República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-8247-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Noviembre de 2020

Referencia: EX-2020-36276870-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-36276870-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA representante en Argentina de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIUMEQ / DOLUTEGRAVIR – ABACAVIR - LAMIVUDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SÓDICO 52,6 mg) 50 mg – ABACAVIR (COMO ABACAVIR SULFATO 702 mg) 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg; aprobada por Certificado Nº 57823.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA representante en Argentina de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIUMEQ / DOLUTEGRAVIR – ABACAVIR - LAMIVUDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / DOLUTEGRAVIR (COMO DOLUTEGRAVIR SÓDICO 52,6 mg) 50 mg – ABACAVIR (COMO ABACAVIR SULFATO 702 mg) 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-65156824-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-65157000-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57823, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-36276870-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.03 16:07:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.03 16:07:45 -03:00

TRIUMEQ
DOLUTEGRAVIR 50 mg/
ABACAVIR 600 mg/LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos
Administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto contiene: Dolutegravir (como sal sódica) 50 mg, Abacavir (como sulfato) 600 mg y Lamivudina 300mg.

Excipientes: Manitol; Celulosa microcristalina; Povidona K29/32; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Opadry II Morado 85F90057.

ACCIÓN TERAPEUTICA
Antivirales para uso sistémico, combinación de antivirales para el tratamiento de infecciones por el HIV, código ATC: J05AR13

INDICACIONES
TRIUMEQ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) y que pesen al menos 40 kg.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral *in vitro*
Dolutegravir, abacavir y lamivudina han demostrado inhibir la replicación de cepas de laboratorio y aislamientos clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y monocitos/macrófagos activados. La concentración de principio activo necesaria para

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

inhibir el 50% de la replicación viral eficaz (CI_{50} - concentración inhibitoria máxima media) varía según el tipo de virus y de la célula huésped.

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

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

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

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

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

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

La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se antagonizó cuando se combinó con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, el inhibidor no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

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

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

Resistencia

Resistencia *in vitro*: (dolutegravir)

Página 3 de 94
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH III durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F. Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron las mutaciones E92Q (cambio [fold change] de 3 veces) y G193E (cambio [fold change] de 3 veces). Estas mutaciones fueron seleccionadas en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir).

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

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

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

Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron setecientos cinco aislados con resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir tiene un fold change <10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos.

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

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han seleccionado *in vitro* e *in vivo* aislados del VIH-1 resistentes a abacavir y relacionados con cambios genotípicos específicos en la región del codón de la transcriptasa inversa (TI) (codones M184V, K65R, L74V e Y115F). Durante la selección a abacavir *in vitro* la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI_{50}, por debajo del corte clínico para abacavir de 4,5 [fold change]. Se continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias las combinaciones de tres mutaciones para conferir un cambio [fold change] de más de 8 veces en la sensibilidad.

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

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

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

Efectos en el electrocardiograma

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de TRIUMEQ en sujetos infectados por el VIH no tratados previamente, se basa en los análisis de los datos de un número de ensayos clínicos. Los análisis incluyeron dos ensayos clínicos aleatorizados, internacionales, doble ciego, con control activo SINGLE (ING114467) y SPRING-2 (ING113086), el ensayo internacional, abierto, con control activo FLAMINGO (ING114915), y el estudio aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de no inferioridad ARIA (ING117172).

El estudio STRIIVING (201147), fue un estudio aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico, de no inferioridad de switch en sujetos virológicamente suprimidos sin historia documentada de resistencia a ninguna clase.

En el estudio SINGLE, 833 pacientes fueron tratados con 50 mg de dolutegravir una vez al día junto con una dosis fija de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC), o bien una dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). En el inicio, la mediana de edad de los pacientes fue de 35 años, el 16% eran mujeres, el 32% no eran blancos, el 7% presentaba coinfección de hepatitis C y el 4% era categoría C de los CDC; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los resultados de la Semana 48 (incluyendo los resultados de las covariables clave iniciales) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de SINGLE a las 48 semanas (algoritmo snapshot)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	48 semanas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC una vez al día N=414	**EFV/TDF/FTC una vez al día N=419**
ARN VIH-1 <50 copias/ml	88%	81%
Diferencia de tratamiento*	7,4% (IC 95%: 2,5%; 12,3%)	
No Respuesta Virológica †	5%	6%
No hay datos virológicos en la ventana de 48 semanas	7%	13%
Razones		
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a eventos adversos o muerte‡	2%	10%
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a otras causas§	5%	3%
Ausencia de datos durante la ventana pero en estudio	0	<1%
ARN VIH-1 <50 copias/ml por covariables iniciales		
Carga viral en plasma basal (copias/ml)	n/N (%)	n/N (%)
≤100.000 >100.000	253/280 (90%) 111/134 (83%)	238/288 (83%) 100/131 (76%)
CD4+ basales (células/mm^3)		
<200 200 a <350 ≥350	45/57 (79%) 143/163 (88%) 176/194 (91%)	48/62 (77%) 126/159 (79%) 164/198 (83%)
Sexo		
Hombre Mujer	307/347 (88%) 57/67 (85%)	291/356 (82%) 47/63 (75%)
Raza		
Blanca Afro-americano/ Herencia africana/otra	255/284 (90%) 109/130 (84%)	238/285 (84%) 99/133 (74%)
Edad (años)		
<50 ≥50	319/361 (88%) 45/53 (85%)	302/375 (81%) 36/44 (82%)

* Ajustada por factores de estratificación basal.
† Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la Semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.
‡ Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o muerte en cualquier punto de tiempo desde el día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la Semana 48, si esto dio como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis.
§ Incluye motivos tales como retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, traslado, desviación del protocolo.
Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg en forma de Kivexa/Epzicom combinación a dosis fija (CDF)
EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg, emtricitabina 200 mg en forma de Atripla CDF.

En el análisis primario de las 48 semanas, la proporción de pacientes con supresión virológica en la rama de dolutegravir + ABC/3TC, fue superior a la de la rama de EFV/TDF/FTC, p=0,003, la misma diferencia de tratamiento se observó en pacientes definidos por un nivel ARN VIH inicial (< o > 100.000 copias/ml). La mediana de tiempo para la supresión viral fue más corta con ABC/3TC + DTG (28 *vs* 84 días, p<0,0001). El

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cambio medio ajustado en el recuento de células T CD4+ desde la situación basal fue de 267 células/mm^3 *vs* 208 células/mm^3, respectivamente (p<0,001). Tanto el tiempo hasta la supresión viral como el cambio desde la situación basal fueron pre-especificados y ajustados para la multiplicidad. A las 96 semanas, la respuesta fue 80% vs 72%, respectivamente. La diferencia en el punto final se mantuvo estadísticamente significativa, (p=0,006). Las respuestas estadísticamente superiores en DTG + ABC/3TC estuvieron marcadas por una mayor tasa de retiradas debido a EAs en la rama EFV/TDF/FTC, independientemente del estrato de carga viral. En general, las diferencias de tratamiento en la Semana 96 son aplicables a los pacientes con alta y baja carga viral basal. A las 144 semanas en la fase abierta de SINGLE, se mantuvo la supresión viral, la rama DTG + ABC/3TC (71%) fue superior a la rama de EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia de tratamientos fue 8,3% (2,0; 14,6).

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

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

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

* Ajustada por factores de estratificación basal.
† Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la Semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.
‡Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o muerte en cualquier punto de tiempo desde el Día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la Semana 48, si esto dio como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis.
§ Incluye motivos tales como desviación del protocolo, pérdida de seguimiento y retirada del consentimiento.
Notas: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Tabla 3: Resultados demográficos y virológicos del tratamiento aleatorizado de FLAMINGO a la Semana 48 (algoritmo snapshot)

	DTG 50 mg una vez al día + 2 INTI N=242	**DRV+RTV 800mg + 100mg una vez al día + 2 INTI N=242**
Demografía		
Mediana de edad (años)	34	34
Mujer	13%	17%
No-blanco	28%	27%
Hepatitis B y/o C	11%	8%
CDC clase C	4%	2%
INTI de base ABC/3TC	33%	33%
Resultados de eficacia de la Semana 48		
ARN VIH-1 <50 copias/ml	90%	83%
Diferencia de tratamiento*	7,1% (IC 95%: 0,9%; 13,2%)	
No respuesta virológica†	6%	7%
No hay datos virológicos en la ventana a la Semana 48	4%	10%
Razones		
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a eventos adversos o muerte‡	1%	4%
Estudio interrumpido/estudio de fármaco interrumpido debido a otras causas §	2%	5%
Ausencia de datos durante la ventana pero en estudio	<1%	2%
ARN VIH-1 <50 copias/ml para aquellos con ABC/3TC	90%	85%
Mediana de tiempo hasta la supresión viral **	28 días	85 días

* Ajustada por factores de estratificación basal, p=0,025.
† Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la Semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían ≥50 copias en la ventana de las 48 semanas.
‡ Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o muerte en cualquier punto de tiempo desde el Día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la Semana 48, si esto dio como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis.
§ Incluye motivos tales como retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, desviación del protocolo
** p<0,001.
Notas: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.

A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo de dolutegravir (80%) fue superior a la del grupo DRV/r (68%), (diferencia de tratamiento ajustada [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; IC 95%: [4,7; 20,2]). Las tasas de respuesta a las 96 semanas fueron 82% para DTG + ABC/3TC y 75% para DRV/r + ABC/3TC.

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

Tabla 4: Resultados demográficos y virológicos de la Semana 48 del tratamiento aleatorizado de ARIA *(*Algoritmo snapshot)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	CDF: DTG/ABC/3TC N=248	CDF: ATV+RTV+TDF/FTC N=247
Demografía		
Mediana de edad (años)	37	37
Mujer	100%	100%
No blanca	54%	57%
Hepatitis B y/o C	6%	9%
CDC clase C	4%	4%
Resultados de eficacia de la Semana 48		
ARN VIH-1 <50 copias/ml	82%	71%
Diferencia de tratamiento	10,5 (3,1% a 17,8%) [p=0,005]	
Fallo virológico	6%	14%
Razones		
Datos en la ventana no por debajo del umbral 50 c/ml	2%	6%
Interrupción por falta de eficacia	2%	<1%
Interrupción por otras razones pero no por debajo del umbral	3%	7%
Datos no virológicos	12%	15%
Interrupción debido a EA o muerte	4%	7%
Interrupción por otras razones	6%	6%
Ausencia de datos durante la ventana pero en estudio	2%	2%

EA = efecto adverso.
VIH-1 - virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
CDF DTG/ABC/3TC - combinación de dosis fija de abacavir/dolutegravir/lamivudina
CDF ATV+RTV+TDF/FTC - combinación de dosis fija de atazanavir más ritonavir más tenofovir disoproxilo/emtricitabina

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 5: Resultados del tratamiento aleatorizado de STRIIVING (Algoritmo snapshot)

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

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

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

No se detectó resistencia *de novo* a la clase de integrasa o la clase INTI en ninguno de los pacientes que fueron tratados con dolutegravir + abacavir/lamivudina en los tres estudios mencionados.
Para los comparadores se detectó resistencia con TDF/FTC/EFV (SINGLE; seis con resistencia asociada a INNTI y uno con resistencia mayor a INTI) y con 2 INTIs + raltegravir (SPRING-2; cuatro con resistencia mayor a INTI y uno con resistencia a raltegravir), mientras que ninguna resistencia *de novo* fue detectada en los pacientes tratados con 2 INTIs + DRV/RTV (FLAMINGO).

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos, de seguridad, tolerabilidad y eficacia de dolutegravir fueron evaluados en un estudio multicéntrico de Fase I/II de 48 semanas, abierto (P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en bebés, niños y adolescentes infectados por el VIH-1.

A las 24 semanas, 16 de 23 (69%) adolescentes (de 12 a 17 años de edad) tratados con dolutegravir una vez al día (35 mg n=4; 50 mg n=19) además de TBO lograron una carga viral de <50 copias/ml.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Veinte de los 23 niños y adolescentes (87%) tuvieron una disminución >1 log_{10} c/ml desde el inicio en el ARN VIH-1 o ARN VIH-1 <400 c/ml en la Semana 24. Cuatro pacientes tuvieron fracaso virológico, ninguno de los cuales tenía resistencia a INI en el momento del fracaso virológico.

Propiedades farmacocinéticas

El comprimido de TRIUMEQ ha demostrado ser bioequivalente al comprimido del monofármaco de dolutegravir y al comprimido de la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (CDF ABC/3TC) administrados por separado. Esto fue demostrado en un estudio de bioequivalencia de TRIUMEQ (en ayunas) versus un comprimido x 50 mg de dolutegravir más un comprimido x 600 mg abacavir/300 mg lamivudina (en ayunas) en una dosis única, con grupos cruzados de 2 vías en sujetos sanos (n=66). Se evaluó el efecto de una comida alta en grasa con el comprimido de TRIUMEQ en un subgrupo de sujetos de este estudio (n=12). La C_{max} plasmática y AUC de dolutegravir tras la administración de TRIUMEQ con una comida alta en grasa fueron un 37% y un 48% superior, respectivamente, que aquellos a los que se les administró TRIUMEQ en estado de ayuno. Esto no se considera clínicamente significativo (ver Absorción). El efecto de los alimentos en las exposiciones plasmáticas de abacavir y lamivudina tras la administración de TRIUMEQ con una comida alta en grasa fue muy similar a los efectos de los alimentos previamente observados con CDF ABC/3TC. Estos resultados indican que TRIUMEQ puede tomarse con o sin alimentos.

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

Absorción

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

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

La C_{max} y AUC plasmáticas de dolutegravir tras la administración de TRIUMEQ con una comida alta en grasa fueron 37% y 48% superiores, respectivamente, que aquellos a los que se les administró TRIUMEQ en el estado de ayuno. Para abacavir hubo una disminución del 23% en la C_{max} mientras que el AUC se mantuvo sin cambios. La exposición a lamivudina fue similar con y sin comida. Estos resultados indican que TRIUMEQ puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

En 13 sujetos no tratados previamente bajo un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentracion de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI_{50}). Estudios realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 µg/ml ó 0,26 µM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día. La relación media de la concentración en LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración por vía oral fue, aproximadamente, del 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

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

Metabolismo

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

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

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

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir demonstró no presentar inhibición directa o presentar interacción débil (CI_{50} >50 µM) de las enzimas del citocromo P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o los transportadores P-gp, BCRP, BSEP, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2) o MRP4. *In vitro,*dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de fármacos que son sustrato de las principales enzimas o transportadores (ver **Interacciones medicamentosas**).

In vitro, dolutegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3 u OCT 1 humanas.

In vitro, abacavir no inhibió ni indujo las enzimas CYP (como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demuestra una nula o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP y P-gp o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que abacavir afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

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

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

Lamivudina no fue metabolizada significativamente por las enzimas CYP.

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~14 horas. En base a un análisis farmacocinético poblacional, el clearance oral aparente (CL/F) es aproximadamente de 1 l/h en pacientes infectados por elVIH.

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

La vida media de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. Para los pacientes que recibieron lamivudina 300 mg una vez al día, la vida media terminal intracelular de lamivudina-TP fue de 16 a 19 horas. El clearance sistémico medio de lamivudina es aproximadamente de 0,32 l/h/kg, con un clearance predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con clearance de creatinina <50 ml/min (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

En un estudio aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 $\log_{10}$ en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

Farmacocinética intracelular

La media geométrica de la vida media terminal intracelular de carbovir-TP en estado estacionario es de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir de 2,6 horas. La vida media terminal intracelular de lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, en comparación

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con la vida media plasmática de lamivudina de 5-7 horas, recibiendo una dosis diaria de ABC y 3TC.

Poblaciones especiales de pacientes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En base a los datos obtenidos para lamivudina, no se recomienda TRIUMEQ para los pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/min.

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población pediátrica
La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (de 12 a 17 años de edad) infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día dio lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día.

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

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

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

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

Coinfección con Hepatitis B o C
Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección con el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos co-infectados con hepatitis B son limitados (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento debe ser prescripto por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Posología
Adultos y adolescentes (con un peso de al menos 40 kg)

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

TRIUMEQ no debe ser administrado a adultos o adolescentes que pesan menos de 40 kg, porque es un comprimido de dosis fija, en el que no se puede reducir la dosis.

TRIUMEQ es un comprimido de dosis fija y no se debe prescribir a los pacientes que requieran ajustes de la dosis. Existen distintas preparaciones disponibles de dolutegravir, abacavir o lamivudina por separado para los casos en donde se requiera la interrupción o un ajuste de la dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico se debe referir a la información individual de estos medicamentos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dosis olvidadas

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

TRIUMEQ no está recomendado para su uso en pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/min (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, por lo tanto no se recomienda el uso de TRIUMEQ a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child-Pugh 5-6) se requiere monitoreo estrecho, incluyendo el monitoreo de los niveles plasmáticos de abacavir si es posible (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de TRIUMEQ en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración
Vía oral.
TRIUMEQ se puede tomar con o sin alimentos (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula. Ver las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**.

Administración conjunta con medicamentos de estrecho margen terapéutico, que son sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina ver sección **Interacciones medicamentosas**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Transmisión del VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las directrices nacionales.

Reacciones de hipersensibilidad (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**)

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**) y comparten algunas características comunes como la fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas indicativos de compromiso multiorgánico. Clínicamente no es posible determinar si una RHS a TRIUMEQ podría estar causada por abacavir o dolutegravir. Se han

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

observado más frecuentemente reacciones de hipersensibilidad a abacavir, algunas de las cuales han sido consideradas potencialmente mortales y, en casos raros, han sido mortales cuando no se han manejado adecuadamente. El riesgo de que ocurra una RHS a abacavir es mayor en los pacientes que han dado positivo en el test de detección del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, se ha reportado con una frecuencia menor la RHS a abacavir en los pacientes que no son portadores de este alelo.

Por lo tanto, se debe respetar siempre lo siguiente:

- se debe documentar siempre el estado HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.

- Nunca se debe iniciar TRIUMEQ en pacientes portadores de HLA-B*5701, ni en pacientes no portadores de HLA-B*5701 que hayan tenido una sospecha de RHS a abacavir con un tratamiento anterior que contuviera abacavir.

- **TRIUMEQ debe ser inmediatamente interrumpido**, incluso en la ausencia del alelo HLA-B*5701, si se sospecha de una RHS. El retraso en la supresión del tratamiento con TRIUMEQ tras la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción inmediata y potencialmente mortal para el paciente. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas y la bilirrubina.

- Después de suspender el tratamiento con TRIUMEQ por una sospecha de RHS, **no se debe volver a reiniciar nunca el tratamiento con TRIUMEQ o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir.**

- El reinicio del tratamiento con medicamentos que contienen abacavir después de una presunta RHS a abacavir conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.

- Con el fin de evitar que se vuelva a administrar abacavir y dolutegravir, se debe indicar a los pacientes que han experimentado una RHS que eliminen los comprimidos restantes de TRIUMEQ.

Descripción clínica de las RHS

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

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

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

Raramente, los pacientes que han dejado de tomar abacavir por motivos distintos a los síntomas de una RHS han experimentado también reacciones potencialmente mortales a las pocas horas de reiniciar el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tratamiento con abacavir (ver sección **REACCIONES ADVERSAS-** Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Cuando se reinicie el tratamiento con abacavir, en estos casos, se debe realizar en un entorno donde la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se recomienda tomar como referencia a las pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. El tratamiento de los trastornos lipídicos queda a consideración clínica.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRIUMEQ en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. No se recomienda el uso de TRIUMEQ en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **Propiedades farmacocinéticas**).

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

Pacientes con hepatitis B o C crónica

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

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

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

causada por *Pneumocystis jirovecii* (llamada neumonía PCP). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron elevaciones de las pruebas bioquímicas hepáticas compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C (ver la sección anterior "Pacientes con hepatitis B o C crónica" y la sección **REACCIONES ADVERSAS**).

Disfunción mitocondrial luego de la exposición in utero

Se ha demostrado que los análogos de nucleótidos y nucleósidos pueden impactar en un grado variable en la función mitocondrial, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Han habido reportes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativos expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; éstos se referían principalmente a regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si esos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta para cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido y de nucleósido, que presente hallazgos clínicos severos de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Infarto de miocardio

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

Osteonecrosis

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

Infecciones oportunistas

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Resistencia al medicamento

Dado que la dosis recomendada de dolutegravir para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa es de 50 mg dos veces al día, no se recomienda el uso de TRIUMEQ para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Interacciones medicamentosas

Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma conjunta con etravirina (cuando se administra sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital e hipérico (hierba de San Juan), no se recomienda el uso de TRIUMEQ para los pacientes que tomen estos medicamentos (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

TRIUMEQ no debe ser administrado conjuntamente con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda administrar TRIUMEQ 2 horas antes o 6 horas después de estos medicamentos (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

Se recomienda administrar TRIUMEQ 2 horas antes o 6 horas después de la administración de suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de dosis cuando se inicia o finaliza la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico (ver **Interacciones medicamentosas**). La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto es importante el monitoreo de la función renal cuando se coadministra con dolutegravir. Esta combinación puede incrementar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (estadío 3a clearance de creatinina [CrCl] 45-59 ml/min) y se recomienda precaución. Considerar reducir la dosis de metformina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección **Interacciones medicamentosas**).

TRIUMEQ no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir, abacavir, lamivudina o emtricitabina.

Interacciones medicamentosas

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

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

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de TRIUMEQ con otros medicamentos que inhiban UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o P-gp, puede por lo tanto aumentar la concentración plasmática de dolutegravir. Los medicamentos que induzcan estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 6).

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos medicamentos antiácidos (ver Tabla 6).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina es mediada a través de OCT2 y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Se ha demostrado que la trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina; sin embargo, el aumento resultante no fue clínicamente significativo (ver Tabla 6). Dolutegravir es un inhibidor de OCT2 y MATE1, sin embargo, las concentraciones de lamivudina fueron similares con o sin la administración concomitante de dolutegravir basado en el análisis de un estudio cruzado, que indica que dolutegravir no tiene ningún efecto sobre la exposición *in vivo* a lamivudina. Lamivudina también es sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en el clearance de lamivudina, es poco probable que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica.

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

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

In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, sustrato de CYP3A4. En base a los datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores tales como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (ver **Propiedades farmacocinéticas).**

In vitro, dolutegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el clearance de creatinina (la fracción de secreción es dependiente de OCT2 y del transportador MATE1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 y/o MATE1 (por ejemplo, fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina) (ver Tabla 6).

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

In vitro, abacavir actuó como un inhibidor de MATE1; se desconocen las consecuencias clínicas.

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

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 6.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir, abacavir, lamivudina y los medicamentos administrados conjuntamente se incluyen en la Tabla 6 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

observada como "C_{max}", concentración al final del intervalo de dosificación como "$C\tau$"). La tabla no debe ser considerada exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Tabla 6: Interacciones medicamentosas

Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción Cambio en la media geométrica (%)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta**
Medicamentos antirretrovirales		
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% $C\tau$ ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados, TRIUMEQ no se recomienda para pacientes que toman etravirina sin la administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir (ver en la tabla más adelante).
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% $C\tau$ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% $C\tau$ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% $C\tau$ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Dado que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz, no se recomienda la administración de efavirenz junto con TRIUMEQ (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, debido a la inducción, se espera una reducción en la exposición, similar a la observada con efavirenz)	La administración conjunta con nevirapina puede disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática, pero no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir es probablemente similar o menor que el de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

		efavirenz. Dado que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina, no se recomienda la administración de nevirapina junto con TRIUMEQ.
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario un ajuste de dosis cuando TRIUMEQ se combina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.
Emtricitabina, didanosina, estavudina, zidovudina.	Interacción no estudiada	No se recomienda TRIUMEQ para su uso en combinación con productos que contengan emtricitabina, puesto que tanto lamivudina (en TRIUMEQ) como emtricitabina son análogos de la citidina [es decir, riesgo de interacciones intracelulares, (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)]
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Atazanavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Tipranavir+ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir/ritonavir, no se recomienda la administración de tipranavir/ritonavir junto con TRIUMEQ.
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24%	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Cτ ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	según los datos limitados de los estudios en Fase III, no se produjo una disminución de la eficacia. No es necesario un ajuste de dosis.
Lopinavir+ritonavir/Dolutegravir Lopinavir+ritonavir/Abacavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir AUC ↓ 32%	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir+ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir a un nivel clínicamente relevante. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Productos antiinfecciosos		
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg dosis única)	Interacción no estudiada. Lamivudina: AUC ↑ 43% C_{max} ↑ 7% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	No es necesario ajuste de dosis de TRIUMEQ, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).
Antimicobacterianos		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Dado que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina, no se recomienda la administración de rifampicina junto con TRIUMEQ.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co-administra con carbamacepina, TRIUMEQ no se recomienda para los pacientes que toman carbamacepina.
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción en la exposición similar a la observada con carbamacepina).	Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co-administra con estos inductores enzimáticos, TRIUMEQ no se recomienda para los pacientes que toman estos inductores enzimáticos.
Antihistamínicos (antagonistas de receptores H2 de la histamina)		
Ranitidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Cimetidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Citotóxicos		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina lo que conduce a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de combinación en el ámbito clínico. Algunos hallazgos clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y cladribina	Se desaconseja el uso concomitante de TRIUMEQ con la cladribina (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Opioides		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ C_{max} ↓ 35% Metadona: CL/F ↑ 22%	Es probable que no se necesite un ajuste de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; en ocasiones puede ser necesario volver a determinar los niveles de metadona.
Retinoides		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Compuestos retinoides (ej. Isotretinoína)	Interacción no estudiada. Posible interacción debido a que comparte la ruta de eliminación a través de la alcohol deshidrogenasa (componente abacavir).	Insuficientes datos para recomendar un ajuste de dosis.
Otros		
Alcohol		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudina Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dosis única/600mg dosis única)	Interacción no estudiada. (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa) Abacavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Sorbitol		
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%; 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de TRIUMEQ con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.
Bloqueadores de canales de potasio		
Fampridina (también conocido como dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina ↑	La administración conjunta de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la administración conjunta. La administración conjunta de fampridina con TRIUMEQ está contraindicada (ver sección **CONTRAINDICACIONES**).
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos que contengan aluminio/magnesio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de TRIUMEQ (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio, se deben tomar bien distanciados en tiempo de la administración de TRIUMEQ (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de hierro/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56%	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	(Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos (que contengan calcio, hierro y magnesio)/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32%	
Corticoesteroides		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_{τ} ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
Antidiabéticos		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Cuando se coadministra con dolutegravir 50 mg QD: Metformina AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Cuando se coadministra con dolutegravir 50 mg BID: Metformina AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicia y finaliza la administración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se coadministra con dolutegravir, por el riesgo aumentado de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada, debido al aumento de la concentración de metformina (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Medicamentos a base de hierbas		
Hipérico (Hierba de San Juan)/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición como la observada con carbamacepina).	Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con hipérico, TRIUMEQ no está recomendado.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol (EE) and Norgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran junto con TRIUMEQ.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mutagenicidad y carcinogenicidad

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

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

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

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

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

Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 38 y 1,5 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m^2 son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg), y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m^2 para una dosis clínica total diaria de 50 mg.

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

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 a 21 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Toxicología reproductiva

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con TRIUMEQ. Las MEEF que estén tomando TRIUMEQ deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Los datos preliminares de un estudio de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a dolutegravir (un componente de TRIUMEQ) en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin dolutegravir (0,1 %).

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se cierran los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

posible riesgo de defectos del tubo neural, TRIUMEQ no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa.

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre. TRIUMEQ solo se debe utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

En estudios de toxicología para la reproducción animal con dolutegravir, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**). Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales.
Una cantidad moderada de datos en las mujeres embarazadas que tomaban simultáneamente los principios activos por separado, abacavir y lamivudina, indican que no hay toxicidad malformativa (más de 400 casos de exposición durante el primer trimestre). En cuanto a lamivudina, una gran cantidad de datos (más de 3.000 casos durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa. Una cantidad moderada de datos (más de 600 casos durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa para abacavir.

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

Para las pacientes co-infectadas con hepatitis B que estén siendo tratadas con un medicamento que contenga lamivudina como TRIUMEQ y, posteriormente queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial
Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Lactancia

Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones típicamente superiores que en sangre.

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

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

Se recomienda que las madres infectadas por el VIH no amamanten a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina sobre la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales indican que dolutegravir, abacavir o lamivudina no tienen efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia consideradas posiblemente o probablemente relacionadas con dolutegravir y abacavir/lamivudina fueron náuseas (12%), insomnio (7%), mareo (6%) y dolor de cabeza (6%).

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente ligadas al tratamiento con los componentes de TRIUMEQ de un ensayo clínico y de la experiencia post-comercialización se enumeran en la Tabla 7 de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Tabla 7: Resumen tabulado de las reacciones adversas asociadas con la combinación de dolutegravir + abacavir/lamivudina en un análisis de datos agrupados de ensayos clínicos de Fase IIb a Fase IIIb o de la experiencia post-comercialización; y reacciones adversas ligadas al tratamiento con dolutegravir, abacavir y lamivudina de estudios clínicos y de la experiencia post-comercialización cuando se utiliza con otros antirretrovirales

Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Poco frecuentes:	neutropenia[1], anemia[1], trombocitopenia[1]
Muy raras:	aplasia eritrocitaria pura [1]
Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuentes	hipersensibilidad (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuentes:	anorexia[1]
Poco frecuentes:	hipertrigliceridemia, hiperglucemia
Muy raras:	acidosis láctica[1]
Trastornos psiquiátricos:	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	sueños anormales, depresión, ansiedad[1], pesadillas, trastorno del sueño
Poco frecuentes:	ideación suicida o intento suicida (particularmente en pacientes con historia previa de depresión o enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes:	cefalea
Frecuentes:	mareo, somnolencia, letargo[1]
Muy raras:	neuropatía periférica[1], parestesia[1]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuentes:	tos[1], síntomas nasales[1]
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes:	náuseas, diarrea
Frecuentes:	vómitos, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdominal alto, distensión abdominal, molestia abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia
Raras:	pancreatitis[1]
Trastornos hepatobiliares:	
Poco frecuentes:	hepatitis
Raras	insuficiencia hepática aguda[1]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes:	erupción cutánea, prurito, alopecia[1]
Muy raras:	eritema multiforme[1], síndrome de Stevens-Johnson[1], necrólisis epidérmica tóxica [1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuentes:	artralgia[1], alteraciones musculares[1] (incluyendo mialgia[2])
Raras:	rabdomiólisis[1]
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:	
Muy frecuentes:	fatiga
Frecuentes:	astenia, fiebre[1], malestar general[1]

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Exploraciones complementarias:	
Frecuentes:	elevaciones de CPK, elevaciones de TGO/TGP
Raras:	elevaciones de la amilasa[1]
[1]Esta reacción adversa fue identificada en estudios clínicos o experiencia post-comercialización de dolutegravir, abacavir o lamivudina cuando se utiliza con otros antirretrovirales o de la experiencia post-comercialización con TRIUMEQ.	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Hipersensibilidad a abacavir
A continuación se enumeran los signos y síntomas de esta RHS. Estos han sido identificados de los estudios clínicos o bien del seguimiento post-comercialización. Los reportados en al menos el 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad aparecen resaltados en negrita.

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

Cutáneos	**Erupción cutánea** (generalmente maculopapular o urticariforme)
Tracto gastrointestinal	**Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal**, úlceras bucales
Tracto respiratorio	**Disnea**, **tos**, dolor de garganta, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
Otros	**Fiebre, letargo, malestar general**, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológicos/*Psiquiátrico*	**Cefalea**, parestesia
Hematológicos	Linfopenia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hepáticos/Pancreáticos	**Pruebas de función hepática elevadas,** hepatitis, fallo hepático
Musculoesquelético	**Mialgia**, raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
Urológicos	Creatinina elevada, fallo renal

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

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

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Osteonecrosis

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

Síndrome de reconstitución inmune

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

Alteración de pruebas de laboratorio

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

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

Coinfección con Hepatitis B o C

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población pediátrica
No existen datos de ensayos clínicos sobre los efectos de TRIUMEQ en la población pediátrica. Los componentes individuales se han investigado en adolescentes (de 12 a 17 años de edad).

En base a los datos limitados disponibles con el monofármaco de dolutegravir utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adolescentes (de 12 a 17 años de edad), no hubo tipos adicionales de reacciones adversas más allá de los observados en la población adulta.

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

Reporte de sospecha de reacciones adversas
El reporte de posibles reacciones adversas luego de la aprobación del medicamento es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.
Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PESENTACIÓN
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN
Conservar a una temperatura hasta 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco herméticamente cerrado. No tire el desecante.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.823
Director Técnico: Eduardo D. Camino- Farmacéutico

LIBRE DE GLUTEN

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representada por GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Elaborado por: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322, Poznan, Polonia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.-** Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EU SmPC EMEA/H/C/002754/WS1762/0076

Fecha de última revisión: …/…/…Disp. N° …

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-65156824-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Septiembre de 2020

Referencia: EX-2020-36276870 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 08:08:40 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 08:08:41 -03:00

TRIUMEQ
DOLUTEGRAVIR 50 mg/
ABACAVIR 600 mg/LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted.No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no listado en este prospecto. (Ver “Contenido del prospecto –punto 4”).
- Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. Qué es TRIUMEQ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar TRIUMEQ
3. Cómo tomar TRIUMEQ
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar TRIUMEQ
6. Contenido del envase y otra información
7. Leyendas finales

1. Qué es TRIUMEQ y para qué se utiliza

TRIUMEQ es un medicamento que contiene tres principios activos utilizados para tratar la infección por el VIH: abacavir, lamivudina y dolutegravir. Abacavir y lamivudina pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales (medicamentos para tratar la infección por el VIH) llamados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (*INTIs*), y dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa* (*INIs*).

TRIUMEQ se usa para tratar la **infección por el VIH** (**virus de la inmunodeficiencia humana**) en adultos y niños mayores de 12 años de edad y que pesen al menos 40 kg.

Antes de que le receten TRIUMEQ su médico le realizará una prueba para averiguar si lleva un tipo de gen particular llamado HLA-B*5701. TRIUMEQ no se debe utilizar en pacientes que se sabe que son portadores del gen HLA-B*5701. Los pacientes con este gen tienen un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad (alérgica) grave si toman TRIUMEQ (ver "Reacciones de hipersensibilidad' en la sección 4).

TRIUMEQ no cura la infección por elVIH; reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

No todas las personas responden al tratamiento con TRIUMEQ de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad de su tratamiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRIUMEQ

No tome TRIUMEQ:
- si es **alérgico** (*hipersensible*) a dolutegravir, abacavir (o cualquier otro medicamento que contenga abacavir), o lamivudina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
  Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4.
- si está tomando un medicamento llamado **fampridina** (también conocido como dalfampridina; utilizado para tratar la esclerosis múltiple).

→ Si cree que algo de esto le aplica, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones
IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

TRIUMEQ contiene abacavir y dolutegravir. Estos dos principios activos pueden causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Usted nunca debe volver a tomar abacavir o medicamentos que contengan abacavir si ha tenido una reacción de hipersensibilidad: esto puede resultar potencialmente mortal.

Usted debe leer atentamente la información sobre "Reacciones de hipersensibilidad" en la sección 4.

El envase de TRIUMEQ incluye una **Tarjeta de alerta** para recordarle a usted y al personal médico sobre la reacción de hipersensibilidad. **Debe sacar esta tarjeta y llevarla siempre con usted**.

Algunas personas que toman TRIUMEQ u otros tratamientos combinados para el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves que otras. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:
- si ha tenido una enfermedad hepática moderada o severa
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar TRIUMEQ sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si usted tiene un problema de riñón
  → **Consulte a su médico si le aplica alguna de estas condiciones antes de empezar a tomar** TRIUMEQ**.** Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento**.** Para más información ver la sección 4.

<u>Reacciones de hipersensibilidad a abacavir</u>

Incluso pacientes que no tienen el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (reacción alérgica grave).
→ **Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4 de este prospecto.**

<u>Riesgo de ataque al corazón</u>

No puede excluirse la posibilidad que abacavir aumente el riesgo de sufrir un ataque al corazón.
→ **Informe a su médico** si tiene problemas de corazón, si fuma o sufre de otras enfermedades que puedan aumentar su riesgo de enfermedad cardíaca como la tensión sanguínea alta y la diabetes. No deje de tomar TRIUMEQ a menos que su médico se lo aconseje.

<u>Esté atento a los síntomas importantes</u>

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Estos incluyen:
- síntomas de infecciones e inflamación
- dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando TRIUMEQ.

→ **Lea la información sobre "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH" en la sección 4 de este prospecto.**

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. por lo que es importante que tome el medicamento exactamente como le ha indicado su médico. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Niños
Este medicamento no es para niños menores de 12 años de edad. El uso de TRIUMEQ en niños menores de 12 años todavía no ha sido estudiado.

Toma de TRIUMEQ con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome TRIUMEQ con el siguiente medicamento:
- fampridina (también conocido como dalfampridina), utilizado para tratar la **esclerosis múltiple**.

Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de TRIUMEQ, o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. TRIUMEQ también puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos.
Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
- metformina, para tratar la **diabetes**
- medicamentos llamados **antiácidos**, para tratar la **indigestión** y el **ardor de estómago**. **No tome un antiácido** durante 6 horas antes de tomar TRIUMEQ, o por lo menos 2 horas después de tomarlo (*ver también la sección 3)*
- suplementos o multivitamínicos que contienen calcio, hierro o magnesio. **No tome suplementos o multivitamínicos que contienen calcio, hierro o magnesio** durante 6 horas antes de tomar TRIUMEQ, o por lo menos 2 horas después de tomarlo *(ver también la sección 3)*.
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la **infección por el VIH**
- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad
- otros medicamentos que contengan lamivudina, utilizados para tratar la **infección por el VIH** o **la hepatitis B**
- cladribina, utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**.
- rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras **infecciones bacterianas**
- trimetoprima/sulfametoxazol, un antibiótico para tratar **infecciones bacterianas**
- fenitoína y fenobarbital, para tratar la **epilepsia**
- oxcarbazepina y carbamazepina, para tratar la **epilepsia** o el **trastorno bipolar**
- **hipérico o hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de hierbas para tratar la **depresión**
- **metadona**, usada como **sustituto de la heroína.** Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada

→ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustar su dosis o que usted necesite chequeos adicionales.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo
Si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada:
→ **Consulte a su médico** sobre los riesgos y beneficios de tomar TRIUMEQ.

Tomar TRIUMEQ en el momento de quedar embarazada o durante las primeras doce semanas de embarazo puede aumentar el riesgo de un tipo de defecto de nacimiento, denominado defecto del tubo neural, como la espina bífida (malformación de la médula espinal).
Si existe la posibilidad de quedar embarazada mientras recibe TRIUMEQ, debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, como los orales (píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones) para evitar el embarazo.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con TRIUMEQ sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Si ha estado tomando TRIUMEQ durante el embarazo, su médico puede pedirle análisis de sangre regularmente y otros estudios diagnósticos para monitorear el desarrollo de su bebe.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con TRIUMEQ comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Lactancia
Se recomienda a las mujeres que son VIH positivas que no amamanten a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de TRIUMEQ también puede pasar a la leche materna.

Si está amamantando, o pensando en la lactancia materna:
→ **Consulte con su médico inmediatamente**.

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con TRIUMEQ comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Conducción y uso de máquinas
TRIUMEQ puede hacer que se sienta mareado y puede tener otros efectos adversos que reduzcan su atención.
→ **No conduzca ni utilice maquinaria**, a menos que esté seguro que sus reflejos no se ven afectados.

Información importante sobre el contenido de TRIUMEQ comprimidos.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "libre de sodio".

3. Cómo tomar TRIUMEQ

Siempre tome este medicamento exactamente como su médico le ha indicado. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

- **La dosis normal es un comprimido una vez al día**

Trague el comprimido con un poco de líquido. TRIUMEQ se puede tomar con o sin alimentos.

Uso en niños y adolescentes
Los niños y adolescentes de entre 12 y 17 años de edad y que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido una vez al día.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No tome un antiácido durante las 6 horas anteriores a la administración de TRIUMEQ, o por lo menos 2 horas después de tomarlo. Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que TRIUMEQ.

→ Consulte a su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con TRIUMEQ.

No tome suplementos o multivitamínicos que contienen calcio, hierro o magnesio durante las 6 horas anteriores a la administración de TRIUMEQ, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

→ Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos o preparados multivitamínicos que contienen calcio, hierro o magnesio con TRIUMEQ.

Si toma más TRIUMEQ del que debe
Si toma más cantidad de comprimidos de TRIUMEQ de más, **contacte a su médico o farmacéutico para que lo aconseje**. Si es posible, muéstreles el envase de TRIUMEQ.

Si olvidó tomar TRIUMEQ
Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Pero si quedan menos de 4 horas para su próxima dosis, sáltese la dosis que olvidó y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento habitual.

→ **No tome una dosis doble** para compensar una dosis olvidada.

Si ha interrumpido el tratamiento con TRIUMEQ

Si por alguna razón ha dejado de tomar TRIUMEQ — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o porque tiene otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudieron estar relacionados con una reacción de hipersensibilidad, **le indicará que nunca debe volver a tomar TRIUMEQ o cualquier otro medicamento que contenga abacavir o dolutegravir.** Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con TRIUMEQ, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica si fuese necesario.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento de peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida, y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando esté en tratamiento por el VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de TRIUMEQ o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

Abacavir puede producir una reacción de hipersensibilidad (una reacción alérgica grave), especialmente en personas que tienen un determinado tipo de gen llamado HLA-B*5701. Incluso pacientes que no tienen el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad**, descrita en este prospecto bajo el título "Reacciones de hipersensibilidad". **Es muy importante que lea y comprenda la información sobre esta grave reacción.**

Además de los efectos adversos listados a continuación para TRIUMEQ, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado para el VIH.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Es importante leer la información bajo el título “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH” en esta sección.

Reacciones de hipersensibilidad
TRIUMEQ contiene abacavir y dolutegravir. Estos dos principios activos pueden causar una reacción alérgica seria conocida como una reacción de hipersensibilidad.

Estas reacciones de hipersensibilidad se han visto con mayor frecuencia en personas que toman medicamentos que contengan abacavir.

¿Quienes sufren estas reacciones?
Cualquier persona que esté tomando TRIUMEQ podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad, que podría resultar potencialmente mortal si continúa tomando TRIUMEQ.

Usted tiene más probabilidad de desarrollar esta reacción si tiene un gen llamado HLA-B*5701 (pero puede sufrir dicha reacción incluso si no tiene este gen). Antes de iniciar el tratamiento con TRIUMEQ, le deben haber realizado la prueba de detección de este gen. Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico.

¿Cuáles son los síntomas?
Los síntomas más frecuentes son:
• **fiebre** (temperatura elevada) y **erupción cutánea**.
Otros síntomas frecuentes son:
• **náuseas** (malestar), vómitos, diarrea, dolor abdominal (estómago) y cansancio excesivo.

Otros síntomas incluyen:
Dolores en las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos, dolores de cabeza ocasionales, inflamación en el ojo (*conjuntivitis*), úlceras bucales, presión sanguínea baja, hormigueo o entumecimiento de las manos o pies.

¿Cuándo ocurren estas reacciones?
Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con TRIUMEQ, pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Contacte a su médico inmediatamente:
1 si tiene una erupción cutánea, O
2 si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:
- fiebre
- dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
- náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
- cansancio excesivo o dolores o malestar general.

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar TRIUMEQ.

Si ha dejado de tomar TRIUMEQ
Si ha dejado de tomar TRIUMEQ debido a una reacción de hipersensibildiad, **JAMÁS VUELVA a tomar TRIUMEQ o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de presión arterial que puede resultar potencialmente mortal u ocasionarle la muerte. Tampoco debe volver a tomar nunca medicamentos que contengan dolutegravir.

Si por alguna razón ha interrumpido el tratamiento con TRIUMEQ, especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar TRIUMEQ o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Tampoco debe volver a tomar nunca medicamentos que contengan dolutegravir. Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar medicamentos que contienen abacavir, tras haber tenido un sólo síntoma de los de la Tarjeta de alerta antes de que dejaran de tomarlo.

Muy raramente, pacientes que han tomado en el pasado medicamentos que contenían abacavir sin ningún síntoma de hipersensibilidad, han desarrollado una reacción de hipersensibilidad cuando empiezan a tomar estos medicamentos de nuevo.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con TRIUMEQ, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica si fuese necesario.

Si es hipersensible a TRIUMEQ, debe eliminar todos los comprimidos de TRIUMEQ sin usar de forma segura. Consulte con su médico o farmacéutico.

El envase de TRIUMEQ incluye una **Tarjeta de alerta** para recordarle a usted y al personal médico la reacción de hipersensibilidad. **Debe sacar la tarjeta y llevarla siempre con usted**.

Efectos adversos muy frecuentes
Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas**:
- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas
- dificultad para dormir *(insomnio)*
- falta de energía (*fatiga*).

Efectos adversos frecuentes
Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas**:
- reacción de hipersensibilidad (*ver "Reacciones de hipersensibilidad" anteriormente en esta sección*)
- pérdida de apetito
- erupción cutánea
- picazón (*prurito*)
- vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- molestias en el estómago (*abdomen*)
- indigestión
- gases (*flatulencia*)
- mareo
- sueños anormales
- pesadillas
- depresión (*sentimientos de tristeza profunda y falta de autoestima)*
- ansiedad
- cansancio
- sensación de somnolencia
- fiebre (*temperatura elevada*)
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- pérdida de cabello
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- sensación de debilidad
- sensación de malestar general.

Los efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:
- un aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos adversos poco frecuentes
Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas**:
- inflamación del hígado (*hepatitis*).
- pensamientos y comportamientos suicidas (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental).

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:
- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*)
- un recuento bajo de glóbulos rojos *(anemia)* o recuento bajo de glóbulos blancos *(neutropenia)*
- un aumento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre
- un aumento de los niveles de triglicéridos (tipo de grasa) en sangre.

Efectos adversos raros
Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas**:
- inflamación del páncreas *(pancreatitis)*
- rotura del tejido muscular
- insuficiencia hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina inusualmente oscura).

Los efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:
- aumento de una enzima llamada *amilasa.*

Efectos adversos muy raros
Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000 personas**:
- entumecimiento, sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades
- erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (*eritema multiforme*)
- erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (*síndrome de Stevens–Johnson*), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (*necrólisis epidérmica tóxica*).
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)

Los efectos adversos muy raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:
- un fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre algún efecto adverso
→ **Consulte a su médico.** Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH
Los tratamientos combinados, como TRIUMEQ, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

Síntomas de infección e inflamación
Las personas con infección por el VIH avanzada o SIDA tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Tales infecciones pueden haberse desarrollado de manera "silenciosa", no siendo detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que el tratamiento se iniciara. Después de iniciar el tratamiento, el sistema inmunitario se vuelve más fuerte y puede luchar contra estas infecciones, lo que puede causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen **fiebre**, además de algunos de los siguientes:
- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (*trastornos autoinmunitarios)*. Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o rápidos) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:
→ **Consulte a su médico inmediatamente**. No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes a su médico.

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos
Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- molestias y dolores (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota alguno de estos síntomas:
→ **Informe a su médico**.

Informe de efectos adversos
Si usted padece efectos adversos, consulte con su médico. Esto incluye posibles efectos adversos no listados en este prospecto. Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

5. Como conservar TRIUMEQ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el frasco. Conservar a una temperatura hasta 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco herméticamente cerrado. No tire el desecante.

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Composición de TRIUMEQ

- Las sustancias activas son: dolutegravir, abacavir y lamivudina. Cada comprimido contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir, 600 mg de abacavir (como sulfato) y 300 mg de lamivudina.
- Los otros ingredientes son: manitol, celulosa microcristalina, povidona K29/32, glicolato de almidón sódico, estearato de magnesio, Opadry II Morado 85F90057.

Aspecto del producto y contenido del envase
Los comprimidos recubiertos de TRIUMEQ son ovalados, biconvexos, morados con " 572 Trı " grabado en un lado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los frascos contienen 30 comprimidos recubiertos.

LIBRE DE GLUTEN

7. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de TRIUMEQ, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede tomar TRIUMEQ hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome TRIUMEQ luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.823
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico

Elaborado por: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322, Poznan, Polonia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.-** Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EU SmPC EMEA/H/C/002754/WS1762/0076

Fecha de última revisión: …/…/…Disp. N° …

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-65157000-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Septiembre de 2020

Referencia: EX-2020-36276870 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 08:09:34 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 08:09:34 -03:00