de tal magnitud que no se recomienda un ajuste de dosis debido a que no se espera que tenga significancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de la captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Se presentan las interacciones farmacológicas seleccionadas en las Tablas 1, 2 y 3. Las recomendaciones están basadas tanto en estudios interacciones farmacológicas o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de eficacia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas estudiadas con dolutegravir

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el HIV-1		
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. Como TRIUQUEQ es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir (TIVICAY) aproximadamente 12 horas después de TRIUQUEQ . En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de TIVICAY.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina (LPV/RTV+ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste de la dosis.

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + Etravirina (DRV/RTV+ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste de la dosis.
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz, no se recomienda la coadministración de efavirenz. Como TRIUMEQ es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir (TIVICAY) aproximadamente 12 horas después de TRIUMEQ. En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de TIVICAY..
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática, y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir probablemente es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con nevirapina. Como TRIUMEQ es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir (TIVICAY) aproximadamente 12 horas después de TRIUMEQ. En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de TIVICAY.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con tipranavir/ritonavir. Como TRIUMEQ es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir (TIVICAY) aproximadamente 12 horas después de TRIUMEQ. En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de TIVICAY.
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo con INI.
Inhibidor de proteasas: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor de CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _t ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas:	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Darunavir/ritonavir (DRV+RTV)	C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _t ↑ 19%	Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilida o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada, debido a toxicidad potencialmente letal ocasionada por una concentración alta de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. Como TRIUMEQ es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir (TIVICAY) aproximadamente 12 horas después de TRIUMEQ. En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de TIVICAY..
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición al dolutegravir es probablemente similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. Como TRIUMEQ es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir (TIVICAY) aproximadamente 12 horas después de TRIUMEQ. En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de TIVICAY.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no se ha estudiado. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en dolutegravir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La coadministración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda administrar TRIUMEQ 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen calcio, o de forma alternativa, administrar con los alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda administrar TRIUMEQ 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen hierro, o de forma alternativa, administrar con los alimentos.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se coadministra con 50 mg QD de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se coadministra con 50 mg BID de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 145 %	La coadministración de dolutegravir aumenta la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y suspender la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
	C _{max} ↑ 111%	
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina. Como TRIUMEQ es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir (TIVICAY) aproximadamente 12 horas después de TRIUMEQ. En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de TIVICAY.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _t ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol ni de norelgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se coadministra con dolutegravir.
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se coadministra con dolutegravir.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.
Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C _{max} = concentración máxima observada, C _t = concentración al final del intervalo de dosificación		

Tabla 2 Interacciones farmacológicas estudiadas con abacavir

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de abacavir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Riociguat	Riociguat ↑	In vitro, abacavir inhibe CYP1A1. La administración concomitante de una dosis individual de riociguat (0.5 mg) a pacientes con VIH que reciben TRIUMEQ condujo a una ABC(0-∞) de riociguat aproximadamente tres veces más alto en comparación con el histórico ABC(0-∞) de riociguat reportado en sujetos sanos. Puede ser necesario reducir la dosis de riociguat, consulte la información del producto riociguat para recomendaciones de dosificación.
Metadona (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días /600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadona CL/F ↑22%	Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. Los cambios en la farmacocinética de metadona no se consideran clínicamente relevantes en la mayoría de los pacientes, sin embargo, puede ser necesaria la re-titulación ocasional de las dosis de metadona.
Etanol	Abacavir AUC ↑41% Etanol AUC ↔	Debido al perfil de seguridad de abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos.
Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C _{max} = concentración máxima observada, CL/F = eliminación aparente		

Tabla 3 Interacciones farmacológicas estudiadas con lamivudina

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver <i>Dosis y Administración</i>). Lamivudina no tiene efectos sobre la farmacocinética de trimetoprima ni sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol utilizadas para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y de la toxoplasmosis. No se recomienda el uso de TRIUMEQ en sujetos con CrCl <30 ml/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos productos medicinales se utilizan de forma concurrente. Además, el mecanismo de resistencia viral de lamivudina y emtricitabina está mediado

		por la mutación del mismo gen viral de transcriptasa reversa (M184V), por lo que la eficacia terapéutica de estos fármacos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o con combinaciones de dosis fijas que contienen emtricitabina.
Otros agentes		
Solución de Sorbitol (3.2 , 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de lamivudina solución oral 300mg Lamivudina: AUC: ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del HIV-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.
Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C _{max} = concentración máxima observada		

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina sobre la fertilidad en hombres o mujeres. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina sobre la fertilidad en machos o hembras (ver *Información Preclínica*).

Embarazo

TRIUMEQ debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio para la madre sobrepasa el posible riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil (WOCBP, por sus siglas en inglés) deben ser informadas sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural con dolutegravir y recibir asesoría sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Se recomienda que se realicen pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con **TRIUMEQ**. Si hay planes de embarazarse o si se confirma el embarazo dentro del primer trimestre mientras se toma **TRIUMEQ**, los riesgos y beneficios de continuar con **TRIUMEQ** contra cambiar por otro régimen antirretroviral deben ser discutidos con el paciente.

Los factores a considerar deben incluir la viabilidad del cambio, la tolerabilidad, la capacidad para mantener la supresión viral, la edad gestacional real, el riesgo de transmisión al lactante y los datos disponibles sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural y otros resultados del embarazo para dolutegravir y medicamentos antirretrovirales alternativos.

En un estudio de vigilancia de resultados del parto en Botswana, se identificó una tasa numéricamente más alta de malformaciones del tubo neural con la exposición a dolutegravir en comparación con los regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir en el momento de la concepción; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. 7 casos de malformaciones del tubo neural fueron reportados en 3591 partos (0.19%) de madres que tomaban regímenes con dolutegravir en el momento de la concepción, comparados con 21 casos en 19361 partos (0.0.11%) de madres que tomaban regímenes sin dolutegravir en el momento de la concepción (Diferencia de la prevalencia 0.09%; 95% CI 0.03-0.30).

En el mismo estudio, no se identificó un mayor riesgo de malformaciones del tubo neural en mujeres que comenzaron la terapia con dolutegravir durante el embarazo. Dos entre 4448 partos (0.04%) de madres que iniciaron la terapia con dolutegravir durante el embarazo, presentaron malformaciones del tubo neural, comparados con cinco entre 6748 partos (0.07%) de madres que iniciaron regímenes sin dolutegravir durante el embarazo.

No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el uso de dolutegravir. La incidencia de malformaciones del tubo neural en la población general es de 0.5 a 1 caso por 1000 nacidos vivos. Debido a que la mayoría de las malformaciones del tubo neural ocurren en el transcurso de las primeras cuatro semanas de desarrollo fetal (aproximadamente 6 semanas después del último período menstrual), este riesgo potencial concierne a las mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y durante las etapas tempranas del embarazo.

Los datos analizados hasta la fecha de otras fuentes que incluyen el Registro de Embarazo Antirretroviral, estudios clínicos y datos postcomercialización son insuficientes para abordar el riesgo de malformaciones del tubo neural con dolutegravir.

Más de 1000 resultados de exposición en el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas no presentan evidencia del incremento en el riesgo de resultados adversos de partos.

En estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales con dolutegravir, no se identificaron resultados adversos del desarrollo, incluyendo malformaciones del tubo neural. Se demostró que dolutegravir puede atravesar la placenta en animales (ver *Información preclínica*).

El uso de dolutegravir, abacavir y lamivudina durante el embarazo se ha evaluado en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR) en más de 600, 2,500 y 12,500 mujeres, respectivamente (a julio de 2019). Los datos humanos disponibles del APR no muestran un mayor riesgo de defectos congénitos importantes para dolutegravir, abacavir o lamivudina en comparación con la tasa de referencia (ver *Estudios clínicos*).

Se han reportado aumentos leves y transitorios en los niveles de lactato en suero, lo cual puede deberse a la disfunción mitocondrial en neonatos y lactantes expuestos *in utero* o durante el parto a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTIs). Se desconoce la relevancia clínica de los aumentos transitorios del lactato en suero. También se han presentado reportes muy raros de retraso en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a NRTIs *in utero* o durante el parto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales sobre el uso de tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para evitar la transmisión vertical del HIV.

Lamivudina y abacavir se asociaron con hallazgos de toxicidad reproductiva en estudios en animales (ver *Información preclínica*).

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que siempre que sea posible, las mujeres infectadas con HIV no lacten a sus hijos para evitar la transmisión del HIV. En escenarios en los que no es posible la alimentación con fórmula, deben seguirse los lineamientos oficiales locales sobre la lactancia y el tratamiento al considerar la lactancia durante el tratamiento con antirretrovirales.

Aunque esto no ha sido confirmado en humanos, en base a los datos en animales, se espera que dolutegravir sea secretado en la leche humana.

En un estudio, después de dosis orales repetidas de 150 mg de lamivudina dos veces al día (administrada en combinación con 300 mg de zidovudina dos veces al día) o 300 mg de lamivudina dos veces al día, lamivudina se excretó en la leche materna en humanos (0.5 a 8.2 microgramos/mL) en concentraciones similares a las encontradas en suero. En otros estudios, después de dosis orales repetidas de 150 mg de lamivudina dos veces al día (administradas combinadas con 300 mg de zidovudina o como **COMBIVIR** o **TRIZIVIR**), la relación en leche materna:plasma materno varió entre 0.6 y 3.3. En un estudio, después de la administración oral repetida de 300 mg de abacavir dos veces al día (administrado como Trizivir), la relación en leche materna:plasma materno fue de 0.9.

No se realizaron estudios farmacocinéticos con la administración oral una vez al día de abacavir. La mediana de las concentraciones séricas en lactantes de lamivudina varió entre 18 y 28 ng/mL, y estas no fueron detectables en uno de los estudios (sensibilidad del ensayo 7 ng/mL). La mayoría de los lactantes (8 de 9) no tenían niveles detectables de abacavir (sensibilidad del ensayo 16 ng/mL). No se midieron los niveles intracelulares de carbovir y lamivudina trifosfato (los metabolitos activos de abacavir y lamivudina) en lactantes alimentados con leche materna, por lo que se desconoce la relevancia de las concentraciones séricas de los compuestos principales medidos.

Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de dolutegravir, abacavir o lamivudina sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinaria. No se anticipa un efecto negativo sobre dichas actividades en base a la farmacología de estos productos medicinales. Debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de **TRIUMEQ** al considerar la capacidad del paciente para manejar o utilizar maquinaria.

Reacciones Adversas

TRIUMEQ contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, por lo que pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos. Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, el amplio rango de otros productos medicinales utilizados para el manejo de la infección por HIV, o si son resultado del proceso de la enfermedad de base.

Muchos de los eventos adversos enlistados ocurren frecuentemente (náusea, vómito, diarrea, fiebre, letargia, exantema) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deben ser evaluados cuidadosamente buscando la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido **TRIUMEQ** en los pacientes debido a que experimentaron cualquiera de estos síntomas y se debe tomar la decisión de reiniciar abacavir, esto debe ser realizado sólo bajo supervisión médica directa (ver *Consideraciones especiales después de interrumpir el tratamiento con TRIUMEQ en Advertencias y Precauciones*).

Las reacciones adversas al fármaco de dolutegravir, abacavir o lamivudina se enlistan en las tablas que se encuentran abajo por clase de sistema orgánico MedDRA y por frecuencia. La frecuencia se define como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$), incluyendo reportes aislados.

Datos de Estudios Clínicos

Los datos de seguridad clínica con **TRIUMEQ** son limitados. Las reacciones adversas observadas con la combinación de dolutegravir más abacavir/lamivudina en un análisis de los datos agrupados en los estudios clínicos de Fase IIb a Fase IIIb, en general fueron consistentes con los perfiles de reacciones adversas de los componentes individuales dolutegravir, abacavir y lamivudina. Sin embargo, se observaron las siguientes reacciones adversas comunes emergentes con el tratamiento con la combinación, que no estaban enlistadas en la información de prescripción de ninguno de los componentes individuales:

Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia

Trastornos psiquiátricos: pesadillas y trastornos del sueño

Trastornos de metabolismo y nutrición: hipertrigliceridemia e hiperglucemia

Además, se observaron fatiga e insomnio con una frecuencia más alta con dolutegravir más abacavir/lamivudina en comparación con los componentes individuales. La categoría de frecuencia de fatiga e insomnio fue 'muy común' con la combinación (previamente 'común' con cada componente individual o con dolutegravir, respectivamente).

No se observaron diferencias entre la combinación y los componentes individuales en cuanto a la severidad de ninguna reacción adversa observada.

Tabla 4 Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de TRIUMEQ en base a la experiencia en estudios clínicos.

Clase de sistema orgánico	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			Poco comunes: neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco comunes: hipersensibilidad (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>), Síndrome de reconstitución inmune (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>)	Comunes: hipersensibilidad al fármaco (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>)	
Trastornos de metabolismo y nutrición		Comunes: anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Comunes: Insomnio, sueños anormales, depresión, ansiedad Poco común: Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia de depresión o padecimientos psiquiátricos)		
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes: cefalea Comunes: mareo	Comunes: cefalea	Comunes: cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes: náusea, diarrea Comunes: vómito, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal	Comunes: náusea, vómito, diarrea	Comunes: náusea, vómito, dolor abdominal superior, diarrea
Trastornos hepato biliares	Poco comunes: hepatitis		Poco comunes: aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Comunes: exantema, prurito		Comunes: exantema

Clase de sistema orgánico	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudina
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes: fatiga	Comunes: fiebre, letargia, fatiga	Comunes: fatiga, malestar, fiebre

Cambios en las Pruebas de Laboratorio

Ocurrieron aumentos de la creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con dolutegravir, que se mantuvieron estables durante 96 semanas. En ING114467, se observó un cambio medio desde la basal de 12.6 $\mu\text{mol/L}$ después de 96 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (ver *Farmacodinámica – Efectos sobre la función renal*).

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no en los de efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1) (ver *Farmacocinética – Metabolismo*).

También se han reportado aumentos aislados de la creatina fosfoquinasa (CPK), asociados principalmente con el ejercicio, con el tratamiento con dolutegravir.

Población Pediátrica

No existen datos de estudios clínicos sobre los efectos de **TRIUMEQ** en la población pediátrica. Los componentes individuales se han investigado en adolescentes de 12 a 18 años de edad.

En base a los datos limitados disponibles sobre el uso de dolutegravir como entidad única combinado con otros agentes antirretrovirales para tratar adolescentes (12 a menores de 18 años de edad), no se observaron otros tipos adicionales de reacciones adversas distintos a los observados en la población adulta.

Las preparaciones individuales de ABC y 3TC se han investigado por separado, y como tratamiento de base dual con nucleósidos, combinados con tratamiento antirretroviral para tratar pacientes pediátricos infectados con HIV sin tratamiento previo con ART y con tratamiento previo con ART (los datos disponibles sobre el uso de ABC y 3TC en niños menores de tres meses son limitados). No se han observado otros tipos de efectos indeseables más allá de los caracterizados en la población de adultos.

Datos Post Comercialización

Además de las reacciones adversas incluidas en los datos de los estudios clínicos, se han identificado las reacciones adversas enlistadas en la Tabla 5 durante el uso post aprobación de dolutegravir, abacavir, lamivudina o DTG/ABC/3TC FDC. Se han elegido estos eventos para ser incluidos debido a una potencial conexión causal con dolutegravir, abacavir y/o lamivudina.

Tabla 5 Reacciones adversas basadas en la experiencia post comercialización

Clase de sistema orgánico	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			Muy raros: aplasia pura de eritrocitos
Trastornos de metabolismo y nutrición		Comunes: hiperlactatemia Raros: 1 acidosis láctica	Comunes: hiperlactatemia Raros: 1 acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso			Muy raros: se han reportado parestesias y neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales		Raros: pancreatitis, pero la relación causal con abacavir es incierta	Raros: aumentos de amilasa sérica, pancreatitis, aunque la relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Comunes: exantema (sin síntomas sistémicos) Muy raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Comunes: alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común: artralgia Poco común: mialgia		Comunes: artralgiás, trastornos musculares Raros: rabdomiolisis
Investigaciones	Poco común: Aumento de peso		
Eventos post comercialización observados con DTG/ABC/3TC FDC			
Trastornos hepato biliares	Raros: insuficiencia hepática aguda		
1 Acidosis láctica (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>)			

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Hipersensibilidad (Ver También Advertencias y Precauciones):

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS), que se observaron más comúnmente con abacavir. La reacción de hipersensibilidad observada para cada uno de estos productos medicinales (descrita a continuación) comparte algunas características comunes como fiebre y/o exantema con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. El tiempo para el inicio fue típicamente 10-14 días tanto para las reacciones asociadas con abacavir como con dolutegravir, aunque las reacciones a abacavir pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

Hipersensibilidad a Dolutegravir:

Los síntomas han incluido exantema, hallazgos constitucionales y algunas veces disfunción orgánica, incluyendo reacciones hepáticas severas.

Hipersensibilidad a Abacavir:

A continuación se enlistan los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad (RHS). Éstos se han identificado ya sea a partir de estudios clínicos o de la vigilancia posterior a la comercialización. Aquellos reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en texto en negritas.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o exantema (comúnmente maculopapular o urticarial) como parte del síndrome, no obstante, se han presentado reacciones sin exantema o fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargo y malestar.

Piel:	Exantema (a menudo maculopapular o urticarial)
Tracto gastrointestinal:	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, ulceración bucal
Tracto respiratorio:	Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, insuficiencia respiratoria
Misceláneos:	Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológicos/psiquiátricos:	Dolor de cabeza, parestesia
Hematológicos:	Linfopenia
Hígado/páncreas:	Pruebas de función hepática elevadas, insuficiencia hepática
Musculoesqueléticas:	Mialgia, raras veces mióslis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
Urología:	Creatinina elevada, insuficiencia renal

Reiniciar abacavir después de una RHS a abacavir resulta en un rápido regreso de los síntomas en horas. Esta recurrencia de la RHS es a menudo más severa que en la presentación inicial y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte. También han ocurrido reacciones con poca frecuencia después de reiniciar abacavir en pacientes que tuvieron sólo uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de suspender abacavir; y en muy raras ocasiones también se han observado en pacientes que han reiniciado terapia sin síntomas precedentes de una RHS (es decir, pacientes considerados previamente tolerantes a abacavir).

Para obtener detalles del control clínico en caso de una RHS sospechosa a abacavir ver Advertencias y precauciones.

Sobredosis

Síntomas y Signos

Actualmente existe experiencia limitada con la sobredosis de dolutegravir. La experiencia limitada con dosis únicas más altas (hasta de 250 mg en sujetos sanos), no reveló signos o síntomas específicos además de los enlistados como reacciones adversas.

No se han identificado signos o síntomas específicos después de la sobredosis aguda con abacavir o lamivudina, además de los enlistados como reacciones adversas.

Tratamiento

El manejo posterior debe ser según esté indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, donde exista.

Si ocurre una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de apoyo con monitoreo adecuado según sea necesario. Debido a que lamivudina es dializable, puede utilizarse hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no ha sido estudiado. Se desconoce si abacavir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. Debido a que dolutegravir se une en alto grado a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante diálisis.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinámica

Mecanismo de Acción

Dolutegravir inhibe a la integrasa del HIV uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de transferencia de la hebra de la integración del ácido desoxirribonucleico (DNA) retroviral, el cual es esencial para el ciclo de replicación del HIV. Los ensayos bioquímicos de transferencia de la hebra utilizando la integrasa purificada del HIV-1 y un sustrato preprocesado de DNA, mostraron valores de IC50 de 2.7 nM y 12.6 nM. In vitro, dolutegravir se disocia lentamente del sitio activo del tipo salvaje del complejo integrasa- DNA (1/2 71 horas).

Abacavir y lamivudina son NRTI, y son inhibidores potentes y selectivos del HIV-1 y el HIV-2. Tanto abacavir como lamivudina son metabolizados de forma secuencial mediante cinasas a los trifosfatos (TP) respectivos, los cuales son fracciones activas con vidas medias intracelulares más largas que apoyan la dosificación una vez al día (ver *Farmacocinética, Eliminación*). Lamivudina-TP y carbovir-TP (las formas activas trifosfato de abacavir), son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa (RT) del HIV. Sin embargo, su principal actividad antiviral se realiza mediante la incorporación de la forma monofosfato a la cadena de DNA viral, resultando en la finalización de la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las DNA polimerasas de la célula huésped.

Efectos Farmacodinámicos

En un estudio aleatorizado, de rangos de dosis, los sujetos infectados con HIV-1 tratados con monoterapia con dolutegravir (ING11521), demostraron una actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con disminuciones medias desde la basal hasta el día 11 en el RNA del HIV-1 de 1.5, 2.0, y 2.5 log₁₀ para dolutegravir 2 mg, 10 mg, y 50 mg una vez al día, respectivamente. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

Actividad Antiviral en Cultivos Celulares

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) infectadas con la cepa BaL del HIV-1 o con la cepa NL432 del HIV-1, proporcionaron DTG IC50 de 0.51 nM y 0.53 nM, respectivamente, y los ensayos de células MT-4 con la cepa IIB del HIV-1, resultaron en IC50 de 0.71 y 2.1 nM.

Cuando dolutegravir fue evaluado en ensayos de PBMC contra un panel consistente en 24 aislados clínicos de HIV-1 [grupo M (clade A, B, C, D, E, F y G) y grupo O] y 3 aislados clínicos de HIV-2, la media geométrica de la IC50 fue de 0.20 nM, y los valores de IC50 variaron de 0.02 a 2.14 nM para el HIV-1, mientras que la media geométrica de la IC50 fue de 0.18 nM, y los valores de IC50 variaron de 0.09 a 0.61 nM para los aislados del HIV-2.

Actividad Antiviral en Combinación con otros Agentes Antivirales

Ningún fármaco con actividad inherente contra HIV fue antagonista con dolutegravir (se realizaron valoraciones in vitro en formato de tablero de ajedrez en combinación con estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir y raltegravir). Además, los antivirales sin actividad inherente contra HIV (ribavirina) no tuvieron un efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares, no fue antagonizada cuando se combinó con los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, el inhibidor no nucleosídico de transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de proteasas (PI) amprenavir. No se apreció ningún efecto antagonista in vitro con lamivudina y otros antiretrovirales (fármacos analizados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

Efecto del Suero Humano y de las Proteínas del Suero

La IC90 ajustada para las proteínas (PA-IC90) en PBMC para dolutegravir, se calculó en 64 ng/mL. La concentración mínima de dolutegravir para una dosis única de 50 mg en sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de integrasas, fue de 1.20 µg/mL, 19 veces más alta que la PA-IC90 calculada. Los estudios de unión a proteínas plasmáticas *in vitro* indican que abacavir se une de forma baja a moderada (~49%) a las proteínas plasmáticas de humanos a concentraciones terapéuticas. Lamivudina muestra una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas, y muestra una unión baja a proteínas plasmáticas (menor de 36%).

Resistencia In Vitro (Dolutegravir)

Aislados de HIV-1 de tipo salvaje No se observaron virus altamente resistentes a dolutegravir durante el pasaje de 112 días de la cepa IIB, con un cambio máximo de 4.1 veces (FC) observado para los pasajes de poblaciones de virus resistentes con sustituciones en las posiciones conservadas IN S153Y y Y153F. El pasaje de la cepa HIV-1 de tipo salvaje NL432 en presencia de dolutegravir, seleccionó para sustituciones E92Q (virus con pasaje de la población FC=3.1) y G193E (virus con pasaje de la población FC=3.2) el Día 56. El pasaje adicional de los subtipos salvajes de virus B, C, y A/G en presencia de dolutegravir, seleccionó para R263K, G118R, y Y153T.

Resistencia In Vivo (Dolutegravir): Pacientes sin Tratamiento Previo con Inhibidores de Integrasas

No se aislaron mutaciones resistentes a INI o resistencia emergente con el tratamiento a la terapia de base con NRTI con dolutegravir 50 mg una vez al día en los estudios en pacientes sin tratamiento previo (estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO y ARIA). En el estudio SAILING en pacientes con tratamiento previo (y sin tratamiento previo con integrasas) (n=354 en el grupo de dolutegravir), se observaron sustituciones de integrasas emergentes con el tratamiento en la Semana 48 en 4 de 17 sujetos con falla virológica en el grupo de dolutegravir. De estos cuatro, 2 sujetos tenían una sustitución única de integrasas en R263K, con un FC de 1.93, 1 sujeto tenía una sustitución polimórfica de integrasas V151V/I, con un FC de 0.92, y 1 sujeto tenía mutaciones preexistentes de integrasas, y se asume que había recibido tratamiento previo con integrasas o que se había infectado con un virus resistente a integrasas en el momento de la transmisión (ver *Estudios clínicos*).

Resistencia In Vitro e In Vivo (Abacavir y Lamivudina)

Se han seleccionado aislados de HIV-1 resistentes a abacavir *in vitro* e *in vivo*, y se asocian con cambios genotípicos específicos en la región RT del codón (codones M184V, K65R, L74V y Y115F). Durante la selección *in vitro* de abacavir, la mutación M184V ocurrió primero y resultó en un aumento de cerca del doble de la IC50, por debajo del corte clínico de abacavir de 4.5 FC. El pasaje continuo a mayores concentraciones del fármaco, resultó en la selección de mutantes dobles de RT 65R/184V y 74V/184V o mutantes triples de RT 74V/115V/184V. Dos mutaciones confirieron una susceptibilidad a abacavir de 7 a 8 FC, y se requirieron combinaciones de tres mutaciones para conferir una susceptibilidad de más de 8 FC.

La resistencia del HIV-1 a lamivudina involucra el desarrollo de un cambio de aminoácidos M184I o M184V cercano al sitio activo del RT viral. Esta variante surge tanto *in vitro* como en pacientes infectados con HIV-1 tratados con terapia antiretroviral que contiene lamivudina. Las mutantes M184V muestran una susceptibilidad a lamivudina mucho menor, así como una menor capacidad replicativa *in vitro*. M184V se asocia con un aumento de bajo nivel en la resistencia a abacavir, pero no confiere resistencia clínica a abacavir.

Los aislados resistentes a abacavir también pueden mostrar menor sensibilidad a lamivudina. La combinación de abacavir/lamivudina ha demostrado una menor susceptibilidad a virus con sustituciones K65R con o sin la sustitución M184V/I, y a virus con L74V más la sustitución M184V/I.

Efectos Sobre el Electrocardiograma

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, entrecruzado, 42 sujetos sanos recibieron administraciones de dosis orales únicas de placebo, suspensión de dolutegravir de 250 mg (exposiciones aproximadamente 3 veces más altas con la dosis de 50 mg una vez al día en estado de equilibrio), y moxifloxacino (400 mg, control activo) en una secuencia aleatoria. Dolutegravir no aumentó el intervalo QTc 24 horas post dosis. Después del ajuste para la basal y para placebo, la media máxima del cambio del QTc en base al método de corrección de Fridericia (QTcF) fue de 1.99 mseg (CI unilateral superior del 95% : 4.53 mseg).

No se realizaron estudios similares con abacavir ni lamivudina.

Efectos SOBRE LA Función Renal

Se evaluó el efecto de dolutegravir sobre la depuración de creatinina en suero (CrCl), la tasa de filtración glomerular (GFR) utilizando iohexol como sustrato, y el flujo plasmático renal efectivo (ERPF) utilizando para-aminohiipurato (PAH) como sustrato, según el estudio abierto, aleatorizado, de 3 grupos, paralelo, controlado con placebo, en 37 sujetos sanos, quienes recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (n=12), 50 mg dos veces al día (n=13) o placebo una vez al día (n=12) durante 14 días. Se observó una disminución modesta de la CrCl con dolutegravir en la primera semana de tratamiento, consistente con lo observado en los estudios clínicos. Dolutegravir con ambas dosis, no tuvo un efecto significativo sobre la GFR ni el ERPF. Estos datos apoyan los estudios *in vitro* que sugieren que los pequeños aumentos de creatinina observados en los estudios clínicos se deben a la inhibición no patológica del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) en los túbulos renales proximales, que median la secreción tubular de creatinina.

Farmacocinética

El comprimido de **TRUIMEQ** ha demostrado ser bioequivalente a comprimidos de **TIVICAY** con **KIVEXA** administrados por separado. Esto se demostró en un estudio de bioequivalencia con dosis únicas, de dos días entrecruzadas, de **TRUIMEQ** (en ayuno) versus 1 comprimido x 50 mg de dolutegravir, más 1 comprimido x 600 mg de abacavir/comprimido de 300 mg de lamivudina (en ayuno) en sujetos sanos (n=62). En una cohorte por separado, no se observó un efecto clínico significativo de una comida alta en grasa sobre la exposición a dolutegravir, abacavir o lamivudina. Estos resultados indican que **TRUIMEQ** puede tomarse con o sin alimentos.

Las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir, lamivudina y abacavir se describen abajo.

Absorción

Dolutegravir, abacavir y lamivudina se absorben rápidamente después de la administración oral. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir. La biodisponibilidad absoluta de abacavir oral y lamivudina en adultos es de 83% y 80 a 85% respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas (t_{max}) es de aproximadamente 2 a 3 horas (post dosis para la fórmula en comprimido) para dolutegravir, 1.5 horas para abacavir y 1.0 horas para lamivudina.

Después de dosis orales múltiples de dolutegravir 50 mg una vez al día, los cálculos de la media geométrica de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio son de 53.6 microgramos.h/mL para el AUC₂₄, 3.67 microgramos/mL para la C_{max}, y de 1.11 microgramos/mL para la C₂₄. Después de una dosis oral única de 600 mg de abacavir, la media de C_{max} es de 4.26 microgramos/mL y la media del AUC_∞ es de 11.95 microgramos.h/mL. Después de la administración de dosis orales múltiples de lamivudina 300 mg una vez al día durante siete días, la media en estado de equilibrio de la C_{max} es de 2.04 microgramos/mL, y la media del AUC₂₄ es de 8.87 microgramos.h/mL.

Distribución

El volumen de distribución aparente de dolutegravir (después de la administración oral de la fórmula en suspensión, Vd/F) se calculó en 12.5 L. Los estudios intravenosos con abacavir y lamivudina mostraron que la media del volumen de distribución aparente es de 0.8 y 1.3 l/kg, respectivamente.

Dolutegravir se une en un alto grado a las proteínas plasmáticas de humanos (aproximadamente 99.3%) en base a los datos *in vitro*. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas fue independiente de la concentración. Las relaciones de la concentración de radioactividad relacionada con el fármaco en sangre total y en plasma, promediaron 0.441 a 0.535, indicando una asociación mínima de la radioactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción libre de dolutegravir en plasma se calcula en aproximadamente 0.2 a 1.1% en sujetos sanos, aproximadamente 0.4 a 0.5% en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 0.8 a 1.0% en sujetos con insuficiencia renal severa, y 0.5% en pacientes infectados con HIV-1. Los estudios de unión a proteínas plasmáticas

in vitro indican que abacavir se une solamente de forma baja a moderada (aproximadamente 49%) a las proteínas plasmáticas de humanos a las concentraciones terapéuticas. Lamivudina muestra una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica, y muestra una unión baja de proteínas plasmáticas (menor de 36%).

Dolutegravir, abacavir y lamivudina están presentes en el líquido cefalorraquídeo (CSF). En 12 sujetos sin tratamiento previo que recibieron un régimen de dolutegravir más abacavir/lamivudina durante 16 semanas, la concentración de dolutegravir en CSF promedió 15.4 ng/mL en la Semana 2 y 12.6 ng/mL en la Semana 16, variando de 3.7 a 23.2 ng/mL (comparable a la concentración plasmática no unida). La relación de la concentración en CSF: plasma de DTG, varió de 0.11 a 2.04%. Las concentraciones de dolutegravir en CSF superaron la IC50, apoyando la mediana de reducción desde la basal en el RNA de HIV-1 en el CSF de 2.2 log después de 2 semanas, y de 3.4 log después de 16 semanas de tratamiento (ver *Farmacodinámica*). Los estudios con abacavir demuestran una relación del AUC en CSF a plasma de entre 30 a 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces mayores que la IC50 de abacavir de 0.08 microgramos/mL o 0.26 micromolar cuando abacavir se administra con dosis de 600 mg dos veces al día. La media de la relación de las concentraciones de lamivudina en CSF/suero de 2 a 4 h después de la administración oral, fue de aproximadamente 12%. Se desconoce el grado real de penetración al CNS de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Dolutegravir está presente en el tracto genital de hombres y mujeres. El AUC en líquido cervicovaginal, tejido cervical, y tejido vaginal, fue de 6 a 10% del correspondiente observado en plasma en estado de equilibrio. El AUC fue de 7% en semen y de 17% en tejido rectal, del correspondiente observado en plasma en estado de equilibrio.

Metabolismo

Dolutegravir se metaboliza principalmente mediante UGT1A1 con un componente menor del CYP3A (9.7% de la dosis total administrada en un estudio de balance de masas en humanos). Dolutegravir es el principal compuesto circulante en el plasma; la eliminación renal del fármaco sin cambios es baja (<1% de la dosis). Cincuenta y tres por ciento de la dosis oral total se excreta sin cambios en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe al fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado glucoronado, que puede ser degradado posteriormente para formar el compuesto principal en la luz del intestino. Treinta y uno por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de dolutegravir (18.9% de la dosis total), el metabolito de N-dealquilación (3.6% de la dosis total), y el metabolito formado por oxidación en el carbono bencílico (3.0% de la dosis total).

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado, y menos del 2% de la dosis administrada se excreta por vía renal como compuesto sin cambios. Las principales vías de metabolismo en hombres son mediante el alcohol deshidrogenasa y mediante glucuronidación, para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónico, que representan cerca del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos se excretan en la orina.

El metabolismo de lamivudina es una vía menor de eliminación. Lamivudina se elimina principalmente sin cambios mediante excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido al bajo grado de metabolismo hepático (menor de 10%).

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~14 horas, y una eliminación aparente (CL/F) de 0.56 L/hr.

La media de la vida media de abacavir es de aproximadamente 1.5 horas. La media geométrica de la vida media terminal de carbovir-TP intracelular en estado de equilibrio es de 20.6 horas. Después de dosis orales múltiples de abacavir 300 mg dos veces al día, no se observa una acumulación significativa de abacavir. La eliminación de abacavir se realiza mediante metabolismo hepático, con excreción subsecuente de los metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y abacavir sin cambios representan aproximadamente 83% de la dosis administrada de abacavir en la orina. El resto se elimina en las heces.

La vida media observada de la eliminación de lamivudina es de 18 a 19 horas. En pacientes que reciben lamivudina 300 mg una vez al día, la vida media terminal intracelular de lamivudina-TP aumentó a 16 - 19 horas. La media de eliminación sistémica de lamivudina es de aproximadamente 0.32 l/h/kg, principalmente mediante eliminación renal (mayor de 70%) mediante el sistema de transporte de cationes orgánicos.

Poblaciones Especiales de Pacientes

Niños

En un estudio pediátrico que incluyó 23 adolescentes infectados con HIV-1 con tratamiento antirretroviral previo, de 12 a 18 años de edad, se evaluó la farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes y mostró que la dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día, resultó en una exposición de dolutegravir en sujetos pediátricos comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (Tabla 6).

Tabla 6 Parámetros farmacocinéticos pediátricos (n=10)

Edad/peso	Dosis de dolutegravir	Media geométrica calculada de los parámetros farmacocinéticos de dolutegravir (CV%)		
		AUC ₍₀₋₂₄₎ µg.hr/mL	C _{max} µg/mL	C ₂₄ µg/mL
12 a <18 años ≥ 40 kg ^a	50 mg una vez al día ^a	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

^a Un sujeto que pesaba 37 kg recibió 35 mg una vez al día.

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

Ancianos

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando los datos en adultos infectados con HIV-1, mostró que no se observó un efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.

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

Insuficiencia Hepática

Se han obtenido los datos farmacocinéticos de dolutegravir, abacavir y lamivudina solos. En base a los datos obtenidos para abacavir, no se recomienda el uso de **TRIUIMEQ** en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 a 6). Los resultados mostraron que se observó un aumento medio de 1.89 veces en el AUC de abacavir y de 1.58 veces en la vida media de abacavir. Las AUC de los metabolitos no se vieron modificadas por la enfermedad hepática. Sin embargo, los índices de formación y eliminación de estos disminuyeron. Puede ser necesario disminuir la dosis de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve. Por lo tanto, puede utilizarse la preparación por separado de **ZIAGEN** para tratar a estos pacientes. No se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Se espera que las concentraciones plasmáticas de abacavir sean variables y aumenten sustancialmente en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **TRIUIMEQ** en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Los datos obtenidos con lamivudina en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa, y con dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática moderada, muestran que la farmacocinética no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. En un estudio que comparó a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh categoría B) con 8 controles

adultos sanos idénticos, la exposición a una dosis única de 50 mg de dolutegravir fue similar entre ambos grupos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Insuficiencia Renal

Se han obtenido datos farmacocinéticos de dolutegravir, abacavir y lamivudina solos. **TRIUIMEQ** no debe utilizarse en pacientes con una depuración de creatinina menor de 30 mL/min, porque a pesar de que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir ni de abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere disminuir la dosis del componente lamivudina. Por lo tanto, debe utilizarse la preparación por separado de **EPIVIR** para tratar a estos pacientes.

Los estudios con lamivudina muestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) aumentan en pacientes con insuficiencia renal debido a una disminución de la eliminación.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado, y aproximadamente 2% de abacavir se excreta sin cambios en la orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en estadio final es similar a la de los pacientes con función renal normal.

La eliminación renal del fármaco sin cambios es una vía menor de eliminación de dolutegravir. Se realizó un estudio de la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal severa (ClCr <30 mL/min). No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal severa (ClCr <30 mL/min) y sujetos sanos idénticos. Existe información limitada sobre dolutegravir en pacientes con diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

Polimorfismos de las Enzimas Metabolizadoras de Fármacos

No existe evidencia que indique que los polimorfismos comunes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, alteren la farmacocinética de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. En un meta análisis que utilizó muestras farmacogenómicas recolectadas en los estudios clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) que implican un mal metabolismo de dolutegravir, presentaron una eliminación 32% menor de dolutegravir y un AUC 46% mayor en comparación con sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal mediante UGT1A1 (n=41). Los polimorfismos de CYP3A4, CYP3A5, y NR112 no se asociaron con diferencias en la farmacocinética de dolutegravir.

Género

La exposición a dolutegravir en sujetos sanos parece ser ligeramente más alta (~20%) en mujeres que en hombres, en base a los datos obtenidos en un estudio en sujetos sanos (hombres n=17, mujeres n=24). Los análisis PK poblacionales que utilizaron datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos de Fase II y Fase III, no mostraron un efecto clínicamente relevante del género sobre la exposición a dolutegravir.

No existe evidencia que indique que se requiere un ajuste de la dosis de dolutegravir, abacavir o lamivudina en base a los efectos del género sobre los parámetros PK.

Raza

Los análisis PK poblacionales que utilizaron los datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos de Fase II y Fase III, no mostraron un efecto clínicamente relevante de la raza sobre la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir después de la administración oral de dosis únicas en sujetos japoneses, parece ser similar a los parámetros observados en sujetos Occidentales (Estados Unidos).

No existe evidencia que indique que se requiere un ajuste de la dosis de dolutegravir, abacavir o lamivudina en base a los efectos de la raza sobre los parámetros PK.

Coinfección con Hepatitis B o C

Los análisis PK poblacionales indicaron que la coinfección por el virus de la hepatitis C no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Existen datos farmacocinéticos limitados en sujetos con coinfección por hepatitis B (ver *Advertencias y Precauciones* para el uso de **TRIUIMEQ** en pacientes coinfectados con hepatitis B).

Estudios Clínicos

Sujetos sin Tratamiento Previo con Antirretrovirales

La eficacia de **TRIUIMEQ** en sujetos infectados con HIV, sin tratamiento previo con antirretrovirales, se basa en los análisis de los datos de tres estudios; SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) y FLAMINGO (ING114915).

En SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados, y recibieron al menos una dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día con dosis fijas de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) o dosis fijas de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En la basal, la mediana de edad de los pacientes era de 35 años, 16% eran mujeres, 32% no eran blancos, 7% tenían coinfección por hepatitis C y 4% eran Clase CDC C; estas características eran similares entre grupos de tratamiento. Los resultados virológicos (incluyendo los resultados por variable basal clave) se describen abajo.

Tabla 7 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en SINGLE a las 48 Semanas (algoritmo "snapshot")

	48 semanas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC Una vez al día N=414	EFV/TDF/FTC Una vez al día N=419
RNA de HIV-1 <50 copias/mL	88%	81%
Diferencia entre tratamientos*	7.4% (CI del 95%: 2.5%, 12.3%)	
Respuesta no virológica†	5%	6%
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48	7%	13%
Razones		
Se retiró del estudio/suspendió el fármaco por evento adverso o muerte ‡	2%	10%
Se retiró del estudio/suspendió el fármaco por otras razones§	5%	3%
Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio	0	<1%
RNA de HIV-1 <50 copias/mL según covariables basales		
base a la carga viral basal en plasma (copias/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ en la basal (cels/ mm3)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 a <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)

Género		
Hombres	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Mujeres	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Raza		
Blancos	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Ascendencia afroamericana/africana/otra	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Edad (años)		
50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
* Ajustado para los factores de estratificación basales.		
† Incluye sujetos que suspendieron antes de la Semana 48 por falta o pérdida de eficacia, y sujetos con ≥50 copias en la ventana de la semana 48.		
‡ Incluye sujetos que se retiraron por eventos adversos en cualquier punto de tiempo desde el Día 1 hasta la ventana de análisis de la Semana 48 si esto resultó en "sin datos virológicos" durante el tratamiento en la ventana de análisis.		
§ Incluye razones como retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento, cambio, desviación del protocolo.		
Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg en forma de la combinación de dosis fijas Kivexa/Epzicom (FDC)		
EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg en forma de Atripla FDC.		
N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento		

En el análisis principal de 48 semanas en el estudio SINGLE, la proporción de pacientes con supresión virológica (RNA del HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo de dolutegravir + ABC/3TC (88%), fue superior a la del grupo de EFV/TDF/FTC (81%), p=0.003, se observó una diferencia similar entre tratamientos en los sujetos en base al nivel basal del RNA del HIV (< o > 100000 copias/mL). La mediana de tiempo hasta la supresión viral fue de 28 días en el grupo que recibió dolutegravir + ABC/3TC y de 84 días en el grupo de EFV/TDF/FTC (p<0.0001). El cambio medio ajustado en el conteo de células T CD4+ desde la basal fue de 267 cels/mm³ en el grupo que recibió dolutegravir + ABC/3TC y de 208 cels/mm³ en el grupo de EFV/TDF/FTC en SINGLE a las 48 semanas [diferencia ajustada entre grupos (con un CI del 95%), 58.9 cels (33.4 cels a 84.4 cels), p<0.001]. Los análisis tanto del tiempo hasta la supresión viral como del cambio desde la basal, fueron pre especificados y ajustados para multiplicidad.

A las 96 semanas, 80% de los participantes del estudio con el régimen de DTG + ABC/3TC, presentaban supresión virológica (<50 copias/mL) vs. 72% de los participantes en (EFV/TDF/FTC) [diferencia en CI del 95%; 8.0% (+2.3% a +13.8%); la diferencia en el criterio de valoración continuó siendo estadísticamente significativa, [p=0.006]. Las respuestas estadísticamente más altas en el grupo de DTG+ABC/3TC se debieron a retiros por AE, independientemente del estrato de la carga viral. A las 144 semanas en la fase abierta, se mantuvo la supresión virológica, el grupo de dolutegravir + ABC/3TC (71%) fue superior al grupo de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia entre los tratamientos fue 8.3 (2.0, 14.6).

En SPRING-2, 822 adultos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos administrados como un tratamiento dual con dosis fijas de NRTI (ABC/3TC o TDF/FTC). De estos sujetos, 169/411 en el grupo que recibió dolutegravir y 164/411 en el grupo que recibió raltegravir, estaban recibiendo régimen de base con ABC/3TC. En la basal, la mediana de la edad de los pacientes era de 36 años, 14% eran mujeres, 15% no eran blancos, 12% tenían coinfección con hepatitis B y/o C, y 2% eran CDC Clase C; estas características fueron similares entre grupos de tratamiento. La supresión virológica general (RNA del HIV-1 <50 copias/mL) observada con el régimen de base en el grupo de dolutegravir (88%), no fue inferior a la del grupo de raltegravir (85%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada en la proporción y el CI del 95% fueron de 2.5 (-2.2, 7.1). A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo de dolutegravir (81%) aún fue no inferior a la del grupo de raltegravir (76%). La diferencia ajustada en la proporción y el CI del 95% fue de 4.5 (-1.1, 10.0). Los índices de respuesta a las 48 semanas (y 96 semanas) fueron de 86% (y 74%) para dolutegravir + ABC/3TC y de 87% (y 76%) para raltegravir + ABC/3TC, respectivamente.

En los estudios SINGLE y SPRING-2 de supresión virológica (RNA del HIV-1 <50 copias/mL), las diferencias entre tratamientos fueron comparables entre características basales (género, raza y edad).

Durante las 96 semanas en SINGLE y SPRING-2, no se aislaron mutaciones de resistencia a INI ni de resistencia emergente con el tratamiento en los grupos que contenían dolutegravir. En SPRING-2, cuatro sujetos del grupo de raltegravir, fallaron con mutaciones grandes de NRTI, y un sujeto desarrolló resistencia a raltegravir; en SINGLE, seis sujetos del grupo de EFV/TDF/FTC fallaron, con mutaciones asociadas con resistencia a NNRTI, y uno desarrolló una mutación mayor de NRTI.

En FLAMINGO, un estudio abierto y controlado con activo, 485 adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales infectados con HIV-1, fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día o darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una vez al día, ambos administrados como un tratamiento dual con dosis fijas de NRTI (ABC/3TC o TDF/FTC). De estos sujetos, 33% en ambos grupos estaban recibiendo un régimen de base con ABC/3TC. En la basal, la mediana de edad de los pacientes era de 34 años, 15% eran mujeres, 28% no eran blancos, 10% tenían coinfección con hepatitis B y/o C, y 3% eran CDC Clase C; estas características fueron similares entre grupos de tratamiento. En general, la supresión virológica (RNA del HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo de dolutegravir (90%) fue superior a la del grupo de DRV/r (83%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada en la proporción del CI del 95% fue de 7.1 (+0.9 +13.2) [p=0.025]. A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo de dolutegravir (80%) fue superior a la del grupo de DRV/r (68%). La mediana de tiempo hasta la supresión virológica fue de 28 días en el grupo de tratamiento con DTG y de 85 días en el grupo de DRV/r (p<0.001). Los índices de respuesta a las 48 semanas fueron de 90% para dolutegravir + ABC/3TC y de 85% para DRV/r/ABC/3TC y a las 96 semanas fueron 82% para dolutegravir + ABC/3TC y 75% para DRV/r/ABC/3TC. Ningún sujeto en el estudio presentó mutaciones de resistencia primaria emergentes con el tratamiento.

Se demostró una respuesta virológica sostenida en el estudio SPRING-1 (ING112276), en el cual 88% de los pacientes que recibieron dolutegravir 50 mg (n=51) una vez al día presentaron RNA del HIV-1 <50 copias/mL, en comparación con 72% de los pacientes en el grupo de efavirenz (n=50) a las 96 semanas. No se aislaron mutaciones de resistencia a INI ni de resistencia emergente con el tratamiento con dolutegravir 50 mg una vez al día durante las 96 semanas.

Sujetos Femeninos sin Tratamiento Previo con Antirretrovirales

En ARIA (ING117172), un estudio aleatorio, abierto, controlado con activo, multicéntrico, grupo paralelo, de no inferioridad; 499 mujeres adultas sin tratamiento previo con antirretrovirales infectadas con HIV-1 fueron asignadas al azar 1: 1 para recibir cualquiera de las dos; DTG / ABC / 3TC FDC 50 mg / 600 mg / 300 mg; O atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg más fumarato de disoproxilo de tenofovir/ emtricitabina 300 mg / 200 mg (ATV + RTV + TDF / FTC FDC), todos ellos administrados una vez al día. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de tratamiento, al inicio la edad mediana del paciente fue de 37 años, el 45% de blancos y el 42% de afroamericanos y africanos, el 93% resultó negativo para la hepatitis C (HCV) y el 84% de los sujetos eran CDC clase A.

A las 48 semanas la supresión virológica general (ARN del HIV-1 <50 copias / mL) en el grupo DTG / ABC / 3TC FDC (82%) demostró que era estadísticamente superior al grupo ATV + RTV + TDF / FTC FDC (71%). La diferencia ajustada en la proporción y IC del 95% fue de entre 10,5 (3,1% a 17,8%) [p = 0.005].

Sujetos con Tratamiento Previo con Antirretrovirales

La eficacia de **TRIUMEQ** también está apoyada por los datos de un estudio aleatorizado, internacional, doble ciego, controlado con activo, SAILING (ING111762).

En el estudio SAILING, 719 adultos infectados con HIV-1, con tratamiento previo con ART, sin tratamiento previo con inhibidores de integrasas fueron aleatorizados y recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con el régimen de base (BR) seleccionado por el investigador, consistente en 2 agentes (incluyendo al menos un agente totalmente activo). En la basal, la mediana de edad de los pacientes fue de 43 años, 32% eran mujeres, 50% no eran blancos, 16% tenían coinfección por hepatitis B y/o C, y 46% eran CDC Clase C. Todos los sujetos tenían al menos dos clases de resistencia a ART, y 49% de los sujetos tenían al menos 3 clases de resistencia a ART en la basal. La supresión virológica (RNA del HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo de dolutegravir (71%), fue estadísticamente superior a la del grupo de raltegravir (64%) en la Semana 48 (p=0.030). Las diferencias entre tratamientos en cuanto a la supresión virológica (RNA del HIV-1 <50 copias/mL) fueron comparables entre las características basales de género, raza y subtipo de HIV.

En STRIVING (201147) un estudio de 48 semanas de duración, aleatorizado, abierto, controlado con activo, multicéntrico, de no inferioridad; se asignaron al azar a 555 sujetos (1:1) infectados con HIV-1, virológicamente suprimidos (RNA del HIV-1 <50 c / mL) para continuar con su régimen actual de ART (2 NRTIs más un PI, NNRTI o INI) o cambiar a ABC / DTG / 3TC FDC una vez al día (cambio temprano /Early Switch)

La mayoría de los sujetos en la intención de tratar a la población expuesta (ITT-E) eran blancos (65%) y hombres (86%); la mediana de edad fue de 45 (rango 22-80) años. En la línea de base, el 31% de los sujetos tenían recuentos de CD4 + de <500 células / mm³. En general, la mayoría de los sujetos presentaron resultados negativos en la detección de la infección por HBV y HCV (93%), estaban CDC clase A (73%) e identificaron la actividad homosexual como factor de riesgo del HIV (72%)

La supresión virológica (RNA del HIV-1 <50 copias/mL) en el grupo ABC / DTG / 3TC FDC (85%) fue estadísticamente no inferior a los actuales grupos ART (88%) a las 24 semanas. La diferencia ajustada en la proporción del CI del 95% [ABC / DTG / 3TC contra ART actual] fue del 3.4%; CI del 95%: [-9.1, 2.4]. Después de 24 semanas todos los sujetos restantes cambiaron a ABC / DTG / 3TC FDC (cambio tardío/Late Switch). Se mantuvieron niveles similares de supresión virológica tanto en los grupos de cambio temprano como tardío a las 48 semanas.

En CAL30001 y ESS30008, ABC/3TC + ABC + 3TC se utilizaron de forma efectiva como tratamiento combinado para mantener la supresión viral en sujetos con tratamiento previo, con índices bajos de mutaciones de resistencia viral emergentes con el tratamiento.

Registro de Antirretrovirales en el Embarazo

El APR ha recibido reportes de más de 600 exposiciones a dolutegravir durante el embarazo que dieron como resultado nacimientos vivos, a partir de julio de 2019. Estas consisten en más de 370 exposiciones durante el primer trimestre, más de 230 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 12 y 9 defectos de nacimiento, respectivamente. La prevalencia (CI del 95%) de defectos entre los nacimientos vivos expuestos a dolutegravir en el primer trimestre fue del 3.2% (1.7%, 5.5%) y en el segundo/tercer trimestre, 3.8% (1.7%, 7.0%).

El APR ha recibido reportes de más de 2,500 exposiciones a abacavir durante el embarazo que dieron como resultados nacimientos vivos, a partir de julio de 2019. Estas consisten en más de 1,200 exposiciones durante el primer trimestre, más de 1,300 exposiciones durante el segundo / tercer trimestre e incluyeron 39 y 39 defectos de nacimiento, respectivamente. La prevalencia (CI del 95%) de defectos entre los nacimientos vivos expuestos a abacavir en el primer trimestre fue del 3,1% (2,2, 4,2%) y en el segundo / tercer trimestre, del 3,0% (2,1, 4,0%).

El APR ha recibido reportes de más de 12,500 exposiciones a lamivudina durante el embarazo que dieron como resultados nacimientos vivos, a partir de julio de 2019. Estas consisten en más de 5,200 exposiciones durante el primer trimestre, más de 7,400 exposiciones durante el segundo / tercer trimestre e incluyeron 161 y 216 defectos de nacimiento, respectivamente. La prevalencia (CI del 95%) de defectos entre los nacimientos vivos expuestos a lamivudina en el primer trimestre fue del 3,1% (2,6, 3,6%) y en el segundo / tercer trimestre, del 2,9% (2,5, 3,3%).

Los datos disponibles del APR no muestran un aumento significativo en el riesgo de defectos mayores de nacimiento para dolutegravir o lamivudina en comparación con las tasas de referencia en los dos sistemas de vigilancia basados en población (Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta con defectos de 2.72 por 100 nacimientos vivos y el Registro de Defectos de Nacimiento de Texas con 4.17 por 100 nacimientos vivos).

Niños

En el estudio abierto de Fase I/II de 48 semanas, multicéntrico (P1093/ING112578), se evaluaron los parámetros farmacocinéticos, seguridad, tolerabilidad y eficacia de dolutegravir en regímenes combinados en lactantes, niños y adolescentes infectados con HIV-1.

A las 24 semanas, 16 de 23 (69%) adolescentes (12 a menos de 18 años de edad) tratados con dolutegravir una vez al día (35 mg n=4, 50 mg n=19) más OBR, lograron una carga viral menor de 50 copias/mL.

Información Preclínica

Con la excepción de una prueba negativa de micronúcleos de ratas *in vivo* para la combinación de abacavir y lamivudina, no existen datos disponibles sobre los efectos de la combinación de dolutegravir, abacavir y lamivudina en animales.

Carcinogénesis/Mutagénesis

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico utilizando pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, y en un ensayo de micronúcleos de roedores *in vivo*. Dolutegravir no fue carcinogénico en los estudios a largo plazo en ratones y ratas.

Ni abacavir ni lamivudina fueron mutagénicos en las pruebas bacterianas, pero al igual que varios análogos de nucleósidos, muestran actividad tanto en las pruebas de mamíferos *in vitro* como en el ensayo de linfoma en ratón. Esto es consistente con la actividad conocida de otros análogos de nucleósidos. Los resultados de una prueba de micronúcleos de ratas *in vivo* con abacavir y lamivudina combinados, fueron negativos.

Los estudios de carcinogenicidad con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas, mostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos ocurrieron en la glándula preputial de machos y en la glándula clitoridea de hembras de ambas especies, y en el hígado, vejiga urinaria, nódulos linfáticos, y tejido subcutáneo de ratas hembra.

La mayoría de estos tumores ocurrieron con la dosis más alta de abacavir de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. Estos niveles de dosis fueron equivalentes a 21 - 28 veces la exposición sistémica esperada en humanos cuando abacavir se administró en combinación dolutegravir y lamivudina. La excepción fueron los tumores de la glándula preputial en ratones, que ocurrieron con una dosis de 110 mg/kg. La exposición con esta dosis es de aproximadamente 5 veces la exposición sistémica en humanos. No existe una contraparte estructural de esta glándula en humanos. Al tiempo que se desconoce el potencial carcinogénico en humanos, estos datos sugieren que el riesgo carcinogénico en humanos es sobrepasado por el potencial beneficio clínico.

Lamivudina no ha demostrado actividad genotóxica en los estudios *in vivo*. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas no mostraron potencial carcinogénico con exposiciones de aproximadamente 12 a 72 veces mayores que los niveles plasmáticos clínicos.

Toxicología Reproductiva

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas han demostrado que dolutegravir, abacavir y lamivudina no tienen un efecto sobre la fertilidad de machos ni hembras.

Dolutegravir no afectó la fertilidad de machos ni hembras en ratas con dosis hasta de 1000 mg/kg/día, la dosis más alta evaluada (44 veces la exposición clínica en humanos con 50 mg cuando dolutegravir se administra en combinación con abacavir y lamivudina en base al AUC).

Embarazo

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, dolutegravir, abacavir y lamivudina demostraron cruzar la placenta.

La administración oral de dolutegravir en ratas preñadas con dosis hasta de 1000 mg/kg día desde los días 6 a 17 de gestación, no desencadenó toxicidad materna, toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad (50 veces la exposición clínica en humanos con 50 mg cuando dolutegravir se administra en combinación con abacavir y lamivudina, en base al AUC).

La administración oral de dolutegravir en conejos preñados con dosis hasta de 1000 mg/kg diarios de los días 6 a 18 de gestación, no desencadenó toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad (0.74 veces la exposición clínica en humanos con 50 mg cuando dolutegravir se administra combinado con abacavir y lamivudina, en base al AUC). En conejos, se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos, escasa(s)/nula(s) heces/orina, supresión de la ganancia de peso corporal) con 1000 mg/kg (0.74 veces la exposición clínica en humanos con 50 mg cuando dolutegravir se administra combinado con abacavir y lamivudina, en base al AUC).

Abacavir demostró toxicidad para con el embrión en desarrollo y el feto solo en ratas con dosis tóxicas para la madre de 500 mg/kg/día y mayores. Esta dosis es de aproximadamente 28 veces la exposición terapéutica en humanos en base al AUC, para una dosis de 600 mg combinada con dolutegravir y lamivudina. Los hallazgos incluyeron edema fetal, variaciones y malformaciones, resorpciones, disminución del peso corporal del feto y aumento de los mortinatos. La dosis en la que no se observaron efectos sobre el desarrollo pre o post natal fue de 160 mg/kg/día. Esta dosis es equivalente a una exposición de aproximadamente 9 veces la de los humanos. No se observaron hallazgos similares en conejos.

Lamivudina no fue teratogénica en los estudios en animales, pero se observaron indicaciones de un aumento de las muertes embrionarias tempranas en conejos con niveles de exposición comparables a los logrados en humanos. Sin embargo, no se observó evidencia de pérdida embrionaria en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 32 veces la exposición clínica (en base a la C_{max}).

Toxicología y/o Farmacología EN Animales

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad con dosis orales repetidas en ratas (hasta de 26 semanas) y en monos (hasta de 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos con dosis que producen exposiciones sistémicas de aproximadamente 38 y 1.5 veces la exposición clínica en humanos con 50 mg cuando dolutegravir se administra combinado con abacavir y lamivudina, en base al AUC, respectivamente. Debido a que la intolerancia gastrointestinal (GI) se considera secundaria a la administración local del fármaco, las métricas en mg/kg o mg/m² son determinantes adecuados de la seguridad de esta toxicidad. La intolerancia GI en monos ocurrió con 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a un humano de 50 kg), y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica diaria total de 50 mg.

Se observó degeneración miocárdica leve en el corazón de ratones y ratas después de la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas fueron equivalentes a 7 - 21 veces la exposición en humanos con 600 mg cuando abacavir se administra combinado con dolutegravir y lamivudina. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Información Farmacéutica

Lista de Excipientes

Centro del comprimido:

Manitol
Celulosa microcristalina
Povidona K29/32
Almidón glicolato de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Opadry II Morado 85F90057 que contiene:
Alcohol polivinílico – parcialmente hidrolizado
Óxido de titanio
Macrogol/PEG
Talco
Óxido de hierro negro
Óxido de hierro rojo

Vida de Anaquel

La Fecha De Caducidad Se Indica En El Empaque

Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento se detallan en el envase.

Almacene en el empaque original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco bien cerrado. No retire el desecante.

Naturaleza y Contenidos del Envase

Los comprimidos de **TRIUMEQ** están disponibles en frascos de polietileno blanco de alta densidad (HDPE) que contienen un desecante.

Incompatibilidades

No se han identificado incompatibilidades.

Instrucciones para el Uso y Manejo

No existen requisitos especiales para el uso/manejo de este producto.

No están disponibles todas las presentaciones en todos los países.

Número de Versión: GDS13 / IPI13 Fecha de Emisión: 06 de agosto de 2019

Las marcas registradas son propiedad o están bajo licencia del grupo de compañías de ViiV Healthcare.

Componentes Mandatorios de Empaque Global

IMPORTANTE - TARJETA DE ALERTA
TRIUMEQ (dolutegravir/abacavir/lamivudine) tabletas
Lleve siempre consigo esta tarjeta

Debido a que **TRIUMEQ** contiene abacavir, algunos pacientes recibiendo **TRIUMEQ** pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica grave) que **puede ser potencialmente mortal** si continua con el tratamiento con **TRIUMEQ**. **CONTACTE INMEDIATAMENTE A SU DOCTOR para que le indique si debe o no dejar de tomar TRIUMEQ si usted:**

1. presenta una erupción cutánea O
2. presenta uno o más síntomas de un mínimo de DOS de los siguientes grupos
 - fiebre
 - dificultad para respirar, dolor de garganta o tos
 - náusea o vómito o diarrea o dolor abdominal
 - cansancio severo o molestia o malestar general.

Si usted a discontinuado **TRIUMEQ** debido a esta reacción, **USTED NUNCA DEBE VOLVER A TOMAR TRIUMEQ**, o cualquier otro medicamento conteniendo abacavir (**ZIAGEN**, **KIVEXA** o **TRIZIVIR**) debido a que **en horas** puede volver a experimentar disminución potencialmente mortal de su presión arterial o incluso la muerte.

Número de Versión: GDS13 / IPI13 Fecha de Emisión: 06 de agosto de 2019

Las marcas registradas son propiedad o están bajo licencia del grupo de compañías de ViiV Healthcare.