

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her film kaplı tablette;

Dolutegravir (dolutegravir sodyum olarak)..... 50 mg

Abakavir (abakavir sülfat olarak)..... 600 mg

Lamivudin..... 300 mg

**Yardımcı maddeler:**

Sodyum nişasta glikolat..... 140 mg

D-Mannitol..... 145.4 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

TRIUMEQ İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu tedavisinde erişkinler ve 40 kg ve üzerindeki 12 yaş üzeri adölesanların tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Abakavir içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce, hangi ırka ait olduğundan bağımsız olarak, HIV-enfeksiyonu bulunan bireylerin hepsinde HLA-B\*5701 allel taşıyıcısı taraması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

TRIUMEQ tedavisine, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalı ve izlenmelidir.

##### Yetişkinlerde

TRIUMEQ'in erişkin ve ergen popülasyonda önerilen dozu, günde bir kere bir tablettir. TRIUMEQ, sabit doz kombinasyonu olduğu ve dozun düşürülmesi mümkün olmadığı için, vücut ağırlığı <40 kg olan erişkin ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### *Pediyatrik popülasyon*

TRIUMEQ, doz değişikliği yapılamayacağı için, 12 yaş ve altı çocukların tedavisinde önerilmez.

### *Geriyatrik popülasyon*

Dolutegravir, abakavir veya lamivudinin 65 yaş ve üzeri hastalarda kullanımı üzerine sınırlı veri mevcuttur. Genç hastalara kıyasla, yaşlı hastalarda farklı doz kullanımı gerekliliğine ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Ancak, böbrek fonksiyonunda azalma ve hematolojik parametrelerde değişiklik gibi yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle, bu yaş grubunda dikkatli olunmalıdır.

### *Böbrek yetmezliği*

TRIUMEQ kreatinin klirensi <50 mL/dk. olan hastalarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

### *Karaciğer yetmezliği*

Hafif düzeyde (Child-Pugh grade A) karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda abakavirin dozunun düşürülmesi gerekebilir. TRIUMEQ dozunun düşürülmesi mümkün olmadığı için, gerektiğinde ayrı ayrı dolutegravir, abakavir veya lamivudin dozları kullanılmalıdır.

## **Uygulama şekli:**

TRIUMEQ yiyecek ile beraber ya da aç karnına alınabilir.

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

Dolutegravir, abakavir veya lamivudine veya içeriğindeki yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

HLA-B\*5701 allel taşıyıcısı olanlarda kontrendikedir.

Dofetilid ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir.

Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

### HIV'nin bulaşması

Antiretroviral tedavi ile virüsün etkili bir şekilde baskılanmasının cinsel yoldan bulaşması riskini önemli oranda azalttığı kanıtlanmış olsa da, kalıntı bir risk olasılığı göz ardı edilemez.

Ulusal kılavuzlara uygun olarak bulaşmasını önleyecek önlemlerin alınması gerekir.

### ***Aşırı duyarlılık reaksiyonu*** (bkz. Bölüm 4.8)

Hem abakavir hem de dolutegravir aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR) riskine neden olur (Bkz. Bölüm 4.8) ve çoklu-organ tutulumuna işaret eden semptomlarla birlikte ateş ve/veya döküntü gibi başka semptomlarla ortak özellikler gösterir. Klinik açıdan TRIUMEQ ile

oluşan ADR'ye abakavir veya dolutegravirin neden olup olmayacağını saptamak mümkün değildir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları abakavir ile daha sık gözlenmiştir, bunların bazıları doğru bir şekilde tedavi edilmediğinde yaşamı tehdit edici, bazı durumlarda ölümcül olabilir. HLA-B\*5701 alel testi pozitif çıkan hastalarda abakavirle ADR görülme riski yüksektir. Buna karşın, abakavirle ADR bu alleli taşımayan hastalarda düşük bir sıklıkta bildirilmiştir.

Bu nedenle aşağıdakilere mutlaka uyulması gerekir:

- Tedaviye başlamadan önce mutlaka HLA-B\*5701 durumunun belgelenmesi gerekir.
- TRIUMEQ, HLA-B\*5701 durumu pozitif olan hastalarda veya daha önce abakavir içeren bir tedavi programı almış olan, abakavir ADR'sinden şüphe edilen ve HLA-B\*5701 durumu negatif hastalarda asla başlanmamalıdır.
- ADR'den şüphe edilmesi durumunda HLA-B\*5701 alelinin yokluğunda bile **TRIUMEQ tedavisi gecikmeden kesilmelidir**. TRIUMEQ tedavisinin aşırı duyarlılığın ortaya çıkmasından sonra durdurulmasındaki gecikme ani ve yaşamı tehdit eden bir reaksiyonla sonuçlanabilir. Karaciğer aminotransferaz ve bilirubin değerleri de dahil olmak üzere klinik durum takip edilmelidir.
- ADR şüphesiyle TRIUMEQ tedavisi durdurulduktan sonra **TRIUMEQ veya abakavir veya dolutegravir içeren başka herhangi bir tıbbi ürüne asla yeniden başlanmamalıdır**.
- Abakavirle şüpheli bir ADR sonrasında abakavir içeren ürünlere yeniden başlamak semptomların saatler içerisinde aniden geri dönmesine neden olabilir. Bu tekrar genellikle ilk tablodan daha şiddetlidir ve yaşamı tehdit eden hipotansiyonu veya ölümü içerebilir.
- Abakavir ve dolutegravire yeniden başlanmasının önüne geçebilmek için ADR şüphesi yaşanan hastalara geri kalan TRIUMEQ tabletlerini imha etmeleri söylenmelidir.

#### ADR'lerin klinik açıklaması

Aşırı duyarlılık reaksiyonları klinik çalışmalarda dolutegravir ile tedavi edilen hastaların <%1'inde bildirilmiş olup, döküntü, yapısal bulgular, bazen de ciddi karaciğer reaksiyonları dahil organ fonksiyon bozukluğu özelliği göstermiştir.

Abakavirle ADR klinik çalışmalarda ve ruhsatlandırma sonrası takip sırasında iyi bir şekilde karakterize edilmiştir. **Bu reaksiyonlar tedavi sırasında herhangi bir anda ortaya çıkabilse de** semptomlar genellikle abakavir tedavisine başladıktan sonraki ilk altı haftada (medyan ortaya çıkma süresi 11 gün) görülmüştür.

Abakavirle oluşan ADR'lerin neredeyse hepsinde ateş ve/veya döküntü yer alır. Abakavirle ADR'nin parçası olarak gözlenen solunum yolu ve gastrointestinal semptomlar dahil diğer belirti ve semptomlar bölüm 4.8'de (Seçili advers reaksiyonlara ait açıklamalar) ayrıntılı

olarak açıklanmaktadır. Daha da önemlisi bu tür semptomlar **solunum yolu hastalığı (pnömoni, bronşit, farenjit) veya gastroenterit olarak ADR'ye yanlış tanı konmasına yol açabilir**. Bu ADR ile ilişkili semptomlar, tedavinin devam etmesiyle kötüleşerek **yaşamı tehdit eder hale gelebilir**. Bu semptomlar genellikle abakavirin kesilmesiyle kendiliğinden geçer.

Seyrek olarak ADR semptomları dışındaki nedenlerle abakaviri bırakan hastalarda abakavir tedavisine yeniden başladıktan sonra saatler içerisinde (Bkz. Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonlar) yaşamı tehdit eden reaksiyonlar yaşamıştır. Bu tür hastalarda abakavire yeniden başlama tıbbi yardıma kolaylıkla ulaşılabilecek ortamlarda gerçekleştirilmelidir.

#### Laktik asidoz

Nükleozid analoglarının kullanımı ile genellikle hepatomegali ve hepatik steatozun eşlik ettiği laktik asidoz bildirilmiştir. Laktik asidozun erken belirtileri (semptomatik hiperlaktatemi) arasında selim seyreden sindirim belirtileri (bulantı, kusma ve karın ağrısı), nedeni bilinmeyen halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, solunum belirtileri (hızlı ve/veya derin nefes alma) veya nörolojik belirtiler (motor güçsüzlük) yer alır. Laktik asidoz yüksek bir ölüm oranına sahiptir ve pankreatit, karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Laktik asidoz genellikle tedaviden bir veya birkaç ay sonra görülmüştür. Semptomatik hiperlaktatemi ve metabolik/laktik asidoz, progresif hepatomegali veya hızla yükselen aminotransferaz seviyeleri ortamında nükleosit analoglarıyla tedaviye son verilmesi gerekir.

Hepatomegali, hepatit veya karaciğer hastalığı ve hepatik steatoz için bilinen diğer risk faktörleri olan (bazı tıbbi ilaçlar ve alkol dahil) hastalarda (özellikle obez kadınlarda), nükleozid analogları kullanılırken tedbirli olunmalıdır. Hepatit C ile ko-infekte olan ve alfa interferon ve ribavirin tedavisi alan hastalar da özel risk grubudur. Yüksek risk grubunda olan hastalar yakından izlenmelidir.

#### • **Önemli hasta bilgileri**

***Hekimler aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ilişkin aşağıda yer alan uyarılar konusunda hastaları eksiksiz olarak bilgilendirmekle yükümlüdür:***

- Hastalar abakavire karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yaşamı tehdit edici bir olay veya ölüme sonuçlanabileceğinden ve eğer HLA-B\*5701 alel gen pozitif ise aşırı duyarlılık reaksiyonu riskinin arttığından haberdar edilmelidir.

- Hastalar aynı zamanda HLA-B\*5701 alel gen negatif hastaların da abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nedenle, abakavire olası aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu belirti veya semptomlar gelişen TÜM hastalar **DERHAL doktorları ile TEMASA GEÇMELİDİR.**

- Abakavire karşı aşırı duyarlı olan hastalara, HLA-B\*5701 alel gen durumuna bakılmaksızın, TRIUMEQ veya abakavir içeren diğer ilaçları (örn. Ziagen, Kivexa veya

Trivizir) asla tekrar almamaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

- Aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastaların TRIUMEQ tedavisine tekrar başlamasını önlemek için, TRIUMEQ'in artan tabletlerini eczaneye geri vermeleri istenmelidir.
- Herhangi bir nedenle, çoğunlukla olası bir advers etki veya hastalığa bağlı olarak TRIUMEQ kullanmayı bırakan hastalara, tekrar başlamadan önce mutlaka doktorlarıyla temas kurmaları önerilmelidir.
- Hastalara TRIUMEQ'i düzenli olarak kullanmaları önerilmelidir.
- Hastalara, TRIUMEQ kutusu içinde bulunan Kullanma Talimatını okuması gerektiği söylenmeli, kutudaki Uyarı Kartı'nı almalarının ve her zaman yanlarında bulundurmalarının önemi hatırlatılmalıdır.

### Lipodistrofi

Kombine antiretroviral tedavi (KART), HIV hastalarında vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmektedir. Bu olayların uzun dönemdeki sonuçları henüz bilinmemektedir. Mekanizmaya ilişkin bilgi de tam değildir. Viseral lipomatoz ve proteaz inhibitörleri (Pİ) ve lipoatrofi ve nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ) arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek lipodistrofi riski ileri yaş gibi bireysel faktörler ve uzun süreli antiretroviral tedavi ve buna bağlı metabolik bozukluklar gibi ilaca bağlı etmenler ile ilişkilendirilmektedir. Klinik muayene, yağ dağılımına ait fizik muayene bulgularının değerlendirilmesini de içermelidir. Serum lipid ve kan glukoz düzeylerinin ölçülmesi düşünülmelidir. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

### Pankreatit

Abakavir ve lamivudin tedavisi ile pankreatit ilişkilendirilmektedir; ancak pankreatitin TRIUMEQ ile olan ilişkisi kesin olarak bilinmemektedir.

### Karaciğer hastalığı

TRIUMEQ'in güvenliliği ve etkililiği altta yatan önemli karaciğer bozuklukları olan hastalarda henüz belirlenmemiştir. TRIUMEQ orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Kronik aktif hepatit dahil daha önceden karaciğer fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda kombinasyon antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu anormalliklerinin sıklığında artış vardır, bu hastaların standart uygulamalara göre izlenmesi gerekir. Bu tür hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşme bulgusu varsa tedavinin kesilmesi veya ara verilmesi düşünülmelidir.

### Kronik hepatit B veya C

Antiretroviral kombinasyon tedavisi uygulanan kronik hepatit B veya C hastalarında şiddetli ve ölümcül potansiyeli olan hepatik advers reaksiyon riski artmıştır. Eş zamanlı hepatit B veya C antiviral tedavisi alan hastalar için, bu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurulmalıdır. Abakavir ve ribavirinin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

TRIUMEQ hepatit B'ye karşı etki gösteren lamivudin içerir. Abakavir ve dolutegravirin böyle bir etkisi yoktur. Lamivudin monoterapisinin genellikle hepatit B için yeterli bir tedavi olmadığı düşünülmektedir çünkü hepatit B direnci gelişmesi riski yüksektir. TRIUMEQ hepatit B ile ortak enfeksiyonu olan hastalarda kullanılacaksa, bu durumda genellikle ek bir antiviral ilaca gerek duyulur. Tedavi kılavuzlarına başvurulması gerekir.

TRIUMEQ hepatit B virüsü ile ortak enfeksiyonu olan hastalarda kesilirse, lamivudinin kesilmesi hepatitin akut alevlenmesiyle sonuçlanabileceğinden, hem karaciğer fonksiyonu testleri hem de HBV replikasyonu belirteçleriyle periyodik takip önerilir.

Abakavir ve ribavirin aynı fosforilasyon yollarını paylaştığından bu tıbbi ürünler arasındaki olası bir hücre için etkileşim, ribavirinin hücre içi fosforilatlı metabolitlerinde bir azalmaya, bunun olası bir sonucu olarak da pegile edilmiş interferon + ribavirin ile tedavi edilen HCV ile ortak enfeksiyonu bulunan hastalarda, hepatit C (HCV) için kalıcı virolojik yanıt (SVR) şansında azalmaya neden olabilir. Literatürde abakavir ile ribavirinin birlikte alınmasıyla ilgili çelişkili klinik bulgular yayınlanmaktadır. Bazı veriler abakavir içeren ART alan HIV/HCV ortak enfeksiyonu bulunan hastaların pegile edilmiş interferon/ribavirin tedavisine daha düşük yanıt verme riski taşıyabileceğini ortaya koymaktadır. Abakavir ve ribavirin içeren tıbbi ürünler birlikte alındığında dikkat edilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.5).

### Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu

Nükleozid ve nükleotid analoglarının *in vitro* ve *in vivo* koşullarda değişik derecelerde mitokondriyal hasara yol açtığı gösterilmiştir. HIV negatif bebeklerin *in utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalmaları halinde, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir.

Bildirilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipasemi). Bu reaksiyonlar sıklıkla geçicidir. Geç ortaya çıkan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) bildirilmiştir. Nörolojik bozuklukların geçici veya kalıcı olup olmadığı şu anda bilinmemektedir. Nükleosit ve nükleotid analoglarına *in utero* maruz kalan çocukların hepsinin, HIV-negatif olsalar bile, klinik ve labotuar takibi yapılmalıdır ve önemli belirti veya semptomlar görülmesi durumunda mitokondriyal fonksiyon bozukluğu olasılığı için tam anlamıyla araştırılmalıdır. Bu bulgular, HIV'nin dikey geçişini önlemek için hamile kadınlarda antiretroviral tedavi kullanılmasıyla ilgili mevcut ulusal önerileri etkilememektedir.

### İmmün Reaktivasyon Sendromu

Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, kombine antiretroviral tedaviye başlandığında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı inflamatuvar bir reaksiyon gelişerek, ağır klinik durumlara veya semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar KART'a başlandıktan sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenir. Bununla ilgili verilebilecek uygun örnekler sitomegalovirüs retiniti, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis carinii* pnömonisidir. Tüm inflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda tedaviye başlanmalıdır. Otoimmün hastalıkların da (örn. Graves hastalığı) immün reaktivasyonu sırasında meydana geldiği bildirilmiştir. Ancak, bu bildirilen hastalıkların başlama zamanı birbirinden farklıdır ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra da meydana gelebilir.

Dolutegravir tedavisinin başlangıcında karaciğer kimya değerlerinde bazı hepatit B ve/veya C ortak enfeksiyonu bulunan bazı hastalarda immün rekonstitüsyon sendromuyla tutarlı yükselmeler gözlenmiştir. Hepatit B ve/veya C ortak-enfeksiyonu bulunan hastalarda karaciğer değerlerinin izlenmesi önerilir (bkz. bu bölümde daha önce geçen 'Kronik hepatit B veya C' bölümü ve Bölüm 4.8).

### Miyokard infarktüsü

Gözlemsel çalışmalar miyokard infarktüsü (MI) ve abakavir kullanımı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalara esas olarak antiretroviral tedavi alan hastalar dahil edilmiştir. Klinik çalışma verileri, kısıtlı sayıda hastada MI geliştiğini ve bu riskte küçük bir artışın ekarte edilemeyeceğini göstermektedir. Genel olarak, gözlemsel kohort ve randomize çalışmalardan elde edilen veriler tutarsızdır ve abakavir tedavisi ve MI riski arasındaki olası nedensel bir ilişkiyi ne doğrulamakta ne de reddetmektedir. Günümüzde bu riskte potansiyel bir artışı izah edebilecek kesin bir biyolojik mekanizma bilinmemektedir. TRIUMEQ reçete edilirken, tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örn. sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi) en aza indirmek için gerekli önlemler alınmalıdır.

### Osteonekroz

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, bifosfonat, alkol tüketimi, şiddetli immünosüpresyon, artmış beden kitle indeksi) olduğu düşünülmekle birlikte, başta ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli KART alan hastalarda olmak üzere, osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı ve acısı, eklem katılığı veya hareket güçlüğü geliştiğinde hekime başvurmaları önerilmelidir.

### Fırsatçı enfeksiyonlar

Hastalara TRIUMEQ veya başka bir antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonunu iyileştiremeyeceği ve bu hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun başka komplikasyonlarının gelişmeye devam edebileceği anlatılmalıdır. Bu nedenle, bu hastalar HIV ile ilişkili hastalıkların tedavisinde tecrübeli hekimler tarafından yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

### HIV enfeksiyonun bulaşması

Hastalar, TRIUMEQ dahil olmak üzere, mevcut antiretroviral tedavilerin, HIV'in cinsel temas ya da kan yolu ile başkalarına bulaşma riskini önlediğinin kanıtlanmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

### İlaç direnci

Dolutegravirin integraz inhibitörlerine direnci olan hastalarda önerilen dozu günde iki kez 50 mg olduğundan, integraz inhibitör direnci olan hastalarda TRIUMEQ kullanımı önerilmez.

### İlaç etkileşimleri

Efavirenz, nevirapin, rifampisin ve tipranavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında dolutegravirin önerilen dozu günde iki kez 50 mg olduğundan, bu ilaçları alan hastalarda TRIUMEQ kullanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Hasta ayrıca eşzamanlı atazanavir+ritonavir (ATV+RTV), lopinavir+ritonavir (LPV+RTV) veya darunavir+ritonavir (DRV+RTV) almadığı sürece, TRIUMEQ'in etravirin (ETR) ile birlikte alması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

TRIUMEQ polivalan katyon içeren antasitlerle birlikte alınmamalıdır. TRIUMEQ'in bu ajanlardan 2 saat önce veya 6 saat sonra alınması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

TRIUMEQ'in kalsiyum veya demir takviyelerinden 2 saat önce veya 6 saat sonra veya alternatif olarak yiyeceklerle birlikte alınması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Dolutegravirle metformin konsantrasyonları artabilir. Tedavi sırasında hastaların takip edilmesi gerekir, metforminde doz ayarı gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Lamivudinin kladribinle kombinasyonu önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

TRIUMEQ dolutegravir, abakavir, lamivudin veya emtrisitabin içeren başka tıbbi ürünlerle birlikte alınmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 140 mg sodyum nişasta glikolat ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün D-mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

TRIUMEQ dolutegravir, abakavir ve lamivudin ihtiva ettiği için, bu etken maddelerin her biri ile olabilecek etkileşimler, TRIUMEQ için de geçerlidir. Farklı metabolizma ve atılım yolları ve ilaçları metabolize edici enzim ve taşıyıcılar üzerinde minimum etkisi nedeniyle, dolutegravir, abakavir ve lamivudin arasında klinik açıdan anlamlı bir ilaç etkileşimi olması beklenmez.

### Diğer ajanların dolutegravir, abakavir ve lamivudinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Dolutegravir vücuttan ağırlıklı olarak UGT1A1 ile metabolizma yoluyla atılır. Dolutegravir ayrıca UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp ve BCRP'nin de substratıdır. Bu nedenle TRIUMEQ ve UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 ve/veya P-gp'yi engelleyen diğer ilaçların birlikte kullanılması dolutegravirin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Bu



enzimleri veya taşıyıcıları indükleyen ilaçlar dolutegravirin plazma konsantrasyonunu düşürerek dolutegravirin terapötik etkisini azaltabilir (bkz. Tablo 1).

Dolutegravirin emilimini bazı anti-asit ajanlar azaltır (bkz. Tablo 1).

Abakavir UDP-glukuroniltransferaz (UGT) enzimleri ve alkol dehidrojenaz ile metabolize olur; UGT enzimleri indükleyicileri veya inhibitörleriyle veya alkol dehidrojenaz yoluyla vücuttan atılan bileşiklerle birlikte alınması abakavire maruziyeti değiştirebilir.

Lamivudin böbrek yoluyla temizlenir. İdrardan lamivudinin aktif renal salgısı organik katyon taşıyıcı (OCT2) ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcıları (MATE1 ve MATE-2K) aracılığıyla olur. Lamivudinin OCT ve MATE inhibitörleriyle birlikte alınması lamivudin maruziyetini artırabilir. Dolutegravir bir OCT2 ve MATE1 inhibitörüdür, ancak bir çapraz çalışma analizine dayanarak lamivudin konsantrasyonlarının, dolutegravir ile birlikte uygulandığında veya uygulanmadığında benzer olduğu saptanmıştır. Bu durum dolutegravirin *in vivo* ortamda lamivudin maruziyeti üzerinde etkisi olmadığına işaret etmektedir.

Abakavir ve lamivudin CYP enzimleriyle önemli oranda metabolize olmaz.

#### Dolutegravir, abakavir ve lamivudinin diğer ajanların farmakokinetiği üzerindeki etkisi

*In vitro* ortamda dolutegravir, sitokrom P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, üridin difosfat glukuronosil transferaz (UGT)1A1 veya UGT2B7 enzimleri veya Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ve MRP4 taşıyıcılarının doğrudan veya zayıf inhibisyonunu ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) göstermemiştir. *In vitro* ortamda dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indüklememiştir. *In vivo* ortamda dolutegravirin bir CYP3A4 probu olan midazolam üzerinde bir etkisi olmadığı görülmektedir, ancak, zayıf bir inhibisyon olasılığı da göz ardı edilemez. Bu verilere dayanarak, dolutegravirin bu enzimlerin veya taşıyıcıların substratları olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

*In vitro* ortamda dolutegravir OCT2 ve MATE1 renal taşıyıcılarını inhibe etmiştir. *In vivo* ortamda hastalarda kreatinin klirensinde % 10-14'lik bir azalma (sekretuar fraksiyon OCT2 ve MATE-1 taşınmasına bağlıdır) gözlenmiştir. *In vivo* ortamda dolutegravir, vücuttan atılımı OCT2 veya MATE-1'e bağlı olan tıbbi ürünlerin (örn. dofetilid, metformin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir (Bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.3).

*In vitro* ortamda dolutegravir renal alım organik anyon taşıyıcıları (OAT)1 ve OAT3'ü engellemiştir. OAT substratı tenofovirin *in vivo* farmakokinetiği üzerinde etkisi olmamasına dayanarak OAT1'in *in vivo* inhibisyonu olası değildir. OAT3'ün inhibisyonu *in vivo* ortamda çalışılmamıştır. Dolutegravir, vücuttan atılımı OAT3'e bağlı olan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Abakavir ve lamivudin CYP enzimlerini (CYP 3A4, CYP 2C9 veya CYP 2D6 gibi) engellemez veya indüklemmez. *In vitro* veriler bağırsak seviyesinde P-gp ve BCRP'nin

inhibisyonunun göz ardı edilemeyeceğine işaret etmektedir. *In vitro* ortamda lamivudin OCT1 ve OCT2'yi inhibe etmiştir.

Bazı antiretroviraller ve antiretroviral-olmayan tıbbi ürünlerle belirlenen ve teorik olarak mümkün olan etkileşimlerin listesi Tablo 1'de verilmektedir.

#### Etkileşim tablosu

Dolutegravir, abakavir, lamivudin ile birlikte alınan tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler Tablo 1'de verilmektedir (artış “↑” ile, azalma “↓” ile, değişiklik olmaması “↔” ile, konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan “EAA” olarak, gözlenen maksimum konsantrasyon “C<sub>max</sub>” olarak belirtilmiştir). Tablonun kapsamlı olduğu düşünülmemelidir, sadece çalışma yapılan sınıflar gösterilmektedir.

TRIUMEQ'in etkileşim tablosu aşağıda verilmektedir (bkz. Tablo 1).

**Tablo 1: İlaç Etkileşimleri**

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim geometrik ortalama değişim (%)	Eş zamanlı kullanım önerileri
<b>ANTİRETROVİRAL TIBBİ ÜRÜNLER</b>		
<i>Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri</i>		
Etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %71 C <sub>max</sub> ↓ %52 C <sub>τ</sub> ↓ %88  Etravirin ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin induksiyonu)	Etravirin, virolojik yanıtın kaybolmasına ve muhtemelen dolutegravir direncinin gelişmesine neden olabilecek şekilde, plazma dolutegravir konsantrasyonunu azaltmıştır. TRIUMEQ, atazanavir+ritonavir, darunavir+ritonavir veya lopinavir+ritonavir ile eş zamanlı kullanım durumu yoksa efavirin ile kullanılmalıdır. (Daha ayrıntılı bilgi için aşağıdaki tabloya bakınız).
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %57 C <sub>max</sub> ↓ %39 C <sub>τ</sub> ↓ %75  Efavirenz ↔ (tarihsel kontroller)	Efavirenz ile birlikte kullanıldığında dolutegravirin olağan dozu günde iki kere 50 mg olduğu için, efavirenz ile TRIUMEQ'in eş zamanlı kullanımını önerilmez.

	(UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	(bkz. Bölüm 4.4)
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Çalışılmamıştır, indüksiyon nedeniyle maruziyette efavirenzle gözlenen benzer bir azalma beklenmektedir)	Nevirapin ile birlikte kullanımı, enzim indüksiyonu nedeniyle dolutegravir plazma konsantrasyonunu düşürebilir. Bu ilaçların eş zamanlı kullanımı henüz çalışılmamıştır. Nevirapinin dolutegravir maruziyeti üzerindeki etkisi, efavirenz ile benzer veya daha düşüktür. Nevirapin ile birlikte kullanıldığında dolutegravirin olağan dozu günde iki kere 50 mg olduğu için, nevirapin ile TRIUMEQ'in eş zamanlı kullanımı önerilmez.
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %12 C <sub>max</sub> ↑ %13 C <sub>τ</sub> ↑ %22 Rilpivirin ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
<i>Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %1 C <sub>max</sub> ↓ %3 C <sub>τ</sub> ↓ %8 Tenofovir ↔	TRIUMEQ nükleosit ters transkript inhibitörleriyle birleştirildiğinde doz ayarı gerektirmez.
Emtrisitabin, didanozin, stavudin, zidovudin.	Etkileşim çalışılmamıştır.	Hem lamivudin (TRIUMEQ'deki) hem de embrisitabin sitidin analogları olduğundan (yani hücre içi etkileşim riski) TRIUMEQ'in embrisitabin içeren ürünlerle birlikte kullanılması önerilmez.

<i>Proteaz İnhibitörleri</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ EAA ↑ %91 C <sub>max</sub> ↑ %49 Cτ ↑ %180  Atazanavir ↔ (tarıhsel kontroller) (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
Atazanavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↑ EAA ↑ %62 C <sub>max</sub> ↑ %33 Cτ ↑ %121 Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
Tipranavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %59 C <sub>max</sub> ↓ %47 Cτ ↓ %76  Tiranavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	Tipranavir/ritonavir ile birlikte kullanıldığında dolutegravirin önerilen dozu günde iki kere 50 mg olduğu için, tipranavir / ritonavir ile TRIUMEQ'in eş zamanlı kullanımını önerilmez.
Fosamprenavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %35 C <sub>max</sub> ↓ %24 Cτ ↓ %49  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	Fosamprenavir/ritonavir dolutegravir konsantrasyonlarını düşürür; ancak sınırlı veriye dayanarak, faz III çalışmalarda ilacın etkinliğini azaltmadığı görülmüştür. Doz ayarlaması gerektirmez.
Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Doz ayarlaması gerektirmez.
Lopinavir+ritonavir / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EAA ↓ %3 C <sub>max</sub> ↔ %0 Cτ ↓ %6	Doz ayarlaması gerektirmez.

	Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %32 C <sub>max</sub> ↓ %11 C <sub>τ</sub> ↓ %38  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
<i>Proteaz İnhibitörleri ve Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitör Kombinasyonu</i>		
Lopinavir+ritonavir+etravirin / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %10 C <sub>max</sub> ↑ %7 C <sub>τ</sub> ↑ %28  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
Darunavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %25 C <sub>max</sub> ↓ %12 C <sub>τ</sub> ↓ %37  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
<b>DİĞER ANTİVİRAL İLAÇLAR</b>		
Telaprevir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %25 C <sub>max</sub> ↑ %19 C <sub>τ</sub> ↑ %37 Telaprevir ↔ (daha önceki kontrolleri) (CYP3A enziminin inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
Boseprevir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %7 C <sub>max</sub> ↑ %5 C <sub>τ</sub> ↑ %8	Doz ayarlaması gerektirmez.

Ribavirin/Abakavir	Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Her iki ilaç da guanosin analogudur ve hücre içi fosforilize edilen metabolitleri azaltma potansiyeli mevcuttur.	Ribavirin/abakavir ile eş zamanlı kullanımda tedbirli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
<b>ANTIİNFEKTİF İLAÇLAR</b>		
Trimetoprim/sülfametoksazol (ko-trimaksazol) /Abakavir	Etkileşim çalışması yapılmamıştır.	Hastada böbrek yetmezliği yoksa TRIUMEQ dozunun ayarlanması gerekmez (bkz. Bölüm 4.2).
Trimetoprim/sülfametoksazol (ko-trimaksazol) /Lamivudin (5 gün süreyle günde bir kere 160 mg/800 mg / 300 mg tek doz)	Lamivudin: EAA ↑%43 C <sub>max</sub> ↑%7  Trimetoprim: EAA ↔ Sülfametoksazol: EAA ↔ (organik katyon taşıyıcı inhibisyonu)	Hastada böbrek yetmezliği yoksa TRIUMEQ dozunun ayarlanması gerekmez (bkz. Bölüm 4.2).
<b>ANTİMİKOBAKTERİYEL İLAÇLAR</b>		
Rifampisin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C <sub>max</sub> ↓ %43 C <sub>τ</sub> ↓ %72 (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin induksiyonu)	Rifampisin ile birlikte kullanıldığında dolutegravirin olağan dozu günde iki kere 50 mg olduğu için, rifampisin ile TRIUMEQ'in eş zamanlı kullanımı önerilmez.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ EAA ↓ %5 C <sub>max</sub> ↑ %16 C <sub>τ</sub> ↓ %30 (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin induksiyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoin/ Dolutegravir Okskarbazepin/ Dolutegravir Karbamazepin/ Okskarbazepin	Dolutegravir ↓  (Çalışma yapılmamıştır, UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin induksiyonu nedeniyle azalma beklenmektedir)	Bu enzim indükleyicileriyle birlikte kullanımdan kaçınılması gerekir

<b>ANTİHİSTAMİNLER (HİSTAMİN H2 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ)</b>		
Ranitidin	Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Klinik açıdan anlamlı etkileşim olası değildir.	Doz ayarlaması gerektirmez.
Simetidin	Etkileşim çalışması yapılmamıştır. Klinik açıdan anlamlı etkileşim olası değildir.	Doz ayarlaması gerektirmez.
<b>SİTOTOKSİKLER</b>		
Kladribin/Lamivudin	Etkileşim çalışması yapılmamıştır. <i>In vitro</i> ortamda lamivudin kladribinin hücre içi fosforilasyonunu engelleyerek klinik ortamda kombinasyon durumunda kladribinde olası bir etkililik kaybı riskine yol açar. Ayrıca bazı klinik bulgular lamivudin ile kladribin arasında olası bir etkileşimi desteklemektedir.	TRIUMEQ'in kladribin ile eşzamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).
<b>OPIOİDLER</b>		
Metadon/Abakavir (14 gün süreyle günde bir kere 40 ila 90 mg / 600 mg tek dozu takiben 14 gün süreyle günde iki kere 600 mg)	Abakavir EAA ↔ $C_{max} \downarrow \%35$  Metadon: CL/F ↑ %22	Hastaların büyük bir çoğunluğunda olasılıkla metadon dozunun ayarlanması gerekmez; ancak kimi zaman metadon dozunun yeniden titre edilmesi gerekebilir.
<b>RETİNOİDLER</b>		
Retinoid bileşikleri (örn. İzotretinoin)	Etkileşim çalışması yapılmamıştır.  Alkol dehidrogenaz (abakavir bileşeni) ile ortak atılım yolağı olduğu göz önüne alındığında olası bir iletişim söz konusudur.	Doz ayarlaması önerecek düzeyde yeterli veri mevcut değildir.

<b>ÇEŞİTLİ MADDELER</b>		
<i>Alkol</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudin	Etkileşim çalışması yapılmamıştır. (Alkol dehidrogenaz inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
Etanol/Abakavir (0.7 g/kg tek doz / 600 mg tek doz)	Abakavir: EAA ↑ %41 Etanol: EAA ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
<i>Anti-aritmikler</i>		
Dofetilid/Dolutegravir	Dofetilid ↑ Çalışma yapılmamıştır, OCT2 taşıyıcısının inhibisyonu yoluyla olası artış söz konusudur.	TRIUMEQ ve dofetilidin eş zamanlı kullanımı, yüksek dofetilid konsantrasyonuna bağlı yaşamı tehdit eden toksisite potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>Antasidler ve takviyeler</i>		
Magnezyum/alüminyum içeren antasidler/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %74 C <sub>max</sub> ↓ %72  (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	Magnezyum/alüminyum içeren antasitler ile TRIUMEQ alınması arasında uzun bir zaman olması gerekir. TRIUMEQ'in polivalan katyonu içeren antasidlerden 2 saat önce veya 6 saat sonra alınması önerilir.
Kalsiyum takviyeleri/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %39 C <sub>max</sub> ↓ %37 C24 ↓ %39 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	TRIUMEQ'in demir içeren ürünlerden ya da multivitaminlerden 2 saat önce veya 6 saat sonra alınması önerilir. Yiyeceklerle birlikte alınması halinde, TRIUMEQ demir takviyeleri ile eş zamanlı kullanılabilir.
Demir takviyeleri/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C <sub>max</sub> ↓ %57 C24 ↓ %56 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	
Multivitaminler/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %33 C <sub>max</sub> ↓ %35 C24 ↓ %0.32	



<i>Kortikosteroidler</i>		
Prednizon	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %11 C <sub>max</sub> ↑ %6 C <sub>τ</sub> ↑ %17	Doz ayarlaması gerektirmez.
<i>Antidiyabetikler</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ (Çalışma yapılmamıştır. OCT-2 taşıyıcısının inhibisyonu nedeniyle metforminde artış beklenir)	Metformin alan hastalarda TRIUMEQ'e başlarken veya durdururken metforminin etkililik ve güvenliğinin yakından takip edilmesi önerilir. Metformin dozunda ayarlama yapılması gerekebilir.
<i>Bitkisel ürünler</i>		
Sarı kantaron (St. John's wort) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Çalışma yapılmamıştır, UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu nedeniyle azalma beklenir)	Kesinlikle sarı kantaron (St. John's wort) ile birlikte kullanılmamalıdır.
<i>Oral kontraseptifler</i>		
Etinil estradiyol (EE) ve norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Dolutegravirin etkisi: EE ↔ EAA ↑ %3 C <sub>max</sub> ↓ %1  Dolutegravirin etkisi: NGMN ↔ EAA ↓ %2 C <sub>max</sub> ↓ %11	Dolutegravirin luteinleyici hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve progesteron üzerinde farmakodinamik bir etkisi mevcut değildir. TRIUMEQ ile birlikte kullanıldığında, oral kontraseptif dozunun ayarlanması gerekmez.

#### Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

TRIUMEQ kullanmakta olan kadınlar uygun bir kontrasepsiyon (hormonal olmayan) uygulayarak gebelikten korunmalıdır.

## **Gebelik dönemi**

Hayvalar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fötal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz.kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Genel kural olarak, HIV enfeksiyonu olan gebe kadınlarda antiretroviral ajanların kullanımına ve sonuç olarak HIV enfeksiyonunun yenidoğana dikey geçiş riskini azaltmaya karar verirken, hayvan çalışmalarından elde edilen veriler ve gebe kadınlar üzerindeki klinik deneyim göz önüne alınmalıdır.

TRIUMEQ'in gebelerde kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir.

Dolutegravirin gebe insanlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Dolutegravirin gebelerde kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı sayıda mevcuttur.

Abakavir ve lamivudin etkin maddelerinin kombinasyonunu alan hamile kadınlardan elde edilen makul sayıda veri malformatif toksisite olmadığına işaret etmektedir (birinci trimestrede maruziyetlerden 400'ün üzerinde sonuç). Lamivudin ile ilgili olarak, büyük miktarda veri (birinci trimestreden 3000'ün üzerinde sonuç) malformatif toksisite olmadığını göstermektedir. Makul sayıda veri (birinci trimestreden elde edilen 600'ün üzerinde sonuç) abakavirde malformatif toksisite olmadığını göstermektedir.

Hayvan modellerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, dolutegravirin plasentaya geçtiği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiye rastlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). Abakavir ve lamivudin hücrel DNA replikasyonunu inhibe edebilir ve abakavirin hayvan modellerinde karsinojenik olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu bulguların klinik geçerliliği bilinmemektedir.

TRIUMEQ gebelikte ancak anneye olan yararı fetüse olan potansiyel riskinden fazla ise kullanılmalıdır.

TRIUMEQ gibi lamivudin içeren bir tıbbi ürünle tedavi edilmekte olan ve sonrasında hamile kalan hepatik B ortak enfeksiyonu olan hastalarda lamivudinin kesilmesi durumunda hepatitin tekrarlama olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

### *Mitokondriyal fonksiyonda bozukluk*

Nükleosid ve nükleotid analoglarının *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda değişken seviyede mitokondriyal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Nükleosid analoglara *in utero* ortamda ve/veya doğumdan sonra maruz kalan HIV-negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyonda bozukluk bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

## **Laktasyon dönemi**

Lamivudin serumda bulunan konsantrasyonlarda anne sütüne geçer. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler göz önüne alındığında, insan çalışmalarında doğrulanmamasına karşın, dolutegravir ve abakavir insan sütüne geçmesi beklenir.

HIV ile enfekte annelerin bulaşmayı önlemek için hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemeleri gerekmektedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Dolutegravir, abakavir veya lamivudinin insan çalışmalarında erkek ve kadın üremesi üzerine herhangi bir etkisi olduğuna ilişkin veri yoktur. Hayvan çalışmalarında erkek ve dişi fertilitesi üzerinde dolutegravir, abakavir veya lamivudinin herhangi bir etkisine rastlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TRIUMEQ'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, dolutegravir tedavisi sırasında hastalara baş dönmesi yaşayabileceği anlatılmalıdır. Hastaların araç ve makine kullanma yeteneği üzerine karar verirken, hastaların klinik durumu ve TRIUMEQ'in advers reaksiyon profili de göz önünde bulundurulmalıdır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### Güvenlilik profili özeti

TRIUMEQ ile elde edilen klinik güvenlilik verileri sınırlıdır. Dolutegravir ve abakavir/lamivudin ile ilişkili olma olasılığı bulunan veya mümkün olduğu düşünülen en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı (12%), uykusuzluk (7%), sersemlik (6%) ve baş ağrısıdır (6%) [Faz IIB-IIIb klinik çalışmalarında bu kombinasyonu alan 679 antiretroviral kullanmamış olgudan elde edilen havuzlanmış verilere göre, bkz. Bölüm 5.1].

Aşağıda yer alan advers reaksiyonların birçoğu, abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda sıkça görülür (bulantı, kusma, diyare, ateş, letarji ve döküntü). Bu nedenle, bu belirtilerin görüldüğü hastaların tümü aşırı duyarlılık reaksiyonu varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. TRIUMEQ tedavisi bu semptomlar nedeniyle sonlandırıldığında ve abakavir içeren bir ilaca başlanma kararı verildiğinde, ilaç uygun tıbbi desteğin mevcut olduğu bir ortamda verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Çok seyrek olmakla birlikte, abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonunun ekarte edilmediği durumlarda, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir. Bu tür durumlarda abakavir içeren tedaviler kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

Dolutegravir ve abakavir/lamivudin ile ilişkilendirilen en şiddetli advers olay, döküntü ve şiddetli karaciğer etkilerinin eşlik ettiği aşırı duyarlılık reaksiyonudur (bkz. Bölüm 4.4).

#### Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Klinik çalışma ve ruhsatlandırma sonrası deneyimlerde TRIUMEQ bileşenleriyle tedaviyle en azından ilişkili olma olasılığı bulunan veya mümkün olduğu düşünülen advers reaksiyonlar Tablo 2'de vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak sıklık değerine göre gösterilmektedir. Sıklıklar, çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Faz IIB-Faz IIIB klinik çalışmalarından elde edilen havuzlanmış verilerin analizinde dolutegravir + abakavir/lamivudin kombinasyonunda gözlenen advers reaksiyonlar genellikle dolutegravir, abakavir ve lamivudin bileşenlerinin ayrı ayrı advers reaksiyon profilleriyle tutarlılık göstermektedir.

Gözlenen advers reaksiyonların herhangi birinin şiddetinde kombinasyon ile bileşenlerin her biri arasında farklılığa rastlanmamıştır.

**Tablo 2: Faz IIB-Faz IIIB klinik çalışmalardan elde edilen havuzlanmış verilerin analizinde dolutegravir + abakavir/lamivudin kombinasyonu ile ilişkili advers reaksiyonlar ve diğer antiretrovirallerle kullanıldığında klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimden abakavir ve lamivudin ile tedaviye advers reaksiyonların tablo halinde özeti**

Sıklık	Advers reaksiyon
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	Nötropeni <sup>2</sup> , anemi <sup>2</sup> , trombositopeni <sup>1</sup>
Çok seyrek:	Saf kırmızı hücre aplazisi <sup>1</sup>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın	Aşırı duyarlılık (bkz., bölüm 4.4) <sup>2</sup>
Yaygın olmayan:	İmmün rekonstitüsyon sendromu (bkz., bölüm 4.4) <sup>2</sup>
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Yaygın:	Anoreksi <sup>1</sup>
Yaygın olmayan:	Hipertrigliseridemi, hiperglisemi
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	Uykusuzluk
Yaygın:	Anormal rüyalar, depresyon, kabus, uyku bozukluğu
Yaygın olmayan:	İntihar düşüncesi veya intihar girişimi (özellikle önceden depresyon ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda)
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Baş dönmesi, somnolans, letarji <sup>2</sup>
Çok seyrek:	Periferik nöropati <sup>2</sup> , parestezi <sup>2</sup>
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>	
Yaygın:	Öksürük <sup>2</sup> , nazal semptomlar <sup>1</sup>
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	Bulantı, diyare
Yaygın:	Kusma, flatulans, karın ağrısı <sup>2</sup> , üst karın ağrısı <sup>2</sup> , karın şişliği, karın rahatsızlığı, gastro-özofageal reflü hastalığı, dispepsi
Seyrek:	Pankreatit <sup>2</sup>

<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan:	Hepatit <sup>2</sup>
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Yaygın:	Döküntü, kaşıntı, alopesi
Çok seyrek:	Eritema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnson sendromu <sup>1</sup> , toksik epidermal nekroliz <sup>1</sup>
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Yaygın:	Eklem ağrısı <sup>2</sup> , kas bozuklukları <sup>1</sup>
Seyrek:	Rabdomiyoliz <sup>2</sup>
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	Yorgunluk
Yaygın:	Asteni, ateş <sup>2</sup> , bitkinlik <sup>2</sup>
<b>Araştırmalar</b>	
Yaygın:	CPK artışları <sup>2</sup> , ALT/AST artışları <sup>2</sup>
Seyrek:	Amilaz artışları <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Bu advers reaksiyon Triumeq (dolutegravir + abakavir/lamivudin) veya dolutegravir için Faz II klinik çalışmalarda gözlenmemekle birlikte, diğer antiretrovirallerle kullanıldığında abakavir veya lamivudin için klinik çalışmalar veya pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir.	
<sup>2</sup> Bu advers reaksiyon için klinik çalışmalarda Triumeq (dolutegravir + abakavir/lamivudin) ile makul bir ilişki gözlenmemiştir. Bu nedenle ayrı ayrı bileşenlerin (örn., dolutegravir, abakavir ve/veya lamivudin) Kısa Ürün Bilgisinde yer alan en yüksek sıklık kategorisi kullanılmıştır.	

### Seçili advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

#### *Aşırı duyarlılık reaksiyonları*

Gerek abakavir gerekse dolutegravir aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR) riskiyle ilişkilendirilmiştir, bunlar abakavirle daha sık olarak gözlenmiştir. Bu tıbbi ürünlerin her birinde gözlenen aşırı duyarlılık reaksiyonu (aşağıda açıklanmaktadır) ateş ve/veya döküntü gibi bazı ortak özellikler paylaşır, diğer semptomlar çoklu-organ yetmezliğine işaret eder. Her ne kadar abakavire verilen reaksiyon tedavi sırasında herhangi bir zamanda görülebilse de, hem abakavir hem de dolutegravirle bağlantılı reaksiyonlarda reaksiyonların ortaya çıkmasına kadar geçen süre normalde 10-14 gündür. ADR klinik zeminde bertaraf edilemiyorsa TRIUMEQ tedavisinin gecikmeden durdurulması şarttır, TRIUMEQ veya diğer abakavir veya dolutegravir içeren ürünlere asla yeniden başlanmaması gerekir. TRIUMEQ ile bir ADR olduğundan şüphe edilmesi durumunda hastanın tedavisi konusunda daha ayrıntılı bilgi almak için lütfen bölüm 4.4'e bakınız.

### *Dolutegravire aşırı duyarlılık*

Semptomlar döküntü, genel bulgular, bazen şiddetli karaciğer reaksiyonları da dahil olmak üzere organ fonksiyon bozukluklarından oluşur.

### *Abakavire aşırı duyarlılık*

Bu ADR'nin belirti ve semptomları aşağıda verilmiştir. Bunlar klinik çalışmalar veya ruhsatlandırma sonrası gözetim sırasında saptanmıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastaların en az %10'unda bildirilenler koyu harflerle vurgulanmıştır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları görülen hastaların neredeyse tümünde, sendromun parçası olarak ateş ve/veya döküntü (genellikle makülopapüler veya ürtiker) görülür; ancak reaksiyonlar döküntü veya ateş olmadan da meydana gelebilir. Diğer önemli semptomlar arasında gastrointestinal, solunum yolu veya letarji ya da halsizlik gibi genel semptomlar bulunabilir.

Cilt	<b>Döküntü</b> (genellikle makülopapüler veya ürtiker)
Gastrointestinal yol	<b>Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı</b> , ağız ülserasyonu
Solunum yolu	<b>Dispne, öksürük</b> , boğaz ağrısı, erişkin solunum distres sendromu, solunum yetmezliği
Çeşitli	<b>Ateş, letarji, halsizlik</b> , ödem, lenfadenopati, hipotansiyon, konjonktivit, anafilaksi
Nörolojik/Psikiyatrik	<b>Baş ağrısı</b> , paraestezi
Hematolojik	Lenfopeni
Karaciğer/pankreas	<b>Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri</b> , hepatit, karaciğer yetmezliği
Kas ve iskelet sistemi	<b>Miyalji</b> , seyrek olarak miyoliz, artralji, yükselmiş kreatin fosfokinaz
Üroloji	Yükselmiş kreatinin, böbrek yetmezliği

Abakavirle ADR ile ilişkili semptomlar devam eden tedavi ile kötüleşerek yaşamı tehdit eder nitelik kazanıp, bazı durumlarda ölümcül olabilir.

Abakavirle ADR sonrasında abakavire yeniden başlamak semptomların saatleri içerisinde hemen dönmesine neden olur. ADR'nin bu tekrarı genellikle ilk ortaya çıkışından daha şiddetlidir ve yaşamı tehdit eden hipotansiyon ve ölüm içerebilir. Abakaviri bırakmadan önce başlıca aşırı duyarlılık semptomlarından sadece biri (yukarıya bakınız) bulunan hastalarda abakavire yeniden başladıktan sonra da sık olmasa bile benzer reaksiyonlar görülmüştür; çok seyrek olarak önceden ADR semptomu olmayan tedaviye yeniden başlayan hastalarda da (yani daha önce abakavire toleransı olduğu düşünülen hastalarda) görülmüştür.

### *Laktik asidoz*

Nükleosid analogları kullanımıyla genellikle şiddetli hepatomegali ve hepatik steatoza bağlı bazen ölümcül de olabilen laktik asidoz olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

### *Lipodistrofi*

Antiretroviral tedavi kombinasyonu (CART) HIV hastalarında periferik ve fasyal subkutanöz yağ kaybı, intra-abdominal ve viseral yağ, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi (bufalo hörgücü) gibi vücut yağının yeniden dağılımıyla (lipodistrofi) ilişkilendirilmiştir.

### *Metabolik anormallikler*

CART hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

### *Osteonekroz*

Özellikle bilinen risk faktörlerine sahip, ileri evre HIV hastalığı veya uzun süreli CART maruziyeti olan hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu hastalığın sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4.).

### *İmmün reaktivasyon sendromu*

CART tedavisine başlandığında şiddetli bağışıklık yetersizliği bulunan HIV-enfeksiyonlu hastalar asemptomatik ve rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir yanıt verilebilir. Otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı gibi) bildirilmiştir; buna karşın başlangıca kadar bildirilen süre daha değişkendir ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra da ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.4).

### Laboratuvar kimya değerlerindeki değişiklikler

Dolutegravir tedavisinin ilk haftasında serum kreatinin değerlerinde artış görülmüştür, bu artış 96 hafta boyunca stabil kalmıştır. SINGLE çalışmasında 96 haftalık tedavi sonrasında başlangıç değerine göre ortalama 12.6 µmol/L değerinde bir değişim gözlenmiştir. Bu değişiklikler glomerular filtrasyon hızında bir değişimi yansıtmadığından klinik açıdan önemli olmadıkları düşünülmektedir.

Ayrıca dolutegravir tedavisiyle ağırlıklı olarak egzersizle ilişkili, asemptomatik kreatinin fosfokinaz (CPK) değerlerinde artış bildirilmiştir.

### Hepatit B veya C ile ortak enfeksiyon (ko-enfeksiyon)

Dolutegravirin Faz III çalışmalarında başlangıç karaciğer kimyası testlerinin normalin üst sınırının (ULN) 5 katını geçmemesi şartıyla hepatit B ve/veya C ortak enfeksiyonu bulunan hastaların çalışmalara dahil edilmesine izin verilmiştir. Genelde hepatit B ve/veya C ortak enfeksiyonu bulunan hastalardaki güvenilirlik profili hepatit B veya C ortak enfeksiyonu bulunmayan hastalarda gözlenene benzer olmuştur, ancak AST ve ALT anormalliği oranları tüm tedavi gruplarında hepatit B ve/veya C ortak enfeksiyonu olan alt grupta daha yüksek olmuştur.

## Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonunda TRIUMEQ'in etkileriyle ilgili klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Bileşenler adölesanlarda (12-17 yaş arası) ayrı ayrı araştırılmıştır.

Adölesanları (12-17 yaş arası) tedavi etmek için diğer antiretroviral ajanlarla birlikte tek olarak kullanılan dolutegravir ile sınırlı veri temelinde erişkin popülasyonda gözlenenlerin dışında advers reaksiyon tipine rastlanmamıştır.

Abakavir ve lamivudin preparatları kendi başına ayrı ayrı ve ikili bir nükleosid temelinde ART-kullanmamış ve ART-deneyimli HIV-enfeksiyonlu pediyatri hastalarının tedavisinde antiretroviral tedavi kombinasyonu olarak araştırılmıştır (üç ayın altındaki bebeklerde abakavir ve lamivudin kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır). Erişkin popülasyonda gözlenenlerin dışında advers reaksiyon tipine rastlanmamıştır.

## Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

### *Bulgu ve belirtiler:*

Advers reaksiyon olarak listelenenler dışında dolutegravir, abakavir veya lamivudinin akut doz aşımına ilişkin spesifik bir bulgu veya belirtisi tespit edilmemiştir.

### *Tedavi:*

Doz aşımı, klinik olarak endike olduğu ve mümkün olduğu durumlarda ulusal zehir merkezi tarafından önerildiği şekilde tedavi edilmelidir. TRIUMEQ'in doz aşımına yönelik spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı görülürse, hastaya gerektiğinde uygun takip ile destekleyici tedavi verilmelidir. Lamivudin diyalize olabildiği için, henüz çalışılmamış olsa da, doz aşımı tedavisinde sürekli hemodiyalizden yararlanılabilir. Abakavirin peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Dolutegravir plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlandığı için, diyaliz ile büyük ölçüde atılması muhtemel değildir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, HIV enfeksiyonunun tedavisi için antiviraller, kombinasyon.

ATC kodu: J05AR13



### Etki mekanizması

Dolutegravir, integras aktif bölgesine bağlanarak ve HIV replikasyon siklusu için gerekli olan retroviral deoksiribonükleoik asit (DNA) entegrasyonunun zincir transfer basamağını bloke ederek HIV integrasını inhibe eder.

Abakavir ve lamivudin, nükleozid analoglarının revers transkriptaz inhibitörleridir ve HIV-1 ile HIV-2'in etkili selektif inhibitörleridir (LAV2 ve EHO). Hem abakavir hem de lamivudin, günde bir kere alınan dozu destekleyecek şekilde uzatılmış intraselüler yarılanma ömrü ile aktif kısımlar olan 5'-trifosfata (TP) hücre içi kinazlar aracılığıyla metabolize olur (bkz. Bölüm 5.2). Lamivudin-TP ve karbovir-TP (abakavirin aktif trifosfat formu), HIV revers transkriptazın (RT) substratları ve kompetitif inhibitörleridir. Ancak, ana antiviral aktivite, monofosfat formunun viral DNA zincirine eklenmesi ve zincir terminasyonunun oluşması ile gerçekleşir. Abakavir ve lamivudin trifosfatlar, konak hücre DNA polimerazına anlamlı düzeyde daha az afinite sergiler.

### Farmakokinetik etkiler

#### *İn vitro antiviral etkililik*

Dolutegravir, abakavir ve lamivudinin dönüştürülmüş T hücre hattı, monosit/makrofaj türevi hatlar ve aktif periferik kan mononükleer hücrelerin primer kültürleri (PMBC) ve monosit/makrofajlar dahil olmak üzere, birçok hücre tipindeki HIV laboratuvar suşları ve klinik izolatlarının replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Viral replikasyon üzerinde %50 etki için gerekli konsantrasyon (IC50-yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu), virüs ve konak hücre tipine göre değişkenlik göstermiştir.

Dolutegravirin PBMC kullanarak yapılan laboratuvar suşlarında IC50 değeri, 0.5 nM olup, MT-4 hücreleri kullanıldığında 0.7-2 nM arasında değişmiştir. Benzer IC50 değerleri, alt tipler arasında anlamlı farklılıklara rastlanmaksızın klinik izolatlar ile de gözlenmiştir. 24 HIV-1 türünün (A, B, C, D, E, F ve G ve O grubu) incelendiği panelde, ortalama IC50 0.2 nM olmuştur (aralık 0.02-2.14). Üç HIV-2 izolatı için ortalama IC50, 0.18 nM olmuştur (aralık 0.09-0.61).

Abakavirin HIV-1IIB ve HIV-1HXB2'in laboratuvar suşlarına karşı ortalama IC50 değeri, 1.4 ila 5.8 µM olmuştur. HIV-1'in laboratuvar suşlarına karşı lamivudinin medyan veya ortalama IC50 değeri, 0.007 ila 2.3 µM olmuştur. HIV-2'in (LAV2 ve EHO) laboratuvar suşlarına karşı abakavirin ortalama IC50 değeri 1.57 ila 7.5 µM; lamivudinin ise 0.16 ila 0.51 µM olmuştur.

HIV-1 Grup M alt tiplerine (A-G) karşı abakavirin IC50 değeri, 0.002 ila 1.79 µM, Grup O'da 0.022 ila 1.21 µM ve HIV-2 izolatlarına karşı 0.024 ila 0.40 µM olmuştur. Lamivudin için HIV-1 alt tiplerine (A-G) karşı IC50 değeri 0.001 ila 0.170 µM, Grup O'ya karşı 0.030 ila 0.160 µM ve periferik kan mononükleer hücrelerinde HIV-2 izolatlarına karşı 0.002 ila 0.120 µM olmuştur.

Afrika ve Asya'da tedavi edilmemiş 37 hastanın HIV-1 izolatları (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; ve Alt tip C veya CRF\_AC, n=13), CRF02\_AG izolatlarında görülen abakavire 2.9 ve 3.4 kat değişiklik haricinde, abakavire (IC50'de <2.5 kat değişiklik) ve lamivudine (IC50'de <3.0 kat değişiklik) duyarlı bulunmuştur. Antiviral tedavi almamış hastalarda test edilen lamivudin aktivitesi ise Grup O izolatlarında yüksek düzeyde duyarlı bulunmuştur.

Abakavir ve lamivudin kombinasyonu, alt tip olmayan B izolatları ve HIV-2 izolatlarına karşı hücre kültüründe antiviral etkililik sergilemiştir. Bu etkililik, alt tip B izolatlarının antiviral etkililiğine eş değerdir.

#### *Diğer antiviral ajanlar ile birlikte kullanıldığında antiviral etkililik*

*In vitro* çalışmalarda dolutegravir ve diğer antiretroviraller ile antagonistik etki görülmemiştir (test edilen ajanlar: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir ve raltegravir). Bununla birlikte, ribavirinin dolutegravir etkililiği üzerinde belirgin bir etkisine rastlanmamıştır.

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalsitabin veya zidovudin), NNRTİ (nevirapin) veya Pİ (amprenavir) ile birlikte kullanıldığında, abakavirin hücre kültüründe antiviral etkililiği antagonize edilmemiştir.

*In vitro* çalışmalarda lamivudin ve diğer antiretrovirallerin (test edilen ajanlar: abakavir, didanozin, nevirapin, zalsitabin ve zidovudin) antagonistik bir etkisine rastlanmamıştır.

#### *İnsan serumunun etkileri*

%100 insan serumunda dolutegravir için ortalama kat değişikliği 75 kat olmuştur. Bu da, 0.064 µg/mL'lık protein için ayarlanmış bir IC90 değeri ile sonuçlanmıştır. *In vitro* plazma proteinine bağlanma çalışmaları, abakavirin tedavi konsantrasyonlarında insan plazması proteinlerine yalnızca düşük veya orta derecede (yaklaşık %49) bağlandığını göstermektedir. Lamivudin ise, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetik özellikler gösterir ve düşük plazma protein bağlanma kapasitesi sergiler (<%36).

#### Direnç

##### *In vitro direnç: (dolutegravir)*

*In vitro* direnç gelişimini çalışmak üzere seri pasajlar kullanılmıştır. 112 günlük pasaj sırasında IIIB suşlarında seçilen mutasyonlar yavaşça görünmüştür ve S153Y ve S153F pozisyonlarında substitüsyon gözlenmiştir. Bu mutasyonlar, klinik çalışmalarda dolutegravir ile tedavi edilen hastalarda seçilmemiştir. Suş NL432 mutasyonları kullanılarak, E92Q (3 kat değişiklik) ve G193E (3 kat değişiklik) seçilmiştir. Bu mutasyonlar, daha önce mevcut raltegravir direnci olan ve daha sonra dolutegravir ile tedavi edilen hastalarda seçilmiştir (dolutegravirin sekonder mutasyonları olarak listelenmiştir).

Alt tip B klinik izolatları kullanılarak yapılan daha ileri seleksiyon deneylerinde, beş izolatin tümünde (20. haftadan sonra ve devamında) R263K mutasyonları görülmüştür. C alt tipinde (n=2) ve A/G (n=2) izolatlarında, bir izolatta integras R263K süstitüsyonu; iki izolatta ise G118R süstitüsyonu seçilmiştir. Antiretroviral tedavi klinik programına katılan ve İNİ tedavisi almamış Alt tip B ve C bulunan iki hastada, *in vitro* olarak dolutegravir duyarlılığına ilişkin herhangi bir etki görülmeksizin R263K bildirilmiştir. G118R yönlendirilmiş mutasyon bölgesinde dolutegravir duyarlılığını azaltmıştır (10 kat değişiklik); ancak Faz III programda dolutegravir verilen hastalarda saptanmamıştır.

Raltegravir/elvitegravirin primer mutasyonları (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T661), tek mutasyon olarak dolutegravirin *in vitro* duyarlılığını etkilemez. Bölgeye yönlendirilmiş mutantlarla deneylerde sekonder integras inhibitör ile ilişkili mutasyonlar olarak listelenen mutasyonlar (raltegravir/elvitegravir için) primer mutasyonlara ilave edildiğinde (Q148 hariç) bölgeye dolutegravir duyarlılığı vahşi tip düzeyinde ya da yakınında kalır. Q148 mutasyon virüslerinin mevcut olması durumunda, dolutegravirin kat değişikliğindeki artış, sekonder mutasyon sayısında artış olarak yansır. Q148 bazlı mutasyonların (H/R/K) etkisi, bölgeye yönlendirilmiş mutasyonlarla incelendiği *in vitro* pasaj deneylerinde elde edilen sonuçlar ile de uyumlu bulunmuştur. N155H veya E92Q'da NL432 bazlı yönlendirilmiş mutasyonların suşları ile çalışılan seri pasajlarda, başka direnç seçimi saptanmamıştır (yaklaşık 1 değişmemiş kat değişikliği). Buna karşın, Q148H mutasyonu ile pasaja başlandığında (1 kat değişiklik), sekonder mutasyonlar ile ilişkili çok sayıda raltegravirin biriktiği görülmüştür ve bu da kat değişikliğinde >10 kat artış ile sonuçlanmıştır. Klinik olarak ilişkili fenotipik kesim değeri (vahşi tip virüse kıyasla kat değişikliği) henüz belirlenmemiş olup, genotipik direnç, sonuç için daha iyi bir öngördürücü olmuştur.

Raltegravir kullanan hastalarda 705 raltegravir dirençli izolat, dolutegravir duyarlılığı açısından incelenmiştir. Bu klinik izolatların %94'üne karşı dolutegravir <10 kat değişiklik sergilemiştir.

#### *İn vivo direnç (dolutegravir)*

Faz IIB ve III çalışmalarda daha önce dolutegravir+2 NRTİ ile tedavi edilmemiş hastalarda, integras sınıfına veya NRTİ sınıfına karşı direnç gelişmemiştir (n=876, 48-96 haftalık takip).

Daha önce tedavi edilmiş fakat başarılı olunmamış, ancak integras sınıfı ile tedavi edilmemiş hastalarda (SAILING çalışması), araştırmacının uygun gördüğü temel bir rejim (BR) ile kombine edilen dolutegravir ile 4/354 hastada integras inhibitör süstitüsyonları gözlenmiştir (48 haftalık takip). Bu dört hastanın ikisinde benzersiz bir R263K integras süstitüsyonu mevcuttur. Maksimum kat değişikliği 1.93 olmuştur. Başka bir hastada polimorfik V151V/I integras süstitüsyonu mevcuttu ve maksimum kat değişikliği 0.92 olmuştur. Bir diğerinde ise, önceden mevcut olan integras mutasyonlarına rastlanmıştır. Bu hastanın integras kullanmış veya bulaş yoluyla integrasa dirençli bir virüs ile enfekte olmuş olabileceği varsayılmaktadır. R263K mutasyonu da *in vitro* olarak seçilmiştir (bkz. yukarı kısım).

### *İn vitro ve in vivo direnç (abakavir ve lamivudin)*

*In vitro* olarak abakavire dirençli HIV-1 izolatları seçilmiştir, bunlar revers transkriptaz enziminin (RT) kodon bölgesindeki (M184V, K65R, L74V ve Y115F kodonları) spesifik genotip değişiklikleriyle ilişkilidir. *In vitro* abakavir seçiminde, önce M184V mutasyonu oluşmuştur ve bu da IC50 değerinde yaklaşık 2 kat artış ile sonuçlanmıştır. Bu, abakavirin kesim değerinde görülen 4.5 kat değişikliğin altındadır. İlacın artan konsantrasyonlarında devam eden pasajda çift RT 65R/184V ve 74V/184V veya üçlü RT 74V/115Y/184V mutasyonları için seçim yapılmıştır. İki mutasyonun abakavir duyarlılığında 7-8 kat değişiklik gözlenmiştir ve duyarlılıkta 8 kattan fazla değişiklik olması üç mutasyonun kombinasyonu için gerekmiştir.

Lamivudine karşı HIV-1 direnci, viral RT'nin aktif bölgesine yakın M184I veya M184V aminoasit değişikliğinin gelişmesini içerir. Bu varyant hem *in vitro* ortamda hem de lamivudin içeren ART ile tedavi edilen HIV-1 ile enfekte hastalarda artar. M184V mutasyonlarının *in vitro* ortamda lamivudin duyarlılığı önemli düzeyde azalmıştır ve viral replikatif kapasitesi de düşmüştür. M184V, abakavir direncinde yaklaşık 2 kat artış ile ilişkili olup, abakavirin klinik direncini etkilemez.

Abakavire karşı dirençli izolatların da lamivudin duyarlılığı azalmıştır. Abakavir/lamivudin kombinasyonunun M184V/I süstitüsüyonu ile veya olmaksızın K65R süstitüsüyonu ve L74V artı M184V/I süstitüsüyonu ile virüslere karşı duyarlılığı da azalmıştır.

Dolutegravir veya abakavir veya lamivudin ve Pİ veya NNRTİ sınıfı antiretroviraller arasında çapraz direnç yoktur.

### Elektrokardiyogram üzerindeki etkileri

Dolutegravirin klinik dozunun yaklaşık 3 katı fazlasında QTc aralığı üzerinde tedavi ile ilişkili bir etki gözlenmemiştir. Abakavir veya lamivudin ile benzer çalışmalar yapılmamıştır.

### Klinik etkililik ve güvenlilik

Günde bir kere alınan dolutegravir ve abakavir/lamivudin kombinasyonu ile elde edilen veriler, daha önce tedavi edilmemiş hastaların katıldığı üç çalışmaya dayanmaktadır: SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) ve FLAMINGO (ING114915). Aynı zamanda tedavi edilmiş hastaların yer aldığı SAILING (ING111762) çalışmasından elde edilen sınırlı sayıda veri mevcuttur.

### *Tedavi edilmemiş hastalar*

HIV ile enfekte olup daha önce tedavi edilmemiş hastalarda TRIUMEQ'in etkililiği üç randomize, uluslararası, çift kör, aktif kontrollü çalışmaya [SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) ve FLAMINGO (ING114915)] dayanmaktadır.

SINGLE çalışmasında 833 hasta, sabit abakavir-lamivudin (DTG+ABC/3TC) veya sabit efavirenz-tenofovir-emtrisitabin (EFC/TDF/FTC) dozu ile birlikte günde bir kere 50 mg dolutegravirin en az bir dozuna randomize edilmiştir. Başlangıçta medyan hasta yaşı 35'tir;

katılımcıların %16'sı kadın; %32'si beyaz olmayan ırktır; %7'sinde HCV vardır ve %4'ü CDC Sınıf C'dir. Bu özellikler tedavi grupları arasında da benzerdir. 48. haftada alınan sonuçlar (ana başlangıç eş değişkenleri ile elde edilen sonuçlar dahil), Tablo 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 3: 48. haftada SINGLE çalışmasının randomize tedavi kolunun virolojik sonuçları (Snapshot algoritma)**

	48. hafta	
	DTG 50 mg + ABC/3TC Günde bir kere n=414	EFV/TDF/FTC Günde bir kere n=419
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopya/mL</b>	%88	%81
<b>Tedavi farklılığı*</b>	%7.4 (%95 GA: %2.5, %12.3)	
<b>Virolojik yanıtızsızlık†</b>	%5	%6
<b>48. hafta penceresinde virolojik veri yok</b>	%7	%13
<u>Nedenleri</u>		
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmanın/çalışma ilacının sonlanması‡	%2	%10
Başka bir nedene bağlı olarak çalışmanın/çalışma ilacının sonlanması§	%5	%3
Çalışma devam ederken çalışma penceresinde eksik veriler	0	<%1
<b>Başlangıç plazma viral yükü ile HIV-1 RNA &lt;50 kopya/mL (kopya/mL)</b>	n/N (%)	n/N (%)
≤100.000	253/280 (%90)	238/288 (%83)
>100.000	111/134 (%83)	100/131 (%76)
<b>Başlangıç CD4+ ile HIV-1 RNA &lt;50 kopya/mL (hücre/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45/57 (%79)	48/62 (%77)
200 ila <350	143/163 (%88)	126/159 (%79)
≥350	176/194 (%91)	164/198 (%83)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	307/347 (%88)	291/356 (%82)
Kadın	57/67 (%85)	47/63 (%75)
<b>İrk</b>		
Beyaz ırk	255/284 (%90)	238/285 (%84)

Beyaz olmayan ırk	109/130 (%84)	99/133 (%74)
<b>Yaş (yıl)</b>		
<50	319/361 (%88)	302/375 (%81)
≥50	45/53 (%85)	36/44 (%82)

\*Başlangıç sınıflandırma faktörlerine göre düzenlendi.

†Etki eksikliği veya etki kaybı nedeniyle 48. haftadan önce çalışmadan ayrılan hastaları ve 48. Hafta penceresinde kopya sayısı ≥50 olan hastaları içermektedir.

‡Analiz penceresi sırasında tedaviye ilişkin virolojik veri yoksa, 1. günden 48. haftaya kadar herhangi bir zaman noktasında gerçekleşen advers olay veya ölüme bağlı çalışmadan çekilen hastaları içermektedir.

§Hastanın bilgilendirilmiş onamını geri çekmesi, takip dışı kalması, taşınması ve protokol sapması gibi nedenleri kapsar.

Not: ABC/3TC=KIVEXA/EPZICOM sabit doz kombinasyonu (FDC) formunda abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg.

EFV/TDF/FTC=Atripla FDC formunda efavirenz 600 mg, tenofovir 300 mg, emtrisitabin 300 mg.

N=her tedavi kolunda bulunan hasta sayısı

Birincil 48 haftalık analizde dolutegravir + ABC/3TC grubunda virolojik baskılama yapılan hastaların oranı EFV/TDF/FTC grubundakinden üstündür,  $p=0.003$ , başlangıç HIV RNA seviyesine ( $<$  veya  $>$  100,000 kopya/mL) göre tanımlanan olgularda aynı tedavi farklılığına rastlanmamıştır. ABC/3TC + DTG ile viral baskılamaya kadar geçen medyan süre daha kısadır (28'e karşı 84 gün,  $p<0.0001$ ). CD4+ T hücresi sayısında başlangıca göre ayarlanan ortalama değişimin sırasıyla 267 hücreye karşı 208 hücre/mm<sup>3</sup> olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Hem viral baskılamaya kadar geçen süre hem de başlangıca göre değişim analizleri önceden belirlenmiştir ve çokluluk ayarlaması yapılmıştır. 96. haftada alınan yanıt sırasıyla %80'e karşı %72 olmuştur. Sonlanım noktasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı kalmaya devam etmiştir [ $p=0.006$ ]. DTG+ABC/3TC ile istatistiksel açıdan daha yüksek yanıtlar viral yük sınıflandırmasından bağımsız olarak EFV/TDF/FTC grubundaki AE'lerden kaynaklanan yüksek çalışmayı bırakma oranı nedeniyle alınmıştır. 96. haftadaki genel tedavi farklılıkları yüksek ve düşük başlangıç viral yükü olan hastalar için geçerli olmuştur.

SPRING-2 çalışmasında 822 hasta günde bir kez 50 mg dolutegravir veya günde iki kez 400 mg raltegravir 400 mg (körlenmiş) ile tedavi edilmiştir, her ikisi de sabit-dozlu ABC/3TC (% 40 civarında veya TDF/FTC (%60 civarında) ile açık etiketli olarak verilmiştir. Başlangıç demografi bilgileri ve alınan sonuçlar Tablo 4'te özet olarak verilmektedir. Dolutegravirin abakavir/lamivudin ile geçmiş tedavi programı olan hasta alt seti içindekiler dahil raltegravirle eşdeğer olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4: SPRING-2 çalışmasında randomize tedavinin demografi bilgileri ve virolojik sonuçları (durum görüntü algoritması)**

	<b>Günde bir kez 50 mg DTG + 2 NRTI N=411</b>	<b>Günde iki kez 400 mg RAL + 2 NRTI N=411</b>
<b>Demografi Bilgileri</b>		
Medyan Yaş (yıl)	37	35
Kadın	% 15	% 14
Beyaz olmayan ırk	% 16	% 14
Hepatit B ve/veya C	% 13	% 11
CDC sınıf C	% 2	% 2
ABC/3TC omurga tedavisi	% 41	% 40
<b>48.hafta etkililik bulguları</b>		
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	% 88	% 85
Tedavi farkı*	% 2.5 (%95 GA: %-2.2, %7.1)	
Virolojik yanıt yok†	% 5	% 8
48.hafta aralığında virolojik veri yok	% 7	% 7
<b>Nedenleri</b>		
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmaya/çalışma ilacına devam edilmemesi ‡	% 2	% 1
Diğer nedenlerden dolayı çalışmaya/çalışma ilacına devam edilmemesi §	% 5	% 6
ABC/3TC kullananlarda HIV-1 RNA <50 kopya/mL	% 86	% 87
<b>96.hafta etkililik bulguları</b>		
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	% 81	% 76
Tedavi farkı*	% 4.5 (%95 GA: %-1.1, %10.0)	
ABC/3TC kullananlarda HIV-1 RNA <50 kopya/mL	% 74	% 76
<p>* Başlangıç katmanlandırma faktörlerine göre ayarlanmıştır.  † 48. haftadan önce etkililik kaybı nedeniyle çalışmayı bırakan olgular ve 38. hafta aralığında ≥50 kopya olan olguları içerir.  ‡ Birinci günden 48.haftaya kadar olan süreyi kapsayan analizin herhangi bir zaman aralığında advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmadan ayrılan olguları, eğer bu durum analiz aralığı sırasındaki tedaviyle ilgili herhangi bir virolojik veriye neden olmadıysa içerir.  § Protokol ihlali, takip edilememe ve onamını geri çekme gibi nedenleri içerir.  Notlar: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.</p>		

FLAMINGO çalışmasında 485 hasta günde bir kez 50 mg dolutegravir veya günde bir kez 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir (DRV/r) ile tedavi edilmiştir, her ikisi de ABC/3TC (%33 civarında) veya TDF/FTC (%67 civarında) verilmiştir. Tedavilerin hepsi açık-etiketli olarak verilmiştir. Başlıca demografi özellikleri ve alınan sonuçlar Tablo 5'te özet halinde verilmektedir.

**Tablo 5: FLAMINGO çalışmasında randomize tedavinin demografi bilgileri ve virolojik sonuçları (durum görüntü algoritması)**

	<b>Günde bir kez 50 mg DTG + 2 NRTI  N=242</b>	<b>Günde bir kez 800 mg + 100mg DRV+RTV + 2 NRTI N=242</b>
<b>Demografi Bilgileri</b>		
Medyan Yaş (yıl)	34	34
Kadın	%13	%17
Beyaz olmayan ırk	%28	%27
Hepatit B ve/veya C	%11	%8
CDC sınıf C	%4	%2
ABC/3TC omurga tedavisi	%33	%33
<b>48.hafta etkililik bulguları</b>		
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	%90	%83
Tedavi farkı*	%7.1 (%95 GA: %0.9, %13.2)	
Virolojik yanıt yok†	%6	%7
48.hafta aralığında virolojik veri yok	%4	%10
<b><u>Nedenleri</u></b>		
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmaya/çalışma ilacına devam edilmemesi ‡	%1	%4
Diğer nedenlerden dolayı çalışmaya/çalışma ilacına devam edilmemesi§	%2	%5
Aralık sırasında veri eksik, ama çalışmada var	<%1	%2
ABC/3TC kullananlarda HIV-1 RNA <50 kopya/mL	%90	%85
Viral baskılamaya kadar geçen medyan süre**	28 gün	85 gün
<p>* Başlangıç katmanlandırma faktörlerine göre ayarlanmıştır, p= 0.025.  † 48. haftadan önce etkililik kaybı nedeniyle çalışmayı bırakan olgular ve 38. hafta aralığında ≥ 50 kopya olan olguları içerir.  ‡ Birinci günden 48.haftaya kadar olan süreyi kapsayan analizin herhangi bir zaman aralığında advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmadan ayrılan olguları, eğer bu durum analiz aralığı sırasındaki tedaviyle ilgili herhangi bir virolojik veriye neden olmadıysa içerir.  § Protokol ihlali, teakip edilememe ve onamını geri çekme gibi nedenleri içerir  ** p&lt; 0.001.  Notlar: DRV + RTV= darunavir + ritonavir, RTG = dolutegravir</p>		



## SINGLE, SPRING-2 ve FLAMINGO çalışmalarında tedavisi başarısız olan hastalarda yeniden (*de novo*) direnç

Bahsedilen bu üç çalışmada dolutegravir + abakavir/lamivudin ile tedavi edilen hastaların herhangi birinde integras sınıfı veya NRT1 sınıfına karşı yeniden direnç geliştiği tespit edilmemiştir.

Rakip ilaçlarda ise TDF/FTC/EFZ ile (SINGLE; NNRTI'ye bağlı direnç görülen altı, önemli NRTI direnci görülen bir) ve 2 NRTI'ler + raltegravir ile (SPRING-2; önemli NRTI direnci görülen dört, raltegravir direnci görülen bir) tipik direnç tespit edilirken, 2 NRTI'ler + DRV/RTV ile tedavi edilen hastalarda yeniden direnç saptanmamıştır (FLAMINGO).

## Pediyatrik popülasyon

48 haftalık çok merkezli, açık etiketli faz I/II çalışmada (P1093/ING112578), dolutegravirin farmakokinetik parametreleri, güvenliliği, tolerabilitesi ve etkililiği, HIV-1 ile enfekte yenidoğanlarda, çocuklarda ve ergenlerde kombine rejim olarak değerlendirilmiştir.

24. haftada günde bir kere dolutegravir artı OBR ile tedavi edilen (35 mg, n=4; 50 mg, n=19) 23 ergen hastanın 16'sında (%69) (12-17 yaş) 50 kopya/mL'den daha düşük viral yük elde edilmiştir. Toplam 23 çocuk ve ergenin 20'sinin (%87) başlangıç HIV-1 RNA veya HIV-1 RNA <400 c/mL'sinde 24. haftada >1 log<sub>10</sub> c/mL düşüş gözlenmiştir. Dört hastada ise virolojik yanıtızsızlık mevcuttur. Bu hastaların hiçbirinde virolojik yanıtızsızlık zamanında İNİ direncine rastlanmamıştır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

TRIUMEQ tabletin dolutegravir monoterapisine ve abakavir/lamivudin sabit doz kombinasyon tabletine (ABC/3TC FDC) biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, sağlıklı kişilerde (n=66) 1x50 mg dolutegravir tablet artı 1x600 mg abakavir/300 mg lamivudin tablete (aç karına) kıyasla, tek doz 2 yönlü TRIUMEQ çapraz biyoeşdeğerlik çalışmasında elde edilmiştir. TRIUMEQ tablet üzerinde çok yağlı yiyeceklerin etkisi, bu çalışmada bir alt grup içerisinde değerlendirilmiştir (n=12). Aç karına alınan tablete kıyasla, TRIUMEQ'in çok yağlı yiyecekler ile birlikte alınmasından sonra dolutegravirin plazma C<sub>max</sub> ve EAA değeri, sırasıyla %37 ve %48 oranında artmış olup, bu durum klinik olarak anlamlı değildir (bkz. Emilim). Çok yağlı yiyecekler ile birlikte TRIUMEQ uygulamasını takiben abakavir ve lamivudin plazma maruziyeti üzerindeki etkisi, ABC/3TC FDC ile gözlenen etkilere benzerdir. Bu bulgular, TRIUMEQ'in yiyeceklerle birlikte veya tek başına alınabileceğini göstermektedir.

Dolutegravir, lamivudin ve abakavirin farmakokinetik özellikleri aşağıda anlatılmaktadır.

### Emilim

Dolutegravir, abakavir ve lamivudin oral uygulamayı takiben hızlıca emilir. Dolutegravirin mutlak biyoyararlanımı henüz bilinmemektedir. Oral abakavir ve lamivudin mutlak biyoyararlanımı, erişkinlerde sırasıyla yaklaşık %83 ve %80-85'tir. Maksimum serum

konsantrasyonuna kadar geçen ortalama süre dolutegravir için yaklaşık 2-3 saat (tablet formülasyonu için doz sonrası), abakavir için 1.5 saat ve lamivudin için 1.0 saattir.

Sağlıklı kişiler ve HIV-1 ile enfekte hastalar arasında dolutegravir maruziyeti genel olarak benzerdi. HIV-1 ile enfekte erişkinlerde günde bir kere dolutegravir 50 mg'yi takiben, kararlı hal farmakokinetik parametreleri, popülasyon farmakokinetik analizlerine göre (geometrik ortalama [%CV]),  $EAA_{(0-24)} = 53.6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{saat}/\text{mL}$ ,  $C_{\text{max}} = 3.67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ve  $C_{\text{min}} = 1.11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'dir. Tek doz abakavir 600 mg'yi takiben ortalama (CV)  $C_{\text{max}} = 4.26$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  (%28) ve ortalama (CV)  $EAA_{\infty} = 11.95$   $\mu\text{g}\cdot\text{saat}/\text{mL}$  (%21) idir. Yedi gün boyunca günde bir kere 300 mg lamivudinün çoklu oral uygulamasını takiben, ortalama (CV) kararlı hal  $C_{\text{max}} = 2.04$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  (%26) ve ortalama  $EAA_{24} = 8.87$   $\mu\text{g}\cdot\text{saat}/\text{mL}$  (%21) idir.

TRIUMEQ'in yağ açısından zengin bir öğünle uygulanmasını takiben dolutegravirin plazma  $C_{\text{max}}$  ve EAA değeri aç karnına TRIUMEQ uygulamasını takiben olana kıyasla sırasıyla %37 ve %48 daha yüksektir. Abakavir için  $C_{\text{max}}$  değerinde %23 azalma görülürken, EAA değişmemiştir. Lamivudin maruziyeti aç ve tok karnına benzerdir. Bu bulgular TRIUMEQ'in aç veya tok karnına alınabileceğini göstermektedir.

#### Dağılım

Dolutegravirin görünen dağılım hacmi (süspansiyon formülasyonunun uygulamasını takiben,  $V_d/F$ ), 12.5 L olarak hesaplanmıştır. Abakavir ve lamivudin ile yapılan intravenöz çalışmalarda, bu maddelerin ortalama görünen dağılım hacmi sırasıyla 0.8 ve 1.3 l/kg olarak bildirilmiştir.

*In vitro* verilere dayanarak, dolutegravir insan plazma proteinlerine yüksek oranda (>99) bağlanır. Dolutegravirin plazma proteinlerine bağlanması, dolutegravir konsantrasyonundan bağımsızdır. İlaç ile ilişkili total kan ve plazma radyoaktivite konsantrasyon oranı, 0.441 ila 0.535 arasında değişmektedir. Bu durum kan hücre komponentlerinde minimum düzeyde radyoaktivite ilişkisi olduğunu göstermektedir. Dolutegravirin plazmada bağlanmamış fraksiyonu, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda görüldüğü üzere, düşük serum albümin düzeylerinde (<35 g/L) artar. *In vitro* plazma proteinine bağlanma çalışmaları, abakavirin tedavi konsantrasyonlarında insan plazması proteinlerine yalnızca düşük veya orta derecede (yaklaşık %49) bağlandığını göstermektedir. Lamivudin ise, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetik özellikler gösterir ve *in vitro* ortamda düşük plazma protein bağlanma kapasitesi sergiler (<%36).

Dolutegravir, abakavir ve lamivudin beyin-omurilik sıvısında (BOS) mevcuttur.

Daha önce tedavi edilmemiş ve dolutegravir artı abakavir/lamivudin rejimi verilen 13 hastada, BOS'taki ortalama dolutegravir konsantrasyonu 18 ng/mL olarak bulunmuştur (bu oran bağlanmamış plazma konsantrasyonu ile kıyaslanabilir düzeyde olup, IC50'den fazladır). Abakavir çalışmaları, BOS-plazma EAA oranının %30 ila %44 arasında değiştiğini göstermektedir. Pik konsantrasyonların gözlenen değeri, günde iki kere abakavir 600 mg ile 0.08  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ila 0.26  $\mu\text{M}$ 'lik abakavirin IC50 değerinden 9 kat fazladır. Oral uygulamayı

takiben 2-4. saatte ortalama BOS/serum lamivudin konsantrasyon oranı, yaklaşık %12 olarak bildirilmiştir. Lamivudinin merkezi sinir sistemine (MSS) gerçek penetrasyon derecesi ve bunun ilacın klinik etkinliği ile olan ilişkisi bilinmemektedir.

Dolutegravir hem kadın hem de erkek genital yolunda bulunmuştur. Servikovajinal sıvı, servikal doku ve vajina dokusundaki EAA değeri, kararlı durumda karşılık gelen plazmadaki değerin %6-10'u olmuştur. Semen ve rektal dokudaki EAA değeri ise, kararlı durumda karşılık gelen plazmadaki değerin, sırasıyla %7 ve %17'si olmuştur.

### Biyotransformasyon

Dolutegravir primer olarak minör CYP3A4 bileşiği ile UGT1A1 aracılığıyla metabolize olur (insan kitle denge çalışmasında uygulanan toplam dozun %9.7'si). Dolutegravir, plazma dolaşımında bulunan ana bileşiktir; değişmemiş etken maddenin renal atılımı düşüktür (dozun <%1'i). Toplam oral dozun %53'ü feçes ile değişmeden atılır. Bunun tümünün veya bir kısmının emilmeyen etken maddeye veya gut lümeninde ana bileşiği oluşturmak için bozunabilen glukuronidat konjüгатının biliyer atılımına bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Dolutegravirin eter glukuronidi (toplam dozun %18.9'u), N-dealkilasyon metaboliti (toplam dozun %3.6'sı) ve benzilik karbon oksidasyonu ile meydana gelen metabolit ile (toplam dozun %3.0'ı) gösterildiği üzere, toplam oral dozun %31'i idrar ile atılır.

Abakavir, primer olarak karaciğer tarafından metabolize olur ve uygulanan dozun yaklaşık %2'si değişmeden renal yolla atılır. İnsanlarda metabolizmanın primer yolları, dozun yaklaşık %66'sına denk gelen, 5'-karboksilik asit ve 5'-glukuronid üretimi için alkol dehidrogenaz ve glukuronidasyondur. Bu metabolitler idrar ile atılır.

Lamivudinin metabolizması eliminasyonun minör bir yolunu oluşturur. Lamivudin büyük oranda değişmemiş olarak renal yolla elimine edilir. Lamivudinin hepatik metabolizmasının küçük oranda olması (%5-10) nedeniyle, lamivudin ile diğer ilaçlar arasında metabolik etkileşim gelişmesi ihtimali düşüktür.

### Eliminasyon

Dolutegravirin yarılanma ömrü yaklaşık 14 saattir. Popülasyon farmakokinetik analizinde görülen oral klirens (CL/F), HIV ile enfekte hastalarda yaklaşık 1 L/saat'tir.

Abakavirin ortalama yarılanma ömrü 1.5 saattir. İntraselüler karbovir-TP'nin geometrik ortalama terminal yarılanma ömrü, kararlı durumda 20.6 saattir. Günde iki kez oral yolla abakavir 300 mg'nin çoklu dozlarını takiben anlamlı bir ilaç birikimi olmamıştır. Abakavirin atılımı, oluşan metabolitlerin esas olarak idrarla atıldığı karaciğer metabolizması ile gerçekleşir. Uygulanan abakavir dozunun yaklaşık %83'ü idrarda metabolitler ile değişmemiş abakavir şeklindedir; gerisi feçesle atılır.

Lamivudin eliminasyon yarı ömrü 5 ila 7 saattir. Günde bir kere lamivudin 300 mg verilen hastalarda, lamivudin-TP'nin terminal intraselüler yarılanma ömrü 16 ila 19 saattir.

Lamivudinun ortalama sistemik klirensi yaklaşık 0.32 l/saat/kg'dır ve ağırlıklı olarak organik katyonik transport sistemi yoluyla renal klirens (>%70) ile sağlanır. Böbrek yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, böbrek fonksiyon bozukluğunun lamivudin eliminasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Kreatinin klirensi <50 ml/dk. olan hastalarda dozun azaltılması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Randomize bir doz aralığı çalışmasında (ING111521), HIV-1 ile enfekte olup dolutegravir monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda, 50 mg doz ile 11. günde  $2.5 \log_{10}$  HIV-1 RNA'da ortalama düşüş ile hızlı ve doza bağımlı antiviral etkililik gözlenmiştir. Bu antiviral yanıt, 50 mg'lık grupta son dozdan 3 ila 4 gün sonra elde edilmiştir.

#### Intraselüler farmakokinetikler

Günde iki kere abakavir 300 mg ile tedavi edilen 20 HIV hastasında, örneklendirme periyodundan 24 saat önce yalnızca tek doz 300 mg ile terminal karbovir-TP geometrik ortalama intraselüler yarılanma ömrü, 20.6 saat olmuştur. Abakavirin geometrik ortalama plazma yarılanma ömrü ise, 2.6 saat olmuştur. HIV ile enfekte 27 hastanın katıldığı çapraz geçişli bir başka çalışmada, intraselüler karbovir-TP maruziyeti, günde iki kere abakavir 300 mg'ye kıyasla, günde bir kere abakavir 600 mg için daha yüksek olmuştur ( $EAA_{24,ss} + \%32$ ,  $C_{max24,ss} + \%99$  ve  $C_{çukur} + \%18$ ). Günde bir kere lamivudin 300 mg ile tedavi edilen hastalarda, plazma yarılanma ömrü 5-7 saat iken, lamivudin-TP'nin intraselüler yarılanma ömrü, 16-19 saate yükselmiştir. 60 sağlıklı gönüllünün katıldığı çapraz geçişli bir çalışmada, lamivudin-TP'nin intraselüler farmakokinetik parametreleri, günde iki kere verilen lamivudin 150 mg'ye kıyasla, günde bir kere verilen lamivudin 300 mg için benzer ( $EAA_{24,ss}$  ve  $C_{max24,ss}$ ) veya daha düşük olmuştur ( $C_{çukur} - \%24$ ). Genel olarak, bu veriler HIV ile enfekte hastaların tedavisinde günde bir kere lamivudin 300 mg ve abakavir 600 mg'nin kullanımını destekler niteliktedir. Bunun yanı sıra, günde bir kere verilen bu kombinasyonunun etkililik ve güvenliliği, pivot bir klinik çalışmada gösterilmiştir (CNA30021-bkz. Klinik deneyim).

#### Özel hasta popülasyonları

##### Karaciğer yetmezliği

Dolutegravir, abakavir ve lamivudinun farmakokinetik verileri ayrı ayrı elde edilmiştir. Dolutegravir primer olarak karaciğer tarafından metabolize edilir ve atılır. Orta düzeyde (Child-Pugh kategori B) karaciğer yetmezliği olan 8 hastanın ve eşleştirilmiş 8 sağlıklı erişkin kontrolün katıldığı bir çalışmada, tek doz dolutegravir 50 mg'lik maruziyet, iki grup arasında benzer bulunmuştur. Hafif ila orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinin dolutegravir farmakokinetikleri üzerindeki etkisi henüz çalışılmamıştır.

Abakavir, primer olarak karaciğer tarafından metabolize olur. Hafif düzeyde (Child-Pugh skoru 5-6) karaciğer yetmezliği olan hastalarda 600 mg'lik tek doz abakavirin farmakokinetikleri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, abakavir EAA değerinde ortalama 1.89 [1.32; 2.70] katlık, yarılanma ömründe ise 1.58 [1.22; 2.04] katlık bir artış olduğunu

göstermiştir. Hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda, abakavir maruziyetinin çok çeşitli olması nedeniyle, dozun azaltılmasına ilişkin herhangi bir öneride bulunmak mümkün değildir.

Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda elde edilen veriler, lamivudin farmakokinetiklerinin karaciğer fonksiyon bozukluğu ile anlamlı düzeyde etkilenmediğini göstermektedir.

Abakavire ilişkin elde edilen verilere dayanarak, TRIUMEQ orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

### Böbrek yetmezliği

Dolutegravir, abakavir ve lamivudinin farmakokinetik verileri ayrı ayrı elde edilmiştir.

Değişmemiş etken maddenin renal klirensi, dolutegravirin atılımının minör bir yolunu oluşturur. Şiddetli böbrek yetmezliği (CLcr <30 mL/dk.) olan hastaların katıldığı dolutegravir farmakokinetik çalışmasında, böbrek yetmezliği (CLcr <30 mL/dk.) olan ve eşleştirilmiş sağlıklı kontroller arasında önemli bir farmakokinetik farklılığa rastlanmamıştır. Dolutegravir diyaliz hastaları üzerinde çalışılmamış olmakla birlikte, maruziyet farklılıkları beklenmez.

Abakavir, primer olarak karaciğer tarafından metabolize olur ve uygulanan dozun yaklaşık %2'si değişmeden renal yolla atılır. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda abakavirin farmakokinetikleri, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarınkine benzerdir.

Lamivudin çalışmaları, plazma konsantrasyonlarının (EAA) azalmış klirensle bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda arttığını göstermektedir.

Lamivudine ilişkin elde edilen verilere göre, TRIUMEQ'in kreatinin klirensi <50 mL/dk. olan hastalarda kullanımı önerilmez.

### Geriyatrik popülasyon

HIV-1 ile enfekte olan erişkinlerin katıldığı dolutegravir farmakokinetik çalışmaları, dolutegravir maruziyetinin yaş üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Dolutegravir, abakavir veya lamivudinin 65 yaş ve üzeri hastalarda kullanımı üzerine sınırlı veri mevcuttur.

### Pediyatrik popülasyon

HIV-1 ile enfekte olan ve daha önce ART verilmiş 10 ergenin (12-17 yaş) katıldığı dolutegravir farmakokinetik çalışmaları, günde bir kere 50 mg dolutegravirin, günde bir kere dolutegravir 50 mg verilen erişkinlerde gözlenen düzeyde maruziyete neden olduğu belirlenmiştir.

Günde bir kere abakavir 600 mg ve lamivudin 300 mg ile tedavi edilen ergen popülasyona ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Farmakokinetik parametreler, erişkinlerde bildirilen veriler ile kıyaslanabilir düzeydedir.

#### İlaç metabolize edici enzimlerdeki polimorfizmler

İlaç metabolize edici enzimler ile dolutegravir farmakokinetiklerinin klinik olarak anlamlı düzeyde değiştiğini gösteren ortak polimorfizm varlığına ilişkin bir kanıt yoktur. Sağlıklı kişilerin katıldığı klinik çalışmalardan elde edilen farmakogenomik verilerinin kullanıldığı bir meta-analizde, UGT1A1 ile normal metabolizma ile ilişkili genotipe sahip olanlara (n=41) kıyasla, zayıf dolutegravir metabolizmasına işaret eden UGT1A1 (n=7) genotipli katılımcılarda dolutegravir klirensi %32 oranında düşerken, EAA değeri %46 oranında yükselmiştir. CYP3A4, CYP3A5 ve NR1I2'deki polimorfizmler, dolutegravirin farmakokinetiklerinde gözlenen farklılıklar ile ilişkili değildir.

#### Cinsiyet

Faz IIb ve III erişkin çalışmalarından havuzlanmış farmakokinetik verilerle gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetik analizleri, cinsiyetin dolutegravir maruziyeti üzerinde klinik olarak ilişkili bir etkisi olmadığını göstermiştir. Cinsiyetin farmakokinetik parametreler üzerindeki etkisine göre dolutegravir, abakavir ve lamivudin dozlarının ayarlanması gerekmemektedir.

#### İrk

Faz IIb ve III erişkin çalışmalarından havuzlanmış farmakokinetik verilerle gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetik analizleri, ırkın dolutegravir maruziyeti üzerinde klinik olarak ilişkili bir etkisi olmadığını göstermiştir. Tek doz oral uygulamayı takiben izlenen dolutegravir farmakokinetikleri, Japon katılımcılarda ve Batı ülkelerinden olan (Amerikalı) katılımcılarda benzer bulunmuştur. İrkin farmakokinetik parametreler üzerindeki etkisine göre dolutegravir, abakavir ve lamivudin dozlarının ayarlanması gerekmemektedir.

#### Eş zamanlı hepatit B veya C enfeksiyonu

Popülasyon farmakokinetik analizleri, HCV enfeksiyonunun dolutegravir maruziyeti üzerinde klinik olarak ilişkili bir etkisi olmadığını göstermiştir. Eş zamanlı HBV enfeksiyonuna ilişkin sınırlı sayıda farmakokinetik veri mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4).

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Abakavir ve lamivudin kombinasyonunun etkilerinin araştırıldığı negatif *in vivo* sıçan mikronükleus testi haricinde, dolutegravir, abakavir ve lamivudin kombinasyonunun hayvanlar üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir.

#### Karsinogenez ve mutajenez

*In vitro* bakteri testinde ve memeli hücre kültürlerinde ve *in vivo* kemirgen mikronükleus testinde dolutegravirin mutajenik veya klastojenik olmadığı belirlenmiştir.

Bakteri testlerinde abakavir ve lamivudinin mutajenik olmadığı saptanmıştır; ancak fare lenfoma testi gibi *in vitro* memeli testlerinde diğer nükleozid analogları ile birlikte kullanıldığında hücresel DNA replikasyonunu inhibe eder. Abakavir ve lamivudin ile yapılan *in vivo* sıçan mikronükleus testinden elde edilen bulguların negatif olduğu belirlenmiştir.

*In vivo* çalışmalarda lamivudinin genotoksik aktivite sergilemediği gösterilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda yüksek konsantrasyonlarda abakavirin kromozom hasarına yol açma olasılığının düşük olduğu belirlenmiştir.

Dolutegravir, abakavir ve lamivudin kombinasyonunun karsinojenik potansiyeli henüz araştırılmamıştır. Fare ve sıçan modellerinde yapılan uzun dönem çalışmalarda dolutegravirin karsinojenik olmadığı belirlenmiştir. Sıçan ve farelerde uzun dönem oral karsinogenez çalışmalarında, lamivudinin karsinojenik potansiyeli olmadığı bildirilmiştir. Fare ve sıçanlarda yapılan oral abakavir karsinogenez çalışmalarında, malign ve malign olmayan tümörlerin insidansında bir artış gözlenmiştir. Erkeklerin preputial glandında ve dişilerin klitoral glandında malign tümörlere rastlanmıştır. Ayrıca sıçan modelinde erkeklerin tiroid bezinde, dişilerin ise karaciğer, mesane, lenf nodları ve dişilerin subkutan dokularda malign tümörler gelişmiştir.

Bu tümörlerin çoğu, farelerde 330 mg/kg/gün ve sıçanlarda 600 mg/kg/gün olan yüksek abakavir dozunda oluşmuştur. Fare modelinde preputial gland tümörü ise, 110 mg/kg dozda görülmüştür. Fare ve sıçanlarda etkisizlik düzeyinde belirlenen sistemik maruziyet, tedavi sırasında insan sistemik maruziyetin 3 ila 7 katıdır. Bu bulguların klinik geçerliliği bilinmemekle birlikte, bu veriler insanlarda klinik yararın karsinojenik riskten yüksek olduğunu düşündürmektedir.

#### Tekrarlanan doz toksisitesi

Günlük yüksek doz dolutegravirin uzun süreli etkisi, sıçanlarda (26 haftaya kadar) ve maymunlarda (38 haftaya kadar) tekrarlanan oral doz toksisite çalışmalarında araştırılmıştır. Sıçan ve maymunlarda dolutegravirin primer etkisi, EAA değerlerine göre 50 mg insan klinik maruziyetinin yaklaşık 38 ve 1.5 katı sistemik maruziyet oluşturacak dozlarda, gastrointestinal (Gİ) intolerans ve iritasyon olmuştur. Gastrointestinal intoleransın lokal etken madde uygulaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. mg/kg veya mg/m<sup>2</sup> metrik sistem, bu toksisitenin uygun güvenlik belirleyicileridir. Maymunlarda Gİ intolerans, 50 mg'lik toplam günlük klinik doza eş değer insan mg/kg'nin 30 katı (50 kg'lik insanlarda) ve mg/m<sup>2</sup>'nin 11 katında gözlenmiştir.

Toksikoloji çalışmalarında abakavirin sıçan ve maymun modelinde karaciğerin ağırlığını artırdığı gösterilmiştir. Ancak bunun klinik geçerliliği kesin olarak bilinmemektedir. Abakavirin hepatotoksik olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt mevcut değildir. Bununla birlikte, insanlarda abakavir metabolizmasının otoindüksiyonu veya karaciğer tarafından metabolize olan diğer tıbbi ürünlerin metabolizmasının indüksiyonu gözlenmemiştir.

İki yıl süreyle abakavir uygulamasını takiben fare ve sıçan modelinde kalpte hafif düzeyde miyokard dejenerasyonu gözlenmiştir. Sistemik maruziyet, insanlarda beklenen sistemik maruziyetin 7 ila 21 katına eş değer olup, bu bulgunun klinik geçerliliği kesin olarak bilinmemektedir.

### Üreme toksikolojisi

Hayvan modellerinde yapılan üreme toksikoloji çalışmalarında dolutegravir, lamivudin ve abakavirin plasentaya geçtiği gösterilmiştir.

Gebeliğin 6 ila 17. günleri arasında sıçanlara 1000 mg/kg günlük dozlarda oral dolutegravir uygulaması ile maternal toksisite, gelişim toksisitesi veya teratojenisite gelişmemiştir (EAA verilerine göre abakavir ve lamivudin ile birlikte kullanıldığında, 50 mg insan klinik maruziyet dozunun 50 katı).

Gebeliğin 6 ila 18. günleri arasında tavşanlara 1000 mg/kg günlük dozlarda oral dolutegravir uygulaması ile gelişim toksisitesi veya teratojenisite gelişmemiştir (EAA verilerine göre abakavir ve lamivudin ile birlikte kullanıldığında, 50 mg insan klinik maruziyet dozunun 0.74 katı). Tavşanlarda 1000 mg/kg dozda (EAA verilerine göre abakavir ve lamivudin ile birlikte kullanıldığında, 50 mg insan klinik maruziyet dozunun 0.74 katı) maternal toksisite (besin tüketiminde azalma, çok az miktarda ya da hiç dışkılama ve idrar, vücut ağırlığındaki artışın baskılanması) gözlenmiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında lamivudinin teratojenik olmadığı, ancak tavşanlarda insanlarda elde edilene kıyasla, nispeten daha düşük olan sistemik maruziyet dozunda erken embriyonik ölümlerde artışa neden olduğuyla ilgili kanıtlar gösterilmiştir. Sıçanlarda bu etki çok yüksek sistemik maruziyet seviyesinde bile gözlenmemiştir.

Abakavir tavşanlarda değil fakat sıçanlarda gelişen embriyo ve fetüs için toksisite sergilemiştir. Bu bulgular fetüsün vücut ağırlığında düşüş, fetal ödem ve iskelet varyasyon ve malformasyonunda artış, erken rahim içi ölüm ve ölü doğum olarak sayılabilir. Bununla birlikte, embriyo-fetal toksisite nedeniyle abakavirin teratojenik potansiyeli olduğu sonucu çıkarılamaz.

Sıçan modelinde yapılan fertilité çalışmalarında dolutegravir, abakavir ve lamivudinin erkek ve dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Manitol (E421)

Mikrokristalize selülöz

Povidon

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat



Opadry II Mor 85F90057 içeriđi:

Polivinil alkol-kısmi hidrolize

Titanyum oksit

Makrogol/PEG

Talk

Demir oksit siyah

Demir oksit kırmızı

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Orijinal ambalajında nemden korunarak, ağzı sıkıca kapalı şişesinde saklanmalıdır. Şişe içindeki nem kurutucu madde muhafaza edilmelidir.

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

## **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Ağzı polipropilen vida ile kapalı, polietilen kaplı indüksiyon ısı geçirmez tabaka ile kaplı beyaz HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişelerde sunulmaktadır.

Bir şişede 30 film kaplı tablet mevcuttur.

Ambalaj boyutları: 30 tablet , 90 tablet (3 x 30 film kaplı tablettten oluşan çoklu ambalaj)

Tüm ambalaj boyutları pazarda bulunmayabilir.

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi” ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Levent/İstanbul.

Büyükdere cad. No.173, 1. Levent Plaza, B Blok 34394 1. Levent/İstanbul

Tel. no: 0 212 – 339 44 00

Faks no:0 212 – 339 45 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2015/793

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

18.09.2015

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**