SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat 5 mg dolutegravir (als natriumzout), 60 mg abacavir (als sulfaat) en 30 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

Gele, biconvexe, capsulevormige, dispergeerbare tabletten van ongeveer 14 x 7 mm, aan één zijde voorzien van de inscriptie ‘SV WTU’.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Triumeq is geïndiceerd voor de behandeling van kinderen vanaf 3 maanden oud die ten minste 6 kg tot 25 kg wegen en die geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Voorafgaand aan het starten van een behandeling met middelen die abacavir bevatten dient elke hiv-patiënt gescreend te worden op het drager zijn van het HLA-B*5701-allel, ongeacht ras (zie rubriek 4.4). Abacavir mag niet worden gebruikt bij patiënten die drager zijn van het HLA-B*5701-allel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden voorgeschreven door een arts die ervaren is in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

Kinderen (vanaf 3 maanden oud met een gewicht van ten minste 6 kg tot 25 kg)
De aanbevolen dosis Triumeq dispergeerbare tabletten wordt bepaald naar gewicht (zie tabel 1).

Tabel 1: Dosisaanbevelingen dispergeerbare tablet bij kinderen vanaf 3 maanden oud die ten minste 6 kg tot 25 kg wegen

Lichaamsgewicht (kg)	**Dagelijkse dosis**	**Aantal tabletten**
6 tot 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC eenmaal daags	Drie
10 tot 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC eenmaal daags	Vier
14 tot 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC eenmaal daags	Vijf
20 tot 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC eenmaal daags	Zes

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

Kinderen (vanaf 3 maanden oud die ten minste 6 kg tot 25 kg wegen), gelijktijdig toegediend met krachtige enzyminductoren
De aanbevolen dosis dolutegravir dient te worden aangepast wanneer Triumeq dispergeerbare tabletten gelijktijdig worden toegediend met etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), efavirenz, nevirapine, rifampicine, tipranavir/ritonavir, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en sint-janskruid (zie tabel 2).

Tabel 2: Dosisaanbevelingen dispergeerbare tablet bij kinderen vanaf 3 maanden oud die ten minste 6 kg tot 25 kg wegen bij gelijktijdige toediening van krachtige enzyminductoren

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis	Aantal tabletten
6 tot 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC eenmaal daags **EN** Een extra dosis dolutegravir dispergeerbare tabletten die ongeveer 12 uur na Triumeq wordt toegediend.*	Drie **EN** Zie etikettering voor dolutegravir dispergeerbare tabletten.
10 tot 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC eenmaal daags **EN** Een extra dosis van 20 mg dolutegravir dispergeerbare tabletten die ongeveer 12 uur na Triumeq wordt toegediend.*	Vier **EN** Zie etikettering voor dolutegravir dispergeerbare tabletten.
14 tot 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC eenmaal daags **EN** Een extra dosis van 25 mg dolutegravir dispergeerbare tabletten die ongeveer 12 uur na Triumeq wordt toegediend.* **OF** Een extra dosis van 40 mg dolutegravir filmomhulde tabletten die ongeveer 12 uur na Triumeq wordt toegediend.*	Vijf **EN** Zie etikettering voor dolutegravir dispergeerbare tabletten. **OF** Zie etikettering voor dolutegravir filmomhulde tabletten.
20 tot 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC eenmaal daags **EN** Een extra dosis van 30 mg dolutegravir dispergeerbare tabletten die ongeveer 12 uur na Triumeq wordt toegediend.* **OF** Een extra dosis van 50 mg dolutegravir filmomhulde tabletten die ongeveer 12 uur na Triumeq wordt toegediend.*	Zes **EN** Zie etikettering voor dolutegravir dispergeerbare tabletten. **OF** Zie etikettering voor dolutegravir filmomhulde tabletten.

*In deze gevallen dient de arts de afzonderlijke productinformatie voor dolutegravir te raadplegen.

Afzonderlijke preparaten van dolutegravir, abacavir of lamivudine zijn verkrijgbaar in gevallen waarin staken van het gebruik of aanpassing van de dosering van een van de werkzame stoffen geïndiceerd is. In deze gevallen wordt door de arts verwezen naar de afzonderlijke productinformatie van deze geneesmiddelen.

Een afzonderlijke dosis dolutegravir (filmomhulde tabletten of dispergeerbare tabletten) is beschikbaar wanneer een dosisaanpassing is geïndiceerd vanwege geneesmiddelinteracties, zoals bijvoorbeeld bij rifampicine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid, etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir (zie tabel 2 en rubriek 4.5).

Filmomhulde tabletten
Triumeq is verkrijgbaar als filmomhulde tablet voor patiënten die ten minste 25 kg wegen. De biologische beschikbaarheid van dolutegravir uit filmomhulde tabletten en dispergeerbare tabletten is niet vergelijkbaar; daarom mogen ze niet rechtstreeks ter vervanging worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Gemiste doses
Als de patiënt een dosis Triumeq mist, dient de patiënt die zo snel mogelijk alsnog in te nemen, mits de volgende dosis niet binnen 4 uur moet worden ingenomen. Als de volgende dosis binnen 4 uur moet worden ingenomen, dient de patiënt de gemiste dosis niet in te nemen en gewoon verder te gaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Speciale groepen

Ouderen
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dolutegravir, abacavir en lamivudine bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er is geen bewijs dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassen patiënten (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van lamivudine bij kinderen met verminderde nierfunctie die minder dan 25 kg wegen. Daarom

wordt Triumeq niet aanbevolen voor gebruik bij adolescenten of kinderen die ten minste 6 kg tot 25 kg wegen met een creatinineklaring van minder dan 50 ml/min (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie
Abacavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de lever. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik van Triumeq bij deze patiënten niet aanbevolen, tenzij het noodzakelijk wordt geacht. Bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5-6) is nauwkeurige controle vereist inclusief controle van abacavir plasmaconcentraties, indien mogelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Triumeq zijn nog niet vastgesteld bij kinderen die minder dan 3 maanden oud zijn of die minder dan 6 kg wegen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan over een dosering.

Wijze van toediening

Oraal gebruik
Triumeq kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Triumeq moet worden gedispergeerd in drinkwater. De tablet(ten) moet(en) volledig zijn gedispergeerd in 20 ml drinkwater (bij gebruik van 4, 5 of 6 tabletten) of 15 ml drinkwater (bij gebruik van 3 tabletten), in de bijgeleverde maatbeker, voordat ze worden doorgeslikt. De tabletten niet kauwen, snijden of verpulveren. De dosis geneesmiddel moet binnen 30 minuten na bereiding worden gegeven. Als het meer dan 30 minuten geleden is, moet de dosis worden weggespoeld en moet een nieuwe dosis worden bereid (zie rubriek 6.6 en de stapsgewijze gebruiksaanwijzing).

Voor kinderen die niet in staat zijn om de bijgeleverde maatbeker te gebruiken, kan een spuit met een geschikt volume worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van het organische kationtransporteiwit (*organic cation transporter*, OCT) 2, met inbegrip van, maar niet beperkt tot fampridine (ook wel dalfampridine genoemd; zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8)

Abacavir en dolutegravir zijn beide in verband gebracht met een risico op overgevoeligheidsreacties (HSR, *hypersensitivity reactions*) (zie rubriek 4.8) en delen een aantal gemeenschappelijke eigenschappen zoals koorts en/of rash met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen. Het is klinisch niet mogelijk om vast te stellen of een overgevoeligheidsreactie bij Triumeq wordt veroorzaakt door abacavir of dolutegravir. Overgevoeligheidsreacties zijn vaker waargenomen bij abacavir, waarbij een aantal levensbedreigend waren en in zeldzame gevallen fataal, wanneer ze niet op de juiste manier werden behandeld. Het risico op een overgevoeligheidsreactie met abacavir is aanzienlijk groter voor patiënten die positief testen op het HLA-B*5701-allel. Bij patiënten die geen drager zijn van dit allel zijn deze overgevoeligheidsreacties met abacavir echter in een lagere frequentie ook gemeld.

Daarom moeten te allen tijde de volgende instructies gevolgd worden:

- De HLA-B*5701-status moet altijd worden gedocumenteerd voordat met de behandeling wordt begonnen.

- Bij patiënten met een positieve HLA-B*5701-status mag nooit een behandeling worden gestart met Triumeq. Dit geldt ook bij patiënten met een negatieve HLA-B*5701-status van wie wordt vermoed dat ze een abacavir-overgevoeligheidsreactie hebben ontwikkeld in een eerdere behandeling met abacavir.

- **Er moet onmiddellijk met de behandeling met Triumeq worden gestopt**, zelfs bij het ontbreken van het HLA-B*5701-allel, als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed. Vertraging in het stoppen van de behandeling met Triumeq nadat zich een overgevoeligheid begint voor te doen kan leiden tot een snelle en levensbedreigende reactie. De klinische status inclusief leveraminotransferases en bilirubine dient te worden gecontroleerd.

- Nadat de behandeling met Triumeq wordt gestaakt vanwege een vermoede overgevoeligheidsreactie, **mogen Triumeq en andere geneesmiddelen met abacavir of dolutegravir nooit weer worden gestart**.

- Het opnieuw starten van de behandeling met middelen met abacavir na een verdenking van een overgevoeligheidsreactie op abacavir kan leiden tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende reactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden.

- Om te voorkomen dat patiënten de behandeling met abacavir en dolutegravir hervatten, moeten patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad geïnstrueerd worden hun resterende Triumeq-tabletten in te leveren.

Klinische beschrijving van overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij <1% van de patiënten die tijdens klinische onderzoeken met dolutegravir werden behandeld. Deze werden gekenmerkt door rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder ernstige leverreacties.

Overgevoeligheidsreacties met abacavir zijn goed in kaart gebracht dankzij klinische onderzoeken en postmarketing follow-up. Symptomen traden gewoonlijk op binnen de eerste zes weken na het begin van de behandeling met abacavir (mediane tijd tot optreden 11 dagen), **hoewel deze reacties op elk moment tijdens de behandeling kunnen optreden**.

Bij bijna alle overgevoeligheidsreacties op abacavir maken koorts en/of rash deel uit van de symptomen. Andere klachten en symptomen die zijn waargenomen als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie op abacavir worden in detail beschreven in rubriek 4.8 (Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen), waaronder respiratoire en gastro-intestinale symptomen. Belangrijk is dat dergelijke symptomen **kunnen leiden tot een verkeerde diagnose omdat een overgevoeligheidsreactie kan worden aangezien voor een respiratoire aandoening (pneumonie, bronchitis, faryngitis) of gastro-enteritis.** De symptomen die in verband gebracht worden met deze overgevoeligheidsreactie verergeren bij het voortzetten van de therapie en **kunnen levensbedreigend zijn**. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na het stopzetten van de behandeling met abacavir.

In zeldzame gevallen hadden patiënten die met abacavir waren gestopt om andere redenen dan een overgevoeligheidsreactie, ook levensbedreigende reacties ontwikkeld binnen enkele uren na het opnieuw starten van de behandeling met abacavir (zie rubriek 4.8 *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)*. Het hervatten van de behandeling met abacavir moet in dergelijke gevallen worden gedaan in een omgeving waarin medische hulp onmiddellijk voorhanden is.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden en gewicht is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling. Voor het monitoren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Triumeq zijn niet vastgesteld bij patiënten met significante onderliggende leveraandoeningen. Triumeq wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande gestoorde leverfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van leverfunctiestoornissen gedurende antiretrovirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Als er bewijs bestaat dat de leveraandoening bij dergelijke patiënten verslechtert, moet onderbreking of staken van de behandeling worden overwogen.

Patiënten met chronische hepatitis B of C

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale combinatietherapie lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. Zie in het geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C ook de desbetreffende productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Triumeq bevat lamivudine, dat actief is tegen hepatitis B. Abacavir en dolutegravir hebben deze werking niet. Monotherapie met lamivudine wordt over het algemeen niet beschouwd als een adequate behandeling voor hepatitis B, omdat de kans op resistentie van het hepatitis B-virus daarbij groot is. Als Triumeq wordt gebruikt bij patiënten die ook geïnfecteerd zijn met het hepatitis B-virus, is een aanvullend antiviraal geneesmiddel daarom meestal nodig. Raadpleeg de behandelrichtlijnen.

Indien het gebruik van Triumeq wordt gestaakt bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B-virus, wordt periodieke controle van zowel de leverfunctiewaarden als markers van HBV-replicatie aanbevolen, omdat stoppen met lamivudine kan leiden tot acute exacerbatie van hepatitis.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* - CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn *Cytomegalovirus*-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (vaak PCP genoemd). Alle ontstekingssymptomen moeten worden beoordeeld en zo nodig worden behandeld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter meer variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Verhogingen in leverfunctiewaarden die consistent zijn met het immuunreconstitutiesyndroom zijn waargenomen bij een aantal patiënten die ook geïnfecteerd waren met hepatitis B en/of C bij het begin van de behandeling met dolutegravir. Controle van leverfunctiewaarden wordt aanbevolen bij patiënten die een gelijktijdige hepatitis B- en/of -C-infectie hebben (zie *Patiënten met chronische hepatitis B of C* eerder in deze rubriek en zie ook rubriek 4.8).

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Cardiovasculair voorval

Alhoewel de beschikbare gegevens uit klinische en observationele onderzoeken met abacavir inconsequente resultaten lieten zien, suggereerden verschillende studies een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen (in het bijzonder myocardinfarct) bij patiënten die behandeld werden met abacavir. Daardoor moet bij het voorschrijven van Triumeq actie worden ondernomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) te minimaliseren.
Ook moeten alternatieve behandelstrategieën, anders dan geneesmiddelen die abacavir bevatten, overwogen worden bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, bisfosfonaten, alcohol, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Opportunistische infecties

Patiënten moeten erop worden gewezen dat Triumeq of enig ander antiretroviraal middel hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom moeten patiënten onder nauwkeurige klinische observatie blijven van artsen die ervaren zijn in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Geneesmiddelresistentie

Het gebruik van Triumeq wordt niet aanbevolen voor patiënten met resistentie tegen integraseremmers, omdat er onvoldoende gegevens zijn om een dosis dolutegravir aan te bevelen bij integraseremmerresistente adolescenten, kinderen en zuigelingen.

Geneesmiddelinteracties

De aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid, etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir (zie rubriek 4.5).

Triumeq dient niet gelijktijdig te worden toegediend met antacida die polyvalente kationen bevatten. Het wordt aanbevolen dat Triumeq 2 uur voor of 6 uur na deze geneesmiddelen wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

Wanneer Triumeq met voedsel wordt ingenomen, dan kunnen supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium gelijktijdig met Triumeq worden ingenomen. Als Triumeq zonder voedsel wordt ingenomen dan wordt aanbevolen om supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium in te nemen 2 uur na of 6 uur voor het innemen van Triumeq (zie rubriek 4.5).

Metformineconcentraties werden door dolutegravir verhoogd. Om de glycemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van dolutegravir met metformine wordt gestart of gestopt (zie rubriek 4.5). Metformine wordt renaal geëlimineerd; het is daarom belangrijk de nierfunctie te controleren wanneer er gelijktijdig met dolutegravir wordt behandeld. Deze combinatie kan het risico op lactaatacidose verhogen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (stadium 3a creatinineklaring [CrCl] 45-59 ml/min); een voorzichtige benadering wordt aanbevolen. Verlaging van de metforminedosis moet serieus worden overwogen.

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Triumeq mag niet worden ingenomen met enig ander geneesmiddel dat dolutegravir, abacavir, lamivudine of emtricitabine bevat, behalve wanneer een dosisaanpassing is geïndiceerd vanwege geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Triumeq bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is daarmee in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Triumeq bevat dolutegravir, abacavir en lamivudine; daarom zijn de interacties die voor deze middelen gevonden zijn relevant voor Triumeq. Er worden geen klinisch significante geneesmiddelinteracties verwacht tussen dolutegravir, abacavir en lamivudine.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dolutegravir, abacavir en lamivudine

Dolutegravir wordt voornamelijk geëlimineerd via metabolisme door uridinedifosfaatglucuronosyl transferase (UGT) 1A1. Dolutegravir is ook een substraat van UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein, BCRP*). De gelijktijdige toediening van Triumeq en andere geneesmiddelen die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 en/of P-gp remmen, kan derhalve de plasmaconcentratie van dolutegravir verhogen. Geneesmiddelen die deze enzymen of transporters induceren kunnen de plasmaconcentratie van dolutegravir verlagen en het therapeutische effect van dolutegravir verminderen (zie tabel 3).

De absorptie van dolutegravir wordt verminderd door bepaalde antacida (zie tabel 3).

Abacavir wordt gemetaboliseerd door UGT (UGT2B7) en door alcoholdehydrogenase; gelijktijdige toediening van induceerders (bijv. rifampicine, carbamazepine en fenytoïne) of remmers (bijv. valproïnezuur) van UGT-enzymen of gelijktijdige toediening van middelen die geëlimineerd worden door alcoholdehydrogenase, zou de blootstelling aan abacavir kunnen veranderen.

Lamivudine wordt renaal geklaard. Actieve renale uitscheiding van lamivudine in de urine wordt geregeld door OCT2 en multigeneesmiddel- en toxine-extrusietransporters (MATE1 en MATE2-K). Van trimethoprim (een remmer van deze geneesmiddeltransporters) is aangetoond dat het de plasmaconcentraties van lamivudine verhoogt; de resulterende verhoging was echter niet klinisch significant (zie tabel 3). Dolutegravir is een OCT2- en MATE1-remmer; op basis van een crossover studieanalyse bleken de lamivudineconcentraties met en zonder gelijktijdige toediening van dolutegravir echter vergelijkbaar te zijn, hetgeen aangeeft dat dolutegravir geen effect heeft op de *in-vivo* blootstelling aan lamivudine. Lamivudine is ook een substraat van de hepatische uptake transporter OCT1. Aangezien eliminatie via de lever een geringe rol speelt bij de klaring van lamivudine, is het onwaarschijnlijk dat geneesmiddelinteracties door de remming van OCT1 klinisch significant zijn.

Hoewel abacavir en lamivudine *in vitro* substraten zijn van BCRP en P-gp, is het, gezien de hoge absolute biologische beschikbaarheid van abacavir en lamivudine (zie rubriek 5.2), onwaarschijnlijk dat remmers van deze effluxtransporters een klinisch relevante invloed op de abacavir- of lamivudineconcentraties hebben.

Effect van dolutegravir, abacavir en lamivudine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Dolutegravir had *in vivo* geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de CYP3A4-activiteit. Op basis van *in-vivo*- en/of *in-vitro*gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir een invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten zijn van ongeacht welk belangrijk enzym of welke belangrijke transporter zoals CYP3A4, CYP2C9 en P-gp (voor meer informatie zie rubriek 5.2).

Dolutegravir remde *in vitro* de renale transporters OCT2 en MATE1. Een verlaging van 10-14% van de creatinineklaring (secretiefractie is afhankelijk van OCT2- en MATE1-transport) werd *in vivo* waargenomen bij patiënten. Dolutegravir kan *in vivo* de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarbij de uitscheiding afhankelijk is van OCT2 en/of MATE1 (bijv. fampridine [ook wel dalfampridine genoemd], metformine) (zie tabel 3).

Dolutegravir remde *in vitro* de renale uptake organische aniontransporters (OAT)1 en OAT3. Op basis van het gebrek aan effect op de *in-vivo* farmacokinetiek van het OAT-substraat tenofovir, is *in-vivo* remming van OAT1 onwaarschijnlijk. Remming van OAT3 is *in vivo* niet onderzocht. Dolutegravir kan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarbij de excretie afhankelijk is van OAT3.

In vitro laat abacavir de mogelijkheid tot remming van CYP1A1 en beperkte mogelijkheid tot remming van het metabolisme via CYP3A4-enzym zien. Abacavir was een remmer van MATE1; de klinische consequenties zijn niet bekend.

In vitro was lamivudine een remmer van OCT1 en OCT2; de klinische consequenties zijn niet bekend.

Aangetoonde en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan vermeld in tabel 3.

Interactietabel

Interacties tussen dolutegravir, abacavir, lamivudine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 3 (verhoging wordt

aangegeven als '↑', verlaging als '↓', geen verandering als '↔', oppervlak onder de concentratie-versus-tijd-curve als 'AUC', maximale waargenomen concentratie als 'C_{max}', concentratie aan het eind van het doseringsinterval als 'Cτ'). De tabel moet niet als volledig worden beschouwd, maar is wel representatief voor de bestudeerde groepen geneesmiddelen.

Tabel 3: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie, geometrisch gemiddelde verandering (%)**	**Aanbeveling wat betreft gelijktijdige toediening**
Antiretrovirale geneesmiddelen		
Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (Niet-NRTI's)		
etravirine zonder gebooste proteaseremmers/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% etravirine ↔ (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	etravirine zonder gebooste protease-remmers verlaagde de plasma-concentratie van dolutegravir. De aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast voor patiënten die etravirine gebruiken zonder gebooste proteaseremmers. Doseringsaanbevelingen worden gegeven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).
lopinavir+ritonavir+etravirine/ dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% lopinavir ↔ ritonavir ↔ etravirine ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
darunavir+ritonavir+etravirine/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% darunavir ↔ ritonavir ↔ etravirine ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
efavirenz/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% efavirenz ↔ (historische controlegroepen) (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	de aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz. Doseringsaanbevelingen worden gegeven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).
nevirapine/dolutegravir	dolutegravir ↓ (niet onderzocht; een reductie in blootstelling vergelijkbaar met die bij efavirenz wordt verwacht, vanwege inductie)	gelijktijdige toediening met nevirapine kan de plasmaconcentratie van dolutegravir verlagen vanwege enzyminductie en is niet onderzocht. Het effect van nevirapine op de blootstelling aan dolutegravir is waarschijnlijk vergelijkbaar met of minder dan dat van efavirenz. De aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met nevirapine. Doseringsaanbevelingen worden gegeven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).
rilpivirine	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% rilpivirine ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
Nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NRTI's)		

tenofovir emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% tenofovir ↔ interactie niet onderzocht	er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Triumeq wordt gecombineerd met nucleoside reverse-transcriptaseremmers Triumeq wordt niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met middelen met emtricitabine, omdat zowel lamivudine (in Triumeq) als emtricitabine cytidine-analogen zijn (bijvoorbeeld een risico op intracellulaire interacties (zie rubriek 4.4))
Proteaseremmers		
atazanavir/dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% atazanavir ↔ (historische controlegroepen) (remming van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	er is geen dosisaanpassing nodig
atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% atazanavir ↔ ritonavir ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% tipranavir ↔ ritonavir ↔ (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	de aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met tipranavir/ritonavir. Doseringsaanbevelingen worden gegeven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).
fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% fosamprenavir↔ ritonavir ↔ (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	fosamprenavir/ritonavir verlaagt dolutegravirconcentraties, maar op basis van beperkte gegevens leidde dit niet tot een verminderde werkzaamheid in fase III-onderzoeken. Er is geen dosisaanpassing nodig
lopinavir+ritonavir/ dolutegravir lopinavir+ritonavir abacavir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6% lopinavir ↔ ritonavir ↔ abacavir AUC ↓ 32%	er is geen dosisaanpassing nodig
darunavir+ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% darunavir ↔ ritonavir ↔ (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	er is geen dosisaanpassing nodig
Andere antivirale middelen		
daclatasvir/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% daclatasvir ↔	daclatasvir veranderde de dolutegravir plasmaconcentratie niet in klinisch relevante mate. Dolutegravir veranderde de daclatasvir plasmaconcentratie niet. Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddelen tegen infecties		
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/abacavir trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/lamivudine (160 mg/800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen/300 mg eenmalige dosis)	interactie niet onderzocht lamivudine: AUC ↑43% C_{max} ↑7% trimethoprim: AUC ↔ sulfamethoxazol: AUC ↔ (remming van het organisch-kationtransportsysteem)	geen aanpassing van de dosis Triumeq nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2)
Geneesmiddelen tegen mycobacteriae		
ifampicine/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_{τ} ↓ 72% (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	de aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine. Doseringsaanbevelingen worden gegeven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).
rifabutine	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_{τ} ↓ 30% (inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen)	er is geen dosisaanpassing nodig
Anticonvulsiva		
carbamazepine/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_{τ} ↓ 73%	de aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast bij gelijktijdige toediening met carbamazepine. Doseringsaanbevelingen worden gegeven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).
fenobarbital/dolutegravir fenytoïne/dolutegravir oxcarbazepine/dolutegravir	dolutegravir↓ (niet onderzocht, verlaging verwacht vanwege inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht)	de aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast bij gelijktijdige toediening met deze metabole inductoren. Doseringsaanbevelingen worden gegeven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).
Antihistaminica (histamine H2-receptorantagonisten)		
ranitidine	interactie niet onderzocht klinisch significante interactie onwaarschijnlijk	er is geen dosisaanpassing nodig
cimetidine	interactie niet onderzocht klinisch significante interactie onwaarschijnlijk	er is geen dosisaanpassing nodig
Cytotoxische middelen		
cladribine/lamivudine	interactie niet onderzocht *in vitro* remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine	het gelijktijdig gebruik van Triumeq en cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Opioïden		

methadon/abacavir (40 tot 90 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen/600 mg eenmalige dosis, daarna 600 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen)	abacavir: AUC ↔ C_{max} ↓35% methadon: CL/F ↑22%	aanpassing van de dosis methadon bij de meeste patiënten waarschijnlijk niet nodig; incidenteel kan een hertitratie van methadon nodig zijn
Retinoïden		
retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)	interactie niet onderzocht mogelijkheid op interactie gezien de gemeenschappelijke eliminatieroute via alcoholdehydrogenase (abacavirdeel)	onvoldoende gegevens om een dosisaanpassing aan te bevelen
Diversen		
Alcohol		
ethanol/dolutegravir ethanol/lamivudine ethanol/abacavir (0,7 g/kg eenmalige dosis/600 mg eenmalige dosis)	interactie niet onderzocht (remming van alcoholdehydrogenase) abacavir: AUC ↑ 41% ethanol: AUC ↔	er is geen dosisaanpassing nodig
Sorbitol		
sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	enkelvoudige dosis lamivudine orale oplossing van 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Triumeq met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
Kaliumkanaalblokkers		
fampridine (ook wel dalfampridine genoemd)/dolutegravir	fampridine ↑	Gelijktijdige toediening van dolutegravir veroorzaakt mogelijk insulten vanwege de toegenomen plasmaconcentratie fampridine door remming van het OCT2-transporteiwit; gelijktijdige toediening is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van fampridine met Triumeq is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Antacida en supplementen		
antacida met magnesium of aluminium/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (complex bindt zich aan polyvalente ionen)	antacida met magnesium/aluminium dienen ingenomen te worden met voldoende tijd ten opzichte van de toediening van Triumeq (minimaal 2 uur na of 6 uur voor de inname van Triumeq)
calciumsupplementen/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (complex bindt zich aan polyvalente ionen)	- Wanneer Triumeq met voedsel wordt ingenomen, dan kunnen supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium gelijktijdig met Triumeq worden ingenomen. - Als Triumeq zonder voedsel wordt ingenomen, dan wordt aanbevolen om supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium in te nemen 2 uur na of 6 uur voor het innemen van Triumeq. De vermelde verlagingen van de blootstelling aan dolutegravir werden waargenomen bij de inname van dolutegravir en deze supplementen tijdens nuchtere toestand. In gevoede toestand werden de veranderingen in blootstelling na inname met calcium of ijzersupplementen gewijzigd door het voedseleffect, resulterend in een blootstelling vergelijkbaar met die verkregen met dolutegravir toegediend in nuchtere toestand.
ijzersupplementen/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (complex bindt zich aan polyvalente ionen)	
multivitaminen (met calcium, ijzer en magnesium)/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32%	
Corticosteroïden		

prednison	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_T ↑ 17%	er is geen dosisaanpassing nodig
Antidiabetica		
metformine/dolutegravir	metformine ↑ dolutegravir ↔ Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir eenmaal daags: metformine AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir tweemaal daags: metformine AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%	om de glycemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer gestart en gestopt wordt met de gelijktijdige toediening van dolutegravir met metformine. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen indien het gelijktijdig met dolutegravir wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op lactaatacidose bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie ten gevolge van een verhoogde metformineconcentratie (rubriek 4.4).
Kruidenproducten		
sint-janskruid/dolutegravir	dolutegravir↓ (niet onderzocht, verlaging verwacht vanwege inductie van UGT1A1- en CYP3A-enzymen, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht)	de aanbevolen dosering dolutegravir dient te worden aangepast bij gelijktijdige toediening met sint-janskruid. Doseringsaanbevelingen worden gegeven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).
Orale anticonceptiemiddelen		
ethinylestradiol (EE) en norelgestromin (NGMN)/dolutegravir	effect van dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% effect van dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	dolutegravir had geen farmacodynamisch effect op luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en progesteron. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Triumeq
Antihypertensiva		
riociguat/abacavir	riociguat ↑ *In vitro* remt abacavir CYP1A1. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van riociguat (0,5 mg) aan hiv-patiënten, die Triumeq ontvingen, leidde tot een ongeveer driemaal hogere riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ vergeleken met eerdere riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ gemeten bij gezonde proefpersonen.	De riociguatdosis moet mogelijk worden verlaagd. Raadpleeg de riociguatproductinformatie voor de doseringsaanbevelingen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Triumeq kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) duidt niet op een misvormend effect of foetale/neonatale toxiciteit in verband met dolutegravir. Bij zwangere vrouwen die behandeld zijn met abacavir wijzen een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) niet op een misvormend effect of foetale/neonatale toxiciteit.
Bij zwangere vrouwen die behandeld zijn met lamivudine wijzen een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) niet op een misvormend effect of foetale/neonatale toxiciteit.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 blootgestelde uitkomsten) met betrekking tot het gebruik van deze drievoudige combinatie tijdens de zwangerschap.

Twee grote surveillanceonderzoeken naar geboorte-uitkomsten (meer dan 14.000 zwangerschapsuitkomsten) in Botswana (Tsepamo) en Eswatini, en andere bronnen, duiden niet op een verhoogd risico op sluitingsdefecten van de neurale buis na blootstelling aan dolutegravir.

De incidentie van sluitingsdefecten van de neurale buis bij de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1.000 levendgeborenen (0,05-0,1%).

Gegevens uit het Tsepamo-onderzoek laten geen significant verschil zien in de prevalentie van sluitingsdefecten van de neurale buis (0,11%) bij zuigelingen van moeders die dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (meer dan 9.400 blootstellingen) ten opzichte van zuigelingen van moeders die een antiretroviraal regime zonder dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (0,11%), of ten opzichte van zuigelingen van moeders zonder hiv (0,07%).

Gegevens uit het Eswatini-onderzoek laten bij zuigelingen van moeders die dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (meer dan 4.800 blootstellingen) dezelfde prevalentie van sluitingsdefecten van de neurale buis zien (0,08%) als bij zuigelingen van moeders zonder hiv (0,08%).

Gegevens geanalyseerd uit het antiretrovirale zwangerschapsregister (APR) ten aanzien van meer dan 1000 zwangerschappen, waarbij in het eerste trimester behandeling met dolutegravir plaatsvond, meer dan 1000 zwangerschappen waarbij behandeling met abacavir in het eerste trimester plaatsvond en meer dan 1000 zwangerschappen waarbij behandeling met lamivudine in het eerste trimester plaatsvond, duiden niet op een verhoogd risico op ernstige geboorteafwijkingen met dolutegravir, lamivudine of abacavir ten opzichte van de achtergrondincidentie of vrouwen met hiv. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid APR gegevens (minder dan 300 blootstellingen in het eerste trimester) met betrekking tot het gebruik van dolutegravir + lamivudine + abacavir bij zwangere vrouwen.

Bij onderzoek naar de reproductietoxiciteit van dolutegravir bij dieren werden geen ontwikkelingsstoornissen, waaronder sluitingsdefecten van de neurale buis, vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Dolutegravir passeert de placenta bij mensen. Bij zwangere vrouwen met hiv was de mediane foetale navelstrengconcentratie van dolutegravir ongeveer 1,3 keer groter vergeleken met de maternale perifere plasmaconcentratie. Het is aangetoond dat abacavir en/of zijn metabolieten bij de mens via de placenta worden overgedragen. Het is aangetoond dat lamivudine bij de mens via de placenta wordt overgedragen.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van dolutegravir op pasgeborenen.

In dieronderzoek met abacavir werd bij ratten toxiciteit voor het zich ontwikkelende embryo en de foetus gezien, maar niet bij konijnen. In dieronderzoek met lamivudine werd bij konijnen een toename in vroege sterfte van embryo's gezien, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3).

Abacavir en lamivudine kunnen cellulaire DNA-replicatie remmen; van abacavir is aangetoond dat het carcinogeen is in diermodellen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Mitochondriale disfunctie
Van nucleoside- en nucleotideanalogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in meer of mindere mate mitochondriale schade veroorzaken. Er zijn mitochondriale disfuncties gemeld bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleosideanalogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Dolutegravir wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (een mediane verhouding van dolutegravir in moedermelk versus maternale plasma van 0,033 is aangetoond). Er is onvoldoende informatie over de effecten van dolutegravir op pasgeborenen/zuigelingen.

Abacavir en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Abacavir wordt ook uitgescheiden in de moedermelk.

Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (< 4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van abacavir en lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van dolutegravir, abacavir of lamivudine op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van dolutegravir, abacavir of lamivudine op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Triumeq heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat duizeligheid gemeld is tijdens behandeling met dolutegravir.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen die verband hielden met dolutegravir en abacavir/lamivudine waren nausea (12%), insomnia (7%), duizeligheid (6%) en hoofdpijn (6%).

Veel van de in de onderstaande tabel genoemde bijwerkingen komen vaak voor (nausea, braken, diarree, koorts, lethargie, rash) bij patiënten die overgevoelig zijn voor abacavir. Daarom moeten patiënten met een van deze symptomen nauwgezet worden beoordeeld op de aanwezigheid van deze overgevoeligheid (zie rubriek 4.4). Zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in gevallen waarin overgevoeligheid voor abacavir niet kon worden uitgesloten. In dergelijke gevallen moet het gebruik van geneesmiddelen die abacavir bevatten definitief worden gestaakt.

De ernstigste bijwerking die verband houdt met de behandeling met dolutegravir en abacavir/lamivudine, die bij individuele patiënten werd gezien, was een overgevoeligheidsreactie met rash en ernstige levereffecten (zie rubriek 4.4 en de *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen* in deze rubriek).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring met de bestanddelen van Triumeq staan vermeld in tabel 4, per lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4: overzicht in tabelvorm van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de combinatie van dolutegravir + abacavir/lamivudine tijdens een analyse van gepoolde gegevens uit: klinische fase IIb- tot fase IIIb-onderzoeken of postmarketingervaring; en bijwerkingen van de behandeling met dolutegravir, abacavir en lamivudine uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring, wanneer deze werden gebruikt met andere antiretrovirale middelen

Frequentie	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms:	neutropenie[1], anemie[1], trombocytopenie[1]
Zeer zelden:	zuivere aplasie van de rode bloedcellen[1]
Niet bekend	sideroblastische anemie[2]
Immuunsysteemaandoeningen:	
Vaak:	overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)
Soms:	immuunreconstitutiesyndroom (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	
Vaak:	anorexie[1]
Soms:	hypertriglyceridemie, hyperglykemie
Zeer zelden:	lactaatacidose[1]
Psychische stoornissen:	
Zeer vaak:	Insomnia

Vaak:	abnormale dromen, depressie, angst[1], nachtmerrie, slaapstoornis
Soms:	suïcidale gedachten of suïcidepoging (in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte), paniekaanval
Zelden:	gelukte zelfmoord (in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte)
Zenuwstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	duizeligheid, somnolentie, lethargie[1]
Zeer zelden:	perifere neuropathie[1], paresthesie[1]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
Vaak:	hoesten[1], neussymptomen[1]
Maagdarmstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	nausea, diarree
Vaak:	braken, flatulentie, abdominale pijn, bovenbuikpijn, abdominale distensie, abdominaal ongemak, gastro-oesofageale refluxziekte, dyspepsie
Zelden:	pancreatitis[1]
Lever- en galaandoeningen:	
Vaak:	Verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT)
Soms:	hepatitis
Zelden:	acuut leverfalen[1], bilirubine verhoogd[3]
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Vaak:	rash, pruritus, alopecia[1]
Zeer zelden:	erythema multiforme[1], Stevens-Johnson-syndroom[1], toxische epidermale necrolyse[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Vaak:	artralgie[1], spieraandoeningen[1] (zoals myalgie[1])
Zelden:	rabdomyolyse[1]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Zeer vaak:	vermoeidheid
Vaak:	asthenie, koorts[1], malaise[1]
Onderzoeken:	
Vaak:	CPK verhoogd, gewicht verhoogd
Zelden:	amylase verhoogd[1]

[1]Deze bijwerking werd vastgesteld aan de hand van klinisch onderzoeken of postmarketingervaring voor dolutegravir, abacavir of lamivudine wanneer die werden gebruikt met andere antiretrovirale middelen of postmarketingervaring met Triumeq.
[2]Reversibele sideroblastische anemie is gemeld bij behandelingen die dolutegravir bevatten. De bijdrage van dolutegravir is in deze gevallen onduidelijk.
[3]In combinatie met verhoogde transaminasen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties
Abacavir en dolutegravir gaan beide gepaard met een risico van overgevoeligheidsreacties; deze werden vaker gezien voor abacavir. De overgevoeligheidsreacties die werden gezien voor elk van deze geneesmiddelen (hieronder beschreven) delen een aantal gezamenlijke eigenschappen, zoals koorts en/of rash met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen. Tijd tot optreden was voor zowel de met abacavir gepaard gaande als de met dolutegravir gepaard gaande reacties veelal 10-14 dagen, hoewel reacties op abacavir op elk moment gedurende de behandeling kunnen voorkomen. De behandeling met Triumeq moet meteen worden gestopt indien een overgevoeligheidsreactie op klinische gronden niet kan worden uitgesloten, en behandeling met Triumeq of andere geneesmiddelen met abacavir of dolutegravir mag dan nooit weer worden gestart. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over de behandeling van patiënten in het geval van een vermoedelijke overgevoeligheidsreactie op Triumeq.

Overgevoeligheid voor dolutegravir
Symptomen waren onder andere rash, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder ernstige leverreacties.

Overgevoeligheid voor abacavir
De klachten en symptomen van deze overgevoeligheidsreactie worden hieronder opgesomd. Deze werden opgemerkt in ofwel klinische studies ofwel de postmarketingsurveillance. De reacties die gemeld zijn bij ten minste 10% van de patiënten met een overgevoeligheidsreactie zijn vetgedrukt weergegeven.

Vrijwel alle patiënten die overgevoeligheidsreacties ontwikkelen krijgen koorts en/of rash (meestal maculopapulair of urticarieel) als onderdeel van het syndroom, maar er zijn ook reacties opgetreden zonder rash of koorts. Andere belangrijke symptomen zijn gastro-intestinale, respiratoire of constitutionele symptomen, zoals lethargie en malaise.

Huid	**Rash** (gewoonlijk maculopapulair of urticarieel)
Gastro-intestinaal	**Nausea, braken, diarree, abdominale pijn**, zweren in de mond
Respiratoir	**Dyspneu, hoesten**, keelpijn, 'adult respiratory distress'-syndroom, respiratoire insufficiëntie
Overige	**Koorts, lethargie, malaise**, oedeem, lymfadenopathie, hypotensie, conjunctivitis, anafylaxis
Neurologisch/psychisch	**Hoofdpijn**, paresthesieën
Hematologisch	Lymfopenie
Lever/pancreas	**Verhoogde leverfunctiewaarden,** hepatitis, leverfalen
Skeletspierstelsel	**Myalgie**, zelden myolysis, artralgie, verhoogd creatinefosfokinase
Urologisch	Verhoogd creatinine, nierfalen

De symptomen die in verband gebracht worden met deze overgevoeligheidsreacties verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn en zijn in zeldzame gevallen fataal geweest.

Het opnieuw starten met abacavir na een overgevoeligheidsreactie op abacavir leidt binnen enkele uren tot een snelle terugkeer van de symptomen. Deze opnieuw optredende overgevoeligheidsreactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden. Vergelijkbare reacties zijn ook incidenteel voorgekomen na het opnieuw starten van abacavir bij patiënten die voorafgaand aan de stopzetting van abacavir slechts één van de belangrijkste symptomen van overgevoeligheid (zie hierboven) hadden; en in zeer zeldzame gevallen zijn ook overgevoeligheidsreacties gezien wanneer de therapie werd hervat bij patiënten die geen voorafgaande symptomen van een overgevoeligheidsreactie hadden (patiënten van wie voordien gedacht werd dat ze abacavir verdroegen).

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose
Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld. De gemelde tijd tot optreden is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het beginnen van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Veranderingen in laboratoriumwaarden

Verhogingen van serumcreatinine traden op in de eerste week van behandeling met dolutegravir en bleven stabiel gedurende 96 weken. In het SINGLE-onderzoek werd een gemiddelde verandering vanaf baseline van 12,6 µmol/l waargenomen na 96 weken behandeling. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd, omdat ze geen verandering weergeven in glomerulaire filtratiesnelheid.

Asymptomatische creatinefosfokinase (CPK)-verhogingen, meestal verband houdend met lichaamsbeweging, werden ook gemeld bij behandeling met dolutegravir.

Co-infectie met hepatitis B of C

In fase III-onderzoeken met dolutegravir mochten patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C meedoen op voorwaarde dat de leverwaarden op baseline niet hoger waren dan 5 keer de bovengrens van normaal ('upper limit of normal', ULN). Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C vergelijkbaar met dat van patiënten zonder een co-infectie met hepatitis B of C, hoewel de percentages ASAT- en ALAT-afwijkingen bij alle behandelgroepen hoger waren in de subgroep met een co-infectie met hepatitis B en/of C.

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit het IMPAACT 2019-onderzoek bij 57 met hiv-1 geïnfecteerde kinderen (jonger dan 12 jaar en met een gewicht van ten minste 6 kg) die ofwel de aanbevolen dosering Triumeq filmomhulde tabletten ofwel dispergeerbare tabletten kregen, waren er geen aanvullende veiligheidsproblemen ten opzichte van veiligheidsproblemen die in de volwassen populatie worden waargenomen.

Op basis van de beschikbare gegevens voor dolutegravir gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van zuigelingen, kinderen en jongeren, werden er geen bijkomende veiligheidsproblemen vastgesteld naast de veiligheidsproblemen die zijn waargenomen bij de volwassen populatie.

De afzonderlijke preparaten abacavir en lamivudine zijn apart onderzocht, en als een dubbele achtergrondbehandeling met nucleosiden, in gecombineerde antiretrovirale therapie voor de behandeling van ART-naïeve en ART-ervaren pediatrische patiënten met een hiv-infectie (er zijn beperkte gegevens over het gebruik van abacavir en lamivudine bij zuigelingen jonger dan drie maanden). Er zijn geen bijkomende soorten bijwerkingen waargenomen naast de bijwerkingen die zijn beschreven voor de volwassen populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke symptomen of klachten gevonden na acute overdosering met dolutegravir, abacavir of lamivudine, naast die welke zijn aangegeven als bijwerkingen.

De verdere behandeling moet de klinische indicatie volgen of plaatsvinden zoals aanbevolen door het nationale vergiftigingencentrum. Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Triumeq. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunend behandeld worden, met de juiste controle, indien nodig. Omdat lamivudine dialyseerbaar is, zou continue hemodialyse gebruikt kunnen worden bij de behandeling van overdosering, hoewel dit niet is onderzocht. Het is niet bekend of abacavir verwijderd kan worden via peritoneale dialyse of hemodialyse. Aangezien dolutegravir zich sterk bindt aan plasma-eiwitten, is het niet waarschijnlijk dat het significant zal worden verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR13.

Werkingsmechanisme

Dolutegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en de transferstap van de streng in de integratie van retroviraal desoxyribonucleïnezuur (DNA) te blokkeren. Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

Abacavir en lamivudine zijn krachtige selectieve remmers van hiv-1 en hiv-2. Zowel abacavir als lamivudine worden door intracellulaire kinasen sequentieel gemetaboliseerd tot de respectievelijke 5'-trifosfaten (TP); deze producten zijn de werkzame delen met een verlengde intracellulaire halfwaardetijd, die eenmaal daagse toediening mogelijk maken (zie rubriek 5.2). Lamivudine-TP (een analoog voor cytidine) en carbovir-TP (de actieve trifosfaatvorm van abacavir, een analoog voor guanosine) zijn substraten voor en competitieve remmers van het hiv-enzym reverse transcriptase (RT). Hun voornaamste antivirale activiteit verloopt echter via incorporatie van de monofosfaatvorm in de virale DNA-keten, wat leidt tot ketenterminatie. Abacavir- en lamivudinetrifosfaten vertonen significant minder affiniteit voor DNA-polymerasen van de gastheercel.

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in vitro
Van dolutegravir, abacavir en lamivudine is aangetoond dat ze de replicatie van laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv in een aantal celtypen remmen, onder andere in getransformeerde T-cellijnen, van monocyt/macrofaag afgeleide lijnen en primaire kweken van geactiveerde mononucleaire cellen uit perifeer bloed (peripheral blood mononuclear cells, PBMC's) en monocyten/macrofagen. De concentratie van de werkzame stof die nodig is om de virale replicatie voor 50% te remmen (IC_{50} - halfmaximale remmende concentratie) varieert afhankelijk van het virustype en van het type gastheercel.

De IC_{50} voor dolutegravir in verschillende laboratoriumstammen met PBMC's was 0,5 nM, en met gebruik van MT-4-cellen varieerde die van 0,7-2 nM. Vergelijkbare IC_{50}'s werden gezien voor klinische isolaten, zonder een belangrijk verschil tussen subtypen; in een panel van 24 hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, E, F en G en groep O was de gemiddelde IC_{50}-waarde 0,2 nM (bereik 0,02-2,14). De gemiddelde IC_{50} voor 3 hiv-2-isolaten was 0,18 nM (bereik 0,09-0,61).

De gemiddelde IC_{50} voor abacavir tegen laboratoriumstammen van hiv-1-IIIB en hiv-1HXB2 varieerde van 1,4 tot 5,8 μM. De mediane of de gemiddelde IC_{50}-waarden voor lamivudine tegen laboratoriumstammen van hiv-1 varieerden van 0,007 tot 2,3 μM. De gemiddelde IC_{50} tegen laboratoriumstammen van hiv-2 (LAV2 en EHO) varieerde van 1,57 tot 7,5 μM voor abacavir en van 0,16 tot 0,51 μM voor lamivudine.

De IC_{50}-waarden van abacavir tegen hiv-1 Groep M-subtypen (A-G) varieerden van 0,002 tot 1,179 μM, tegen Groep O varieerden ze van 0,022 tot 1,21 μM en tegen hiv-2-isolaten varieerden ze van 0,024 tot 0,49 μM. Voor lamivudine varieerden de IC_{50}-waarden tegen hiv-1-subtypen (A-G) van 0,001 tot 0,170 μM, tegen Groep O van 0,030 tot 0,160 μM en tegen hiv-2-isolaten van 0,002 tot 0,120 μM in PBMC's.

Hiv-1-isolaten (CRV01_AE, n=12; CRV02_AG, n=12; en Subtype C of CRV_AC, n=13) van 37 onbehandelde patiënten in Afrika en Azië waren gevoelig voor abacavir (<2,5-voudige verandering van de IC_{50}, oftewel IC_{50}-foldchange <2,5) en gevoelig voor lamivudine (IC_{50}-foldchange <3,0), afgezien van twee CRV02_AG-isolaten met een foldchange van 2,9 en 3,4 voor abacavir. Groep O-isolaten van niet met antivirale middelen behandelde patiënten die op lamivudineactiviteit werden getest, waren zeer gevoelig.

Bij de combinatie van abacavir en lamivudine werd in celculturen antivirale activiteit aangetoond tegen non-subtype B-isolaten en tegen hiv-2-isolaten, met antivirale activiteit equivalent aan die bij subtype B-isolaten.

Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale middelen
Er werden geen antagonistische effecten *in vitro* gezien met dolutegravir en andere antiretrovirale middelen (geteste middelen: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir en raltegravir). Daarnaast had ribavirine geen duidelijk effect op de werking van dolutegravir.

De antivirale activiteit van abacavir in celculturen werd niet tegengegaan wanneer het werd gecombineerd met de nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NRTI's) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine of zidovudine, de niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) nevirapine of de proteaseremmer (PI) amprenavir.

Er werden geen antagonistische effecten *in vitro* gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste middelen: abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine en zidovudine).

Effect van menselijk serum
In 100% menselijk serum bedroeg de gemiddelde foldshift voor de activiteit van dolutegravir 75, resulterend in een eiwitgecorrigeerde IC_{90} van 0,064 ug/ml. Plasma-eiwitbindingsstudies *in vitro* geven aan dat abacavir bij therapeutische concentraties slechts weinig tot matig (~49%) bindt aan humane plasma-eiwitten. Lamivudine vertoont lineaire farmacokinetiek over het therapeutisch doseringsbereik en vertoont lage plasma-eiwitbinding (minder dan 36%).

Resistentie

In-vitroresistentie (dolutegravir)
Seriële passage wordt gebruikt om de resistentieontwikkeling *in vitro* te bestuderen. Wanneer de laboratoriumstam hivIII werd gebruikt tijdens passage gedurende 112 dagen, verschenen de geselecteerde mutaties langzaam, met substituties op de posities S153Y en F. Deze mutaties waren niet geselecteerd bij patiënten die in klinische onderzoeken behandeld werden met dolutegravir. Met stam NL432 werden de mutaties E92Q (foldchange 3) en G193E (foldchange 3) geselecteerd. Deze mutaties zijn geselecteerd bij patiënten met reeds bestaande resistentie tegen raltegravir die vervolgens werden behandeld met dolutegravir (vermeld als secundaire mutaties voor dolutegravir).

Tijdens verdere selectie-experimenten met klinische isolaten van subtype B werd de mutatie R263K gezien in alle vijf isolaten (na 20 weken en later). In isolaten van subtype C (n=2) en A/G (n=2) werd de integrasesubstitutie R263K geselecteerd in één isolaat en G118R in twee isolaten. R263K werd gemeld voor twee individuele patiënten met subtype B en subtype C in het klinische programma voor ART-ervaren, INI-naïeve proefpersonen, maar zonder effecten *in vitro* op de gevoeligheid voor dolutegravir. G118R verlaagt de gevoeligheid voor dolutegravir in door middel van site-directed mutagenese verkregen mutanten (foldchange 10), maar werd niet gevonden bij patiënten die in het fase III-programma dolutegravir kregen.

Primaire mutaties voor raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) hebben als enkelvoudige mutaties geen invloed op de gevoeligheid *in vitro* voor dolutegravir. Wanneer mutaties die vermeld staan als secundaire mutaties die met integraseremmers verband houden (voor raltegravir/elvitegravir) toegevoegd worden aan deze primaire mutaties (met uitzondering van Q148) in experimenten met site-directed mutanten, blijft de gevoeligheid voor dolutegravir onveranderd op of bij het wildtypeniveau. In het geval van de Q148-mutatievirussen wordt een verhoging van de foldchange van dolutegravir gezien wanneer het aantal secundaire mutaties toeneemt. Het effect van de op Q148 gebaseerde mutaties (H/R/K) was ook consistent met passage-experimenten *in vitro* met site-directed mutanten. In seriële passage met op stam NL432 gebaseerde site-directed mutanten bij N155H of E92Q, werd geen verdere selectie van resistentie gezien (foldchange onveranderd rond 1). Daarentegen accumuleerden, beginnend bij passage met mutanten met een Q148H-mutatie (foldchange 1), uiteenlopende met raltegravir geassocieerde secundaire mutaties met een consistente verhoging van de foldchange tot waarden >10.
Een klinisch relevante fenotypische cut-offwaarde (foldchange t.o.v. wildtypevirus) is niet vastgesteld; genotypische resistentie was een betere

voorspellende parameter voor het resultaat.

Er werden 705 tegen raltegravir resistente isolaten van raltegravir-ervaren patiënten geanalyseerd voor gevoeligheid voor dolutegravir. Dolutegravir heeft een foldchange van <10 tegen 94% van de 705 klinische isolaten.

In-vivoresistentie (dolutegravir)
Bij eerder onbehandelde patiënten die dolutegravir + 2 NRTI's kregen in fase IIb en fase III, werd geen ontwikkeling van resistentie tegen de integraseklasse of de NRTI-klasse gezien (n=876, follow-up van 48-96 weken).

Bij patiënten bij wie eerdere behandelingen hadden gefaald, maar die naïef waren voor de integraseklasse (SAILING-onderzoek), werden integraseremmersubstituties waargenomen bij 4/354 patiënten (follow-up 48 weken) die behandeld werden met dolutegravir, wat gegeven werd in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerde achtergrondbehandeling (background regimen, BR). Van deze vier proefpersonen hadden er twee een unieke R263K-integrasesubstitutie, met een maximale foldchange van 1,93, had er één een polymorfe V151V/I-integrasesubstitutie, met een maximale foldchange van 0,92, en had er één pre-existente integrasemutaties en wordt aangenomen dat die persoon integrase-ervaren was of door overdracht geïnfecteerd was met een integraseresistent virus. De R263K-mutatie werd ook *in vitro* geselecteerd (zie hierboven).

In-vitro- en in-vivoresistentie (abacavir en lamivudine)
Abacavirresistente isolaten van hiv-1 zijn *in vitro* en *in vivo* geselecteerd en zijn geassocieerd met specifieke genotypische veranderingen in het gebied van het RT-codon (codons M184V, K65R, L74V en Y115F). Tijdens *in-vitro*selectie met abacavir vond de M184V-mutatie het eerst plaats en dit gaf een ongeveer 2-voudige toename van IC_{50}. Deze waarde lag onder de klinische cut-off voor abacavir van een foldchange van 4,5. Voortgezette passage in toenemende concentraties geneesmiddel gaf als resultaat de selectie van de dubbele RT-mutanten 65R/184V en 74V/184V of van de drievoudige RT-mutant 74V/115Y/184V. Twee mutaties gaven een 7- tot 8-voudige verandering in de gevoeligheid voor abacavir en combinaties van drie mutaties waren vereist om een meer dan 8-voudige verandering in gevoeligheid te bewerkstelligen.

De resistentie van hiv-1 tegen lamivudine is het gevolg van de ontwikkeling van een M184I- of M184V-aminozuurverandering dicht in de buurt van de actieve plaats van het virale RT. Deze variant ontstaat zowel *in vitro* als bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten behandeld met lamivudinebevattende antiretrovirale therapie. M184V-mutanten vertonen een sterk verminderde gevoeligheid voor lamivudine en tonen *in vitro* een verminderd vermogen tot virusreplicatie. M184V gaat gepaard met een ongeveer 2-voudige verhoging van de abacavirresistentie, maar biedt geen klinische resistentie tegen abacavir.

Abacavir-resistente isolaten kunnen ook een verminderde gevoeligheid voor lamivudine vertonen. De combinatie abacavir/lamivudine heeft een verlaagde gevoeligheid laten zien voor virussen met K65R-subsituties met of zonder de M184V/I-substitutie, en voor virussen met L74V plus de M184V/I-substitutie.

Kruisresistentie tussen dolutegravir of abacavir of lamivudine en antiretrovirale middelen uit een andere groep, bijvoorbeeld PI's of NNRTI's, is onwaarschijnlijk.

Effecten op het elektrocardiogram

Er werden geen relevante effecten gezien op het QTc-interval met doses dolutegravir die de klinische dosis ongeveer driemaal overschreden. Vergelijkbare onderzoeken werden niet uitgevoerd met abacavir of lamivudine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Triumeq bij behandelingsnaïeve proefpersonen met een hiv-infectie is gebaseerd op de analyses van gegevens uit een aantal onderzoeken. De analyses omvatten twee gerandomiseerde, internationale, dubbelblinde onderzoeken met werkzame controlebehandeling, SINGLE (ING114467) en SPRING-2 (ING113086), het internationale open-label actief gecontroleerde onderzoek FLAMINGO (ING114915), en het gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde, multicentrische non-inferioriteitsonderzoek ARIA (ING117172).

Het STRIIVING-onderzoek (201147) was een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicentrisch non-inferioriteitsswitchonderzoek onder virologisch onderdrukte patiënten zonder gedocumenteerde geschiedenis van resistentie tegen enige klasse van antiretrovirale middelen.

In SINGLE werden 833 patiënten behandeld met dolutegravir 50 mg filmomhulde tabletten eenmaal daags plus een combinatie van vaste doses abacavir en lamivudine (DTG + ABC/3TC), ofwel een combinatie van vaste doses efavirenz, tenofovir en emtricitabine (EFV/TDF/FTC). Op baseline was de mediane leeftijd van de patiënten 35 jaar, was 16% vrouw, was 32% niet blank, had 7% een co-infectie met hepatitis C en had 4% CDC-klasse C; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen. De resultaten in week 48 (inclusief de resultaten per belangrijke covariabele op baseline) staan in tabel 5.

Tabel 5: Virologische resultaten van gerandomiseerde behandeling in SINGLE na 48 weken (Snapshot-algoritme)

	48 weken	
	DTG 50 mg + ABC/3TC eenmaal daags N=414	**EFV/TDF/FTC eenmaal daags N=419**
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	88%	81%
Behandelverschil*	7,4% (95% BI: 2,5%, 12,3%)	
Virologische non-respons†	5%	6%
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	7%	13%
Redenen		
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege een bijwerking of overlijden‡	2%	10%
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen§	5%	3%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek	0	<1%
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml per covariabele op baseline		
Viruslast in plasma op baseline (kopieën/ml)	n/N (%)	n/N (%)
≤100.000	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100.000	111/134 (83%)	100/131 (76%)
CD4+ op baseline (cellen/mm^3)		
<200	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 tot <350	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	176/194 (91%)	164/198 (83%)
Geslacht		
Man	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Vrouw	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Ras		
Blank	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Afro-Amerikaans/Afrikaanse afkomst/overige	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Leeftijd (jaar)		
<50	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	45/53 (85%)	36/44 (82%)

* Gecorrigeerd voor baselinestratificatiefactoren.
† Inclusief proefpersonen die stopten voor week 48 vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid en proefpersonen die ≥50 kopieën hadden in het venster van 48 weken.
‡ Inclusief proefpersonen die stopten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment van dag 1 tot en met het analysevenster in week 48 wanneer dit leidde tot het ontbreken van virologische gegevens over de behandeling tijdens het analysevenster.
§ Inclusief redenen zoals intrekken toestemming, niet meer beschikbaar voor follow-up, verhuisd, afwijking van protocol.
Opmerkingen: ABC/3TC = abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg, als Kivexa/Epzicom vaste dosiscombinatie (fixed dose combination, FDC).
EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabine 200 mg, als Atripla FDC.

In de primaire analyse na 48 weken, was het aandeel patiënten met virologische suppressie in de dolutegravir + ABC/3TC-arm superieur aan dat in de EFV/TDF/FTC-arm, p=0,003; bij groepering van de proefpersonen op basis van het hiv-RNA-niveau op baseline (< of > 100.000 kopieën/ml) werd hetzelfde behandelverschil waargenomen. De mediane tijd tot virussuppressie was korter bij ABC/3TC + DTG (28 vs. 84 dagen, p<0,0001). De gecorrigeerde gemiddelde verandering in CD4+ T-celtelling ten opzichte van baseline was respectievelijk 267 cellen en 208 cellen/mm^3 (p<0,001). De analyses m.b.t. tijd tot virussuppressie en verandering ten opzichte van baseline waren allebei vooraf gespecificeerd en gecorrigeerd voor multipliciteit. Na 96 weken was de respons respectievelijk 80% en 72%. Het verschil in het eindpunt bleef statistisch significant (p=0,006). De statistisch hogere responsen op DTG+ABC/3TC waren het resultaat van een hoger aantal terugtrekkingen vanwege bijwerkingen in de EFV/TDF/FTC-arm, ongeacht de viruslastgroep. De algehele behandelverschillen in week 96 gelden voor patiënten met een hoge en lage viruslast op baseline.
Bij 144 weken in de open-label fase van SINGLE was de virologische suppressie gehandhaafd; de DTG+ABC/3TC-arm (71%) was superieur aan de EFV/TDF/FTC-arm (63%), het behandelingsverschil was 8,3% (2,0; 14,6).

In SPRING-2 werden 822 patiënten behandeld met of dolutegravir 50 mg filmomhulde tabletten eenmaal daags of raltegravir 400 mg tweemaal daags (geblindeerd), beide met een vaste dosis ABC/3TC (ongeveer 40%) of TDF/FTC (ongeveer 60%) die open label werden gegeven. Demografische gegevens op baseline en resultaten worden samengevat in tabel 6. Dolutegravir was niet-inferieur aan raltegravir, waaronder de subset van patiënten met het abacavir/lamivudine achtergrondregime.

Tabel 6: Demografische gegevens en virologische resultaten van gerandomiseerde behandeling in SPRING-2 (Snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg eenmaal daags + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg tweemaal daags + 2 NRTI N=411
Demografische gegevens		
Mediane leeftijd (in jaren)	37	35
Vrouw	15%	14%
Niet blank	16%	14%
Hepatitis B en/of C	13%	11%
CDC-klasse C	2%	2%
Achtergrondbehandeling met ABC/3TC	41%	40%
Werkzaamheidsresultaten na 48 weken		
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	88%	85%
Behandelverschil*	2,5% (95% BI: -2,2%, 7,1%)	
Virologische non-respons†	5%	8%
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	7%	7%
Redenen		
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege een bijwerking of overlijden‡	2%	1%
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen§	5%	6%
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml voor patiënten op ABC/3TC	86%	87%
Werkzaamheidsresultaten na 96 weken		
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	81%	76%
Behandelverschil*	4,5% (95% BI: -1,1%, 10,0%)	
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml voor patiënten op ABC/3TC	74%	76%

* Gecorrigeerd voor baselinestratificatiefactoren.
† Inclusief proefpersonen die stopten voor week 48 vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid en proefpersonen die ≥50 kopieën hadden in het venster van 48 weken.
‡ Inclusief proefpersonen die stopten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment van dag 1 tot en met het analysevenster in week 48 wanneer dit leidde tot het ontbreken van virologische gegevens over de behandeling tijdens het analysevenster.
§ Inclusief redenen zoals afwijking van protocol, niet meer beschikbaar voor follow-up en intrekken toestemming.
Opmerkingen: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.

In FLAMINGO werden 485 patiënten behandeld met dolutegravir 50 mg filmomhulde tabletten eenmaal daags of darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg eenmaal daags, beide met ABC/3TC (ongeveer 33%) of TDF/FTC (ongeveer 67%). Alle behandelingen werden open-label gegeven. De belangrijkste demografische gegevens en resultaten zijn samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Demografische gegevens en virologische resultaten bij week 48 van gerandomiseerde behandeling in FLAMINGO (Snapshot-algoritme)

	DTG 50 mg eenmaal daags + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg eenmaal daags +2 NRTI N=242
Demografische gegevens		
Mediane leeftijd (in jaren)	34	34
Vrouw	13%	17%
Niet blank	28%	27%
Hepatitis B en/of C	11%	8%
CDC-klasse C	4%	2%
Achtergrondbehandeling met ABC/3TC	33%	33%
Werkzaamheidsresultaten na 48 weken		
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	90%	83%
Behandelverschil*	7,1% (95% BI: 0,9%, 13,2%)	
Virologische non-respons†	6%	7%
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	4%	10%
Redenen		
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege een bijwerking of overlijden‡	1%	4%
Stopzetting onderzoek/onderzoeksgeneesmiddel vanwege andere redenen§	2%	5%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek	<1%	2%
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml voor patiënten op ABC/3TC	90%	85%
Mediane tijd tot virussuppressie**	28 dagen	85 dagen

* Gecorrigeerd voor baselinestratificatiefactoren, p=0,025.
† Inclusief proefpersonen die stopten voor week 48 vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid en proefpersonen die ≥50 kopieën hadden in het venster van 48 weken.
‡ Inclusief proefpersonen die stopten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment van dag 1 tot en met het analysevenster in week 48 wanneer dit leidde tot het ontbreken van virologische gegevens over de behandeling tijdens het analysevenster.
§ Inclusief redenen zoals intrekken toestemming, niet meer beschikbaar voor follow-up, afwijking van protocol.
** p<0,001
Opmerkingen: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.

Bij 96 weken was de virologische suppressie in de dolutegravir groep (80%) superieur aan de DRV/r groep (68%), (aangepast behandelingsverschil [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% BI: [4,7; 20,2]). De responswaarden bij 96 weken waren 82% voor DTG+ABC/3TC en 75% voor DRV/r+ABC/3TC.

In ARIA (ING117172), een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicentrisch, parallelle groeps-, non-inferioriteitsonderzoek werden 499 hiv-1 geïnfecteerde en niet eerder met antiretrovirale therapie (ART) behandelde volwassen vrouwen 1:1 gerandomiseerd. Zij kregen óf DTG/ABC/3TC FDC filmomhulde tabletten 50 mg/600 mg/300 mg óf atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir disoproxil/emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC); alles werd eenmaal daags toegediend.

Tabel 8: Demografische gegevens en virologische resultaten op week 48 van gerandomiseerde behandeling in ARIA (Snapshot algoritme)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Demografische gegevens		
Gemiddelde leeftijd (in jaren)	37	37
Vrouw	100 %	100 %
Niet-blank	54 %	57 %
Hepatitis B en/of C	6 %	9 %
CDC-klasse C	4 %	4 %
Werkzaamheidsresultaten na 48 weken		
hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	82 %	71 %
Behandelverschil	10,5 (3,1% tot 17,8%) [p=0,005].	
Virologisch falen	6 %	14 %
Redenen		
Gegevens in venster niet onder drempelwaarde van 50 kopieën/ml	2 %	6 %
Stopzetting vanwege gebrek aan werkzaamheid	2 %	<1 %
Stopzetting vanwege andere reden hoewel niet onder de drempelwaarde	3 %	7 %
Geen virologische gegevens	12 %	15 %
Stopzetting vanwege bijwerking of overlijden	4 %	7 %
Stopzetting vanwege andere redenen	6 %	6 %
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek	2 %	2 %

Hiv-1 – humaan immunodeficiëntievirus type 1
DTG/ABC/3TC FDC - abacavir/dolutegravir/lamivudine vaste dosiscombinatie
ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanavir plus ritonavir plus tenofovir disoproxil/emtricitabine vaste dosiscombinatie

STRIIVING (201147) is een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicentrisch non-inferioriteitsonderzoek van 48 weken bij patiënten zonder enig voorafgaand behandelingsfalen, en zonder gedocumenteerde geschiedenis van resistentie tegen enige klasse van antiretrovirale middelen.
Virologisch onderdrukte patiënten (hiv-1-RNA <50 kopieën/ml) werden willekeurig aangewezen (1:1) om of hun huidige antiretrovirale therapeutische regime voort te zetten (2 NRTI's plus of een PI, een NNRTI, of een INI) of over te gaan op ABC/DTG/3TC FDC filmomhulde tabletten eenmaal daags (Vroege Switch). Een co-infectie met hepatitis B was een van de belangrijkste exclusiecriteria.

Patiënten waren voornamelijk blank (66%) of zwart (28%) en van het mannelijk geslacht (87%). De voorheen belangrijkste overdrachtsroutes waren via homoseksueel (73%) of heteroseksueel (29%) contact. Het aandeel met een positieve HCV-serologie was 7%. De mediane tijd vanaf de eerste start met ART was ongeveer 4,5 jaar.

Tabel 9: Resultaten van gerandomiseerde behandeling in STRIIVING (Snapshot algoritme)

Studieresultaten (plasma hiv-1-RNA <50 kopieën/ml) op week 24 en week 48 Snapshot Analyse (ITT-E populatie)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	**Huidige ART N=278 n (%)**	**Vroege Switch ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)**	**Late Switch ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)**
Tijdstip van resultaat	**Dag 1 tot Week 24**	**Dag 1 tot Week 24**	**Dag 1 tot Week 48**	**Week 24 tot Week 48**
Virologisch succes	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologisch falen	1 %	1 %	<1 %	1 %
Redenen				
Gegevens in venster niet onder drempelwaarde	1 %	1 %	<1 %	1 %
Geen virologische gegevens	14 %	10 %	17 %	7 %
Stopzetting vanwege bijwerking of overlijden	4 %	0 %	4 %	2 %
Stopzetting vanwege andere redenen	9 %	10 %	12 %	3 %
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudine vaste dosiscombinatie; ART = antiretrovirale therapie; hiv-1 = humaan immunodeficiëntievirus type 1; ITT-E = intent-to-treat exposed.				

Virologische suppressie (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in de ABC/DTG/3TC FDC-groep (85%) was statistisch niet-inferieur ten opzichte van de huidige ART-groepen (88%) op 24 weken. Het gecorrigeerde verschil voor het aandeel en het 95% BI [ABC/DTG/3TC vs. huidige ART] was 3,4%; 95% BI: [-9,1; 2,4]. Na 24 weken gingen alle overgebleven patiënten over op ABC/DTG/3TC FDC (Late Switch). Vergelijkbare niveaus van virologische suppressie werden gehandhaafd in zowel de Vroege als in de Late Switch groepen op 48 weken.

De novo-resistentie bij patiënten bij wie behandeling in SINGLE, SPRING-2 en FLAMINGO faalde

De novo-resistentie tegen de integraseklasse of de NRTI-klasse werd niet gevonden bij patiënten die in de drie genoemde onderzoeken werden behandeld met dolutegravir + abacavir/lamivudine.
Voor wat betreft de vergelijkingsbehandelingen werd kenmerkende resistentie gevonden bij TDF/FTC/EFV (SINGLE; zes met NNRTI geassocieerde resistentie en één met een sterke NRTI-resistentie) en bij 2 NRTI's + raltegravir (SPRING-2; vier met sterke NRTI-resistentie en één met raltegravirresistentie), terwijl de *de novo*-resistentie niet werd gevonden bij patiënten die werden behandeld met 2 NRTI's + DRV/RTV (FLAMINGO).

Pediatrische patiënten

In een open-label, multicentrisch klinisch fase I/II-doseringsonderzoek (IMPAACT P1093/ING112578) werden de farmacokinetische parameters, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van dolutegravir in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen onderzocht bij behandelingsnaïeve of behandelingservaren, INSTI-naïeve met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen in de leeftijd van 4 weken tot 18 jaar. De proefpersonen werden verdeeld over leeftijdscohorten; proefpersonen van 12 tot 18 jaar werden opgenomen in cohort I en proefpersonen van 6 tot 12 jaar werden opgenomen in cohort IIA. In beide cohorten bereikte 67% (16/24) van de proefpersonen die de aanbevolen dosis kregen (bepaald door gewicht en leeftijd) minder dan 50 kopieën per ml hiv-1 RNA in week 48 (Snapshot-algoritme).

DTG/ABC/3TC FDC filmomhulde tabletten en dispergeerbare tabletten werden in een open-label, multicentrisch klinisch onderzoek (IMPAACT 2019) beoordeeld bij behandelingsnaïeve of behandelingservaren, met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen jonger dan 12 jaar met een gewicht van 6 kg tot 40 kg. Resultaten met betrekking tot 57 proefpersonen die ten minste 6 kg wogen en de aanbevolen dosering en formulering (bepaald door de gewichtsklasse) kregen, werden opgenomen in de werkzaamheidsanalyse in week 48. In totaal bereikten respectievelijk 79% (45/57) en 95% (54/57) van de proefpersonen die ten minste 6 kg wogen hiv-1-RNA van minder dan 50 kopieën per ml en minder dan 200 kopieën per ml in week 48 (Snapshot-algoritme).

Abacavir en lamivudine eenmaal daags, in combinatie met een derde antiretroviraal geneesmiddel, werden beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch onderzoek (ARROW) bij met hiv-1geïnfecteerde, behandelingsnaïeve proefpersonen. Proefpersonen die werden gerandomiseerd naar eenmaal daagse toediening (n = 331) en die ten minste 25 kg wogen, kregen abacavir 600 mg en lamivudine 300 mg, in enkelvoudige eenheden of als FDC. In week 96 had 69% van de proefpersonen die abacavir en lamivudine eenmaal daags in combinatie met een derde antiretroviraal geneesmiddel kregen, minder dan 80 kopieën per ml hiv-1 RNA.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Van de filmomhulde Triumeq-tablet is aangetoond dat die bio-equivalent is aan een filmomhulde tablet met dolutegravir als enkelvoudig middel gebruikt in combinatie met een combinatietablet met vaste doses abacavir en lamivudine (ABC/3TC FDC) die afzonderlijk werd toegediend. Dit werd aangetoond in een met een enkelvoudige dosis verricht tweeweg crossover bio-equivalentie-onderzoek naar Triumeq (op de nuchtere maag) versus 1 x een tablet met 50 mg dolutegravir samen met 1 x een tablet met 600 mg abacavir/300 mg lamivudine (op de nuchtere maag) bij gezonde vrijwilligers (n = 66).

De relatieve biologische beschikbaarheid van abacavir en lamivudine toegediend in de vorm van dispergeerbare tabletten is vergelijkbaar met die van filmomhulde tabletten. De relatieve biologische beschikbaarheid van dolutegravir toegediend in de vorm van dispergeerbare tabletten is ongeveer 1,7 keer zo hoog als die van filmomhulde tabletten. De dispergeerbare Triumeq-tabletten zijn dus niet rechtstreeks uitwisselbaar met filmomhulde Triumeq-tabletten (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetische eigenschappen van dolutegravir, lamivudine en abacavir worden hieronder beschreven.

Absorptie

Dolutegravir, abacavir en lamivudine worden snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van dolutegravir is niet vastgesteld. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal ingenomen abacavir en lamivudine bij volwassenen is respectievelijk ongeveer 83% en 80-85%. De gemiddelde tijd tot het bereiken van maximale serumconcentraties (t_{max}) is respectievelijk ongeveer 2 tot 3 uur (na dosistoediening voor de tabletvorm), 1,5 uur en 1,0 uur voor respectievelijk dolutegravir, abacavir en lamivudine.

Blootstelling aan dolutegravir was doorgaans vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen. Bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassen proefpersonen waren na dolutegravir 50 mg filmomhulde tabletten eenmaal daags de steady-state farmacokinetische parameters (geometrisch gemiddelde [%CV]) gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg.uur/ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml en C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Na een enkelvoudige dosis van 600 mg abacavir, is de gemiddelde (CV) C_{max} 4,26 µg/ml (28%) en de gemiddelde (CV) AUC_{∞} 11,95 µg.uur/ml (21%). Na meerdere doses oraal toegediende lamivudine 300 mg eenmaal daags gedurende zeven dagen is de gemiddelde (CV) steady-state-C_{max} 2,04 µg/ml (26%) en de gemiddelde (CV) AUC_{24} 8,87 µg.uur/ml (21%).

Het effect van een vetrijke maaltijd op de dispergeerbare Triumeq-tablet werd beoordeeld in een enkele dosis, 2-cohort, crossover onderzoek. De plasma-C_{max} nam af voor dolutegravir (29%), abacavir (55%) en lamivudine (36%) na toediening van dispergeerbare Triumeq-tabletten met een vetrijke maaltijd. De AUC werd voor alle 3 de bestanddelen niet beïnvloed door voedsel. Deze resultaten geven aan dat dispergeerbare Triumeq-tabletten met of zonder voedsel kunnen worden ingenomen.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van dolutegravir (na orale toediening in suspensievorm, Vd/F) wordt geschat op 12,5 l. Na intraveneuze toediening van abacavir en lamivudine was het gemiddelde schijnbare distributievolume respectievelijk 0,8 en 1,3 l/kg.

Gebaseerd op *in-vitro*gegevens bindt dolutegravir zich in hoge mate (> 99%) aan humane plasma-eiwitten. De binding van dolutegravir aan plasma-eiwitten is onafhankelijk van de concentratie dolutegravir. De totale bloed- en plasmaconcentratieratio's voor de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit lagen gemiddeld tussen 0,441 en 0,535, wat duidt op de minimale associatie van radioactiviteit met cellulaire bloedbestanddelen. De ongebonden fractie dolutegravir in plasma is verhoogd bij lage niveaus serumalbumine (<35 g/l) zoals gezien bij proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie. Plasma-eiwitbindingsstudies *in vitro* geven aan dat abacavir bij therapeutische concentraties slechts weinig tot matig (~49%) bindt aan humane plasma-eiwitten. Lamivudine vertoont lineaire farmacokinetiek over het therapeutisch doseringsbereik en vertoont beperkte plasma-eiwitbinding *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abacavir en lamivudine zijn aanwezig in de liquor cerebrospinalis (liquor).

Bij 13 behandelingsnaïeve proefpersonen op een stabiele behandeling met dolutegravir plus abacavir/lamivudine, was de dolutegravirconcentratie in de liquor gemiddeld 18 ng/ml (vergelijkbaar met de ongebonden plasmaconcentratie en hoger dan de IC_{50}). Studies met abacavir tonen een liquor-plasma-AUC-ratio tussen de 30 en 44%. De waargenomen waarden van de piekconcentraties zijn 9 maal zo groot als de IC_{50} van abacavir van 0,08 µg/ml of 0,26 µM als abacavir gegeven wordt in een dosering van 600 mg tweemaal daags. De gemiddelde liquor-serumratio van de lamivudineconcentratie 2-4 uur na orale toediening was circa 12%. De werkelijke mate van penetratie van lamivudine in het CZS en de relatie daarvan met eventuele klinische werkzaamheid is onbekend.

Dolutegravir is aanwezig in de vrouwelijke en mannelijke voortplantingsorganen. De AUC in cervicovaginaal vocht, cervicaal weefsel en vaginaal weefsel was 6-10% van die in het bijbehorende plasma bij steady state. De AUC in het sperma was 7% en de AUC in het rectale weefsel 17% van die in het bijbehorende plasma bij steady state.

Biotransformatie

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd via UGT1A1, met een kleine CYP3A-component (9,7% van de totale dosis toegediend in een massabalansonderzoek bij mensen). Dolutegravir is het belangrijkste circulerende bestanddeel in het plasma; de renale eliminatie van de onveranderde werkzame stof is laag (< 1% van de dosis). Drieënvijftig procent van de totale orale dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de feces. Het is onbekend of dit geheel of gedeeltelijk toe te schrijven is aan niet-geabsorbeerde werkzame stof of uitscheiding via de gal van het glucuronidaatconjugaat, dat verder kan worden afgebroken om in het darmlumen de oorspronkelijke verbinding te vormen. Tweeëndertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, in de vorm van onder meer etherglucuronide van dolutegravir (18,9% van de totale dosis), N-dealkylatiemetaboliet (3,6% van de totale dosis) en een metaboliet die wordt gevormd door oxidatie van de benzylkoolstof (3,0% van de totale dosis).

Abacavir wordt primair gemetaboliseerd door de lever, waarbij circa 2% van de toegediende dosis onveranderd renaal wordt uitgescheiden. De primaire metabolisatieweg bij de mens is via alcoholdehydrogenase en glucuronidering, waarbij het 5'-carboxylzuur en het 5'-glucuronide worden gevormd, die ongeveer 66% van de toegediende dosis uitmaken. Deze metabolieten worden uitgescheiden in de urine.

Lamivudine wordt in geringe mate gemetaboliseerd. Het wordt voornamelijk onveranderd geëlimineerd via renale secretie van onveranderd lamivudine. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties met lamivudine is laag, gezien de geringe graad van levermetabolisme (5-10%).

Geneesmiddelinteracties

Dolutegravir vertoonde *in vitro* geen directe of een zwakke remming (IC_{50}>50 µM) van de enzymen cytochroom P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 of UGT2B7, of de transporters P-gp, BCRP, BSEP, organisch aniontransportpolypeptide 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multigeneesmiddelresistentie-eiwit 2 (MRP2) of MRP4. Dolutegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir een invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten zijn van belangrijke enzymen of transporters (zie rubriek 4.5).

In vitro was dolutegravir geen substraat van menselijk OATP 1B1, OATP 1B3 of OCT 1.

In vitro remde noch induceerde abacavir CYP-enzymen (anders dan CY1A1 en CYP3A4 [beperkte mogelijkheid], zie rubriek 4.5) en vertoonde het geen of een zwakke remming van OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP en P-gp of MATE2-K. Er wordt daarom niet verwacht dat abacavir de plasmaconcentraties beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporters zijn.

Abacavir werd niet significant gemetaboliseerd door CYP-enzymen. *In vitro* was abacavir geen substraat van OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 of MRP4. Er wordt daarom niet verwacht dat geneesmiddelen die deze transporters moduleren de plasmaconcentraties van abacavir beïnvloeden.

In vitro remde noch induceerde lamivudine CYP-enzymen (zoals CYP3A4, CYP2C9 of CYP2D6) en vertoonde het geen of een zwakke remming van OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 of MATE2-K. Er wordt daarom niet verwacht dat lamivudine de plasmaconcentraties beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporters zijn.

Lamivudine werd niet significant door CYP-enzymen gemetaboliseerd

Eliminatie

Dolutegravir heeft een terminale halfwaardetijd van ~14 uur. De schijnbare orale klaring (CL/F) is ongeveer 1 l/u bij met hiv geïnfecteerde patiënten, gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse.

De gemiddelde halfwaardetijd van abacavir is ongeveer 1,5 uur. De geometrisch gemiddelde terminale halfwaardetijd van het intracellulaire werkzame gedeelte, carbovirtrifosfaat (TP), bij steady state is 20,6 uur. Na meerdere orale doses abacavir 300 mg tweemaal daags is er geen sprake van significante accumulatie van abacavir. Eliminatie van abacavir vindt plaats via levermetabolisatie met daaropvolgende uitscheiding van de metabolieten in voornamelijk de urine. De metabolieten en het onveranderde abacavir in de urine vormen circa 83% van de toegediende dosis abacavir. De rest wordt geëlimineerd in de feces.

De waargenomen halfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. Voor patiënten die lamivudine 300 mg eenmaal daags krijgen, was de terminale intracellulaire halfwaardetijd van lamivudine-TP 16-19 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is ongeveer 0,32 L/uur/kg, voornamelijk via renale klaring (> 70%) via het organisch-kationtransportsysteem. Studies bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine beïnvloed wordt door renale disfunctie. Dosisvermindering is vereist voor patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In een gerandomiseerd onderzoek naar dosisbereik bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen behandeld met monotherapie met dolutegravir (ING111521) werd een snelle en dosisafhankelijke antivirale werking aangetoond, met een gemiddelde afname in hiv-1-RNA van 2,5 log_{10} op dag 11 voor de dosis van 50 mg. Deze antivirale respons werd gedurende 3 tot 4 dagen na de laatste dosis vastgehouden in de groep met 50 mg.

Intracellulaire farmacokinetiek

De geometrische gemiddelde terminale intracellulaire halfwaardetijd van carbovir-TP bij steady state was 20,6 uur, tegenover een geometrische gemiddelde plasmahalfwaardetijd van abacavir van 2,6 uur. De terminale intracellulaire halfwaardetijd van lamivudine-TP was verlengd tot 16-19 uur. Dit maakt een eenmaal daagse dosering van ABC en 3TC mogelijk.

Speciale groepen

Verminderde leverfunctie
Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor dolutegravir, abacavir en lamivudine afzonderlijk.

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever. Een enkelvoudige dosis van 50 mg dolutegravir werd toegediend bij 8 proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) en bij 8 gematchte gezonde volwassen controlepersonen. Hoewel de totale dolutegravirconcentratie in plasma vergelijkbaar was, werd voor wat betreft de blootstelling aan ongebonden dolutegravir een verhoging van 1,5 tot 2 keer gezien bij proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie in vergelijking met gezonde controlepersonen. Een dosisaanpassing wordt niet nodig geacht voor patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie. Het effect van een ernstig verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van dolutegravir is niet onderzocht.

Abacavir wordt primair gemetaboliseerd in de lever. De farmacokinetiek van abacavir is bestudeerd bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score 5-6) die een enkelvoudige dosis van 600 mg kregen. De resultaten lieten een gemiddeld 1,89-voudige stijging [1,32; 2,70] van de abacavir-AUC, en een gemiddeld 1,58-voudige stijging [1,22; 2,04] van de eliminatiehalfwaardetijd van abacavir zien. Er is geen aanbeveling voor dosisvermindering mogelijk bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie, als gevolg van aanzienlijke verschillen in de blootstelling aan abacavir.

Gegevens verkregen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant beïnvloed wordt door leverdisfunctie.

Gebaseerd op de gegevens die zijn verkregen voor abacavir, wordt Triumeq niet aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie
Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor dolutegravir, lamivudine en abacavir afzonderlijk.

De renale klaring van de onveranderde werkzame stof is een minder belangrijke eliminatieroute voor dolutegravir. Een onderzoek naar de farmacokinetiek van dolutegravir werd uitgevoerd bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min). Er werden geen

klinisch significante farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) en gematchte gezonde proefpersonen. Dolutegravir is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd werden, maar er worden geen verschillen in blootstelling verwacht.

Abacavir wordt primair gemetaboliseerd door de lever, waarbij ongeveer 2% van abacavir onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De farmacokinetiek van abacavir bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie is gelijk aan die bij patiënten met een normale nierfunctie.

Onderzoeken met lamivudine tonen aan dat de plasmaconcentraties (AUC) verhoogd zijn bij patiënten met verminderde nierfunctie, als gevolg van afname van de klaring.

Gebaseerd op de gegevens over lamivudine, worden dispergeerbare Triumeq-tabletten niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min (zie rubriek 4.2).

Ouderen
Farmacokinetische populatieanalyse van dolutegravir met gegevens van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen toonde aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de dolutegravirblootstelling.

De farmacokinetische gegevens voor dolutegravir, abacavir en lamivudine bij proefpersonen >65 jaar zijn beperkt.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van filmomhulde en dispergeerbare dolutegravir-tabletten bij met hiv-1 geïnfecteerde zuigelingen, kinderen en adolescenten van ≥4 weken tot <18 jaar werd beoordeeld in twee lopende onderzoeken (IMPAACT P1093/ING112578 en ODYSSEY/201296). De gemiddelde AUC_{0-24h} en C_{24h} van dolutegravir bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische proefpersonen die ten minste 6 kg wogen, waren vergelijkbaar met die bij volwassenen na 50 mg eenmaal daags of 50 mg tweemaal daags. De gemiddelde C_{max} is hoger bij pediatrische patiënten, maar de toename wordt niet beschouwd als klinisch relevant aangezien de veiligheidsprofielen bij pediatrische en volwassen proefpersonen vergelijkbaar waren.

De farmacokinetiek van Triumeq filmomhulde en dispergeerbare tabletten bij met hiv-1 geïnfecteerde, behandelingsnaïeve of behandelingservaren kinderen jonger dan 12 jaar is geëvalueerd in een onderzoek (IMPAACT 2019). De gemiddelde AUC_{0-24h}, C_{24h} en C_{max} voor dolutegravir, abacavir en lamivudine bij de aanbevolen doseringen van Triumeq filmomhulde en dispergeerbare tabletten bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische proefpersonen die ten minste 6 kg tot minder dan 40 kg wogen, lagen binnen de waargenomen blootstellingsbereiken bij de aanbevolen doseringen van de afzonderlijke producten bij volwassenen en kinderen.

Er zijn farmacokinetische gegevens beschikbaar voor abacavir en lamivudine bij kinderen en adolescenten die aanbevolen dosisregimes van de orale oplossing en tabletformuleringen krijgen. De farmacokinetische parameters zijn vergelijkbaar met de parameters die gemeld zijn bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten die 6 kg tot 25 kg wegen, vallen de voorspelde blootstellingen (AUC_{0-24h}) voor abacavir en lamivudine met dispergeerbare Triumeq-tabletten in de aanbevolen doses binnen het voorspelde blootstellingsbereik van de afzonderlijke bestanddelen op basis van populatiefarmacokinetische modellering en simulatie.

Polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen
Er is geen bewijs dat vaak voorkomende polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen de farmacokinetiek van dolutegravir in een klinisch betekenisvolle mate veranderen. In een meta-analyse met farmacogenomische monsters die verzameld werden tijdens klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen, hadden proefpersonen met UGT1A1-genotypen (n=7) die zorgen voor een slechte metabolisering van dolutegravir een 32% lagere klaring van dolutegravir en een 46% hogere AUC dan proefpersonen met genotypen die geassocieerd worden met een normale metabolisering via UGT1A1 (n=41).

Geslacht
Farmacokinetische populatieanalyses met gepoolde farmacokinetische gegevens uit fase IIb- en fase III-onderzoeken met volwassenen toonden geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan dolutegravir. Er is geen bewijs dat een dosisaanpassing van dolutegravir, abacavir of lamivudine nodig is op basis van de effecten van geslacht op de farmacokinetische parameters.

Ras
Farmacokinetische populatieanalyses met gepoolde farmacokinetische gegevens uit fase IIb- en fase III-studies met volwassenen toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan dolutegravir. De farmacokinetiek van dolutegravir na toediening van een enkelvoudige orale dosis aan Japanse proefpersonen lijkt vergelijkbaar te zijn met de waargenomen parameters bij westerse proefpersonen (uit de VS). Er is geen bewijs dat een dosisaanpassing van dolutegravir, abacavir of lamivudine nodig is op basis van de effecten van ras op de farmacokinetische parameters.

Co-infectie met hepatitis B of C
Populatiefarmacokinetische analyse wees erop dat een co-infectie met het hepatitis C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan dolutegravir. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over proefpersonen met een co-infectie met hepatitis B (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van de combinatie van dolutegravir, abacavir en lamivudine bij dieren, met uitzondering van een negatieve *in-vivo*micronucleustest bij ratten waarbij de combinatie van abacavir en lamivudine werd getest.

Mutageniteit en carcinogeniteit

Dolutegravir was niet mutageen of clastogeen bij *in-vitro*testen in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*micronucleustest bij knaagdieren.

Abacavir noch lamivudine was mutageen in bacteriële testsystemen, maar remmen, in overeenstemming met andere nucleosideanalogen, cellulaire DNA-replicatie tijdens *in-vitro*testen bij zoogdieren, zoals in de muislymfoomtest. De resultaten van een *in-vivo*micronucleustest bij ratten met de combinatie van abacavir en lamivudine waren negatief.

Lamivudine heeft geen genotoxische activiteit vertoond in de *in-vivo*studies. Abacavir kan bij hoge testconcentraties in geringe mate chromosoombeschadigingen veroorzaken, zowel *in vitro* als *in vivo*.

De eventuele carcinogeniteit van een combinatie van dolutegravir, abacavir en lamivudine is niet getest. Dolutegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten. Bij langdurige orale carcinogeniteitsstudies bij ratten en muizen vertoonde lamivudine geen carcinogeniteit. Bij carcinogeniteitsstudies met oraal toegediend abacavir bij muizen en ratten werd een verhoogde incidentie van maligne en niet-maligne tumoren gevonden. Maligne tumoren traden op in de preputiumklieren bij mannelijke dieren en in de clitorisklieren bij vrouwelijke dieren van beide soorten en bij ratten in de schildklier van mannelijke dieren en in de lever, urineblaas, lymfeklieren en subcutis van vrouwelijke dieren.

De meeste van deze tumoren traden op bij de hoogste abacavirdosering, van 330 mg/kg/dag bij muizen en 600 mg/kg/dag bij ratten. De uitzondering hierop was de tumor in de preputiumklieren, die optrad bij een dosering van 110 mg/kg bij muizen. De systemische blootstelling op het 'no effect'-niveau bij muizen en ratten was equivalent aan 3 en 7 maal de systemische blootstelling bij de mens tijdens behandeling. Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend is, suggereren deze gegevens dat het klinische voordeel voor de mens opweegt tegen het potentiële carcinogene risico.

Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses dolutegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (maximaal 26 weken) en apen (maximaal 38 weken). Het primaire effect van dolutegravir bij ratten en apen was maag-darmintolerantie of -irritatie bij doses die systemische blootstellingen veroorzaakten van respectievelijk ongeveer 38 en 1,5 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op AUC. Omdat maag-darmintolerantie wordt beschouwd het gevolg te zijn van plaatselijke toediening van werkzame stof, zijn de maten mg/kg of mg/m^2 geschikte determinanten van de veiligheid voor deze toxiciteit. Maag-darmintolerantie bij apen trad op bij 30 keer de mg/kg-equivalente dosis voor mensen (gebaseerd op een persoon van 50 kg) en 11 keer de mg/m^2-equivalente dosis voor mensen voor een totale dagelijkse klinische dosis van 50 mg.

In toxicologie-onderzoeken werd aangetoond dat abacavir het gewicht van de lever bij ratten en apen verhoogt. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Er zijn geen aanwijzingen uit klinische onderzoeken dat abacavir hepatotoxisch is. Bovendien is er geen autoinductie van het abacavirmetabolisme of inductie van het metabolisme van andere via de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen waargenomen bij mensen.

Lichte degeneratie van het myocard werd waargenomen in de harten van ratten en muizen na toediening van abacavir gedurende twee jaar. De systemische blootstelling was gelijk aan 7 tot 21 maal de verwachte systemische blootstelling bij de mens. De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

Reproductietoxicologie

In reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren werd aangetoond dat dolutegravir, lamivudine en abacavir de placenta passeren.

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere ratten bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 17 van de zwangerschap wekte geen maternale toxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniteit op (50 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, indien gebruikt in combinatie met abacavir en lamivudine, gebaseerd op AUC).

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere konijnen bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 18 van de zwangerschap wekte geen ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniteit op (0,74 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, indien gebruikt in combinatie met abacavir en lamivudine, gebaseerd op AUC). Bij konijnen werd maternale toxiciteit (verminderde voedselconsumptie, weinig/geen feces/urine, onderdrukte toename van het lichaamsgewicht) waargenomen bij 1.000 mg/kg (0,74 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, indien gebruikt in combinatie met abacavir en lamivudine, gebaseerd op AUC).

Lamivudine was niet teratogeen in dierstudies, maar er waren indicaties van een toename van de vroege sterfte van embryo's bij konijnen bij relatief lage systemische blootstelling vergeleken met die bereikt bij de mens. Een soortgelijk effect werd niet gezien bij ratten, zelfs niet bij zeer hoge systemische blootstelling.

Abacavir vertoonde toxiciteit voor het zich ontwikkelende embryo en de foetus bij ratten maar niet bij konijnen. Deze bevindingen waren onder meer afname van het foetale lichaamsgewicht, foetaal oedeem en toename van skeletafwijkingen/misvormingen, vroege intra-uteriene sterfte en doodgeboorten. Er kan geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het teratogeen potentieel van abacavir vanwege deze embryofoetale toxiciteit.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat dolutegravir, abacavir en lamivudine geen effect hebben op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Acesulfaamkalium
Crospovidon
Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose
Povidon
Verkiezelde microkristallijne cellulose (cellulose, microkristallijn; silica, colloïdaal vochtvrij)
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumstearylfumaraat
Aardbeienroomaroma
Sucralose

Tabletomhulling
Geel ijzeroxide (E172)
Macrogol
Poly(vinyl)alcohol - gedeeltelijk gehydrolyseerd
Talk
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden. Verwijder het droogmiddel niet. Slik het droogmiddel niet door.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van opaak wit HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) afgesloten met door kinderen moeilijk te openen doppen van polypropyleen met een warmte-inductieafdichting met een bekleding van polyethyleen.

Elke fles bevat 90 dispergeerbare tabletten en een droogmiddel.

Bij de verpakking wordt een kunststof maatbeker met maatstrepen met intervallen van 5 ml, tussen 15 ml en 40 ml, geleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De dispergeerbare tabletten moeten worden gedispergeerd in drinkwater. De tablet(ten) moet(en) volledig gedispergeerd zijn in 20 ml drinkwater (bij gebruik van 4, 5 of 6 tabletten) of 15 ml drinkwater (bij gebruik van 3 tabletten) in de bijgeleverde maatbeker voordat deze wordt (worden) doorgeslikt en moet(en) gegeven worden binnen 30 minuten na bereiding (zie rubriek 4.2 en de stapsgewijze instructies).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/940/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 september 2014
Datum van laatste verlenging: 20 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 oktober 2025 (v6)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.