

## 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 sodyum..... 52,6 mg (50 mg dolutegravire eşdeğer)

Abakavir sülfat ..... 702 mg (600 mg abakavire eşdeğer)

Lamivudin ..... 300 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzüne "572 Trı" ibaresi oyulmuş, mor, bikonveks, film kaplı oval tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TRIUMEQ, erişkinler ve 40 kg ve üzerindeki 12 yaşından büyük adolesanların İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu 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.

Erişkin ve adolesan popülasyon (en az 40 kg ağırlığında):

TRIUMEQ'in erişkin ve adolesan popülasyonda önerilen dozu günde bir kere bir tablettir.

TRIUMEQ, sabit doz kombinasyonu olduđu ve dozun dűűrűlmesi műmkűn olmadıđı için, vűcut ađırlıđı <40 kg olan eriűkinlerde ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

### **Uygulama űekli:**

TRIUMEQ, yiyecek ile beraber ya da aç karnına alınabilir.

TRIUMEQ, sabit doz kombinasyonu olan bir ilaçtır ve doz ayarlamasının gerekli olduğu hastalarda kullanılmamalıdır. TRIUMEQ'in etkin maddeleri olan dolutegravir, abakavir ve lamivudinin ayrı ayrı preparatları bulunmaktadır. Bu etkin maddelerden birinin kullanımının sonlandırılması veya dozunun ayarlanması gerektiğinde, her bir preparatın kendi űrűn bilgileri dikkate alınmalıdır.

Eđer bir doz alımı unutulursa ve bir sonraki doz ile arasında 4 saatten fazla sűre varsa, hatırlanır hatırlanmaz atlanan doz alınmalıdır. Bir sonraki dozun zamanı 4 saat içindeyse, unutilan doz atlanmalı ve daha sonrasında ilaç normalde kullanıldığı űekilde kullanılmaya devam edilmelidir.

### **Ŗzel popűlasyonlara iliűkin ek bilgiler:**

#### **Bűbrek yetmezliđi:**

TRIUMEQ'in, kreatinin klirensi <50 mL/dk olan hastalarda kullanımı űnerilmez (bkz. Bűlűm 5.2).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Abakavir, ilk olarak karaciđer tarafından metabolize edilir. Orta veya űiddetli karaciđer yetmezliđi olan hastalar için bir klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, gerekli olmadıkça bu hastalarda TRIUMEQ kullanımı űnerilmemektedir. Hafif dűzeyde (Child-Pugh skoru 5-6) karaciđer yetmezliđi olan hastalarda, műmkűnse abakavir plazma dűzeylerinin takibi de dahil olmak űzere, yakın takip gerekmektedir (bkz. Bűlűm 4.4 ve Bűlűm 5.2).

#### **Pediyatrik popűlasyon:**

12 yaűından kűuk ocuklarda TRIUMEQ kullanımının etkililiđi ve gűvenliliđi henűz belirlenmemiűtir. Bu hasta popűlasyonuna iliűkin bir veri bulunmamaktadır.

#### **Geriyatrik popűlasyon:**

Dolutegravir, abakavir veya lamivudinin 65 yaű ve űzeri hastalarda kullanımı űzerine sınırlı veri mevcuttur. Genç hastalara kıyasla, yaűlı hastalarda farklı doz kullanımı gerekliliđine iliűkin veri bulunmamaktadır (bkz. Bűlűm 5.2). Bűbrek fonksiyonunda azalma ve hematolojik parametrelerde deđiűiklik gibi yaűa bađlı deđiűiklikler nedeniyle, bu yaű grubunda dikkatli olunmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Dolutegravir, abakavir, lamivudin veya űrűnűn içeriđindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karűı aűırı duyarlılıđı olan hastalarda TRIUMEQ kullanımı kontrendikedir (bkz. Bűlűm 4.4, Bűlűm 4.8 ve Bűlűm 6.1).

HLA-B\*5701 allel taűıyıcısı olanlarda kontrendikedir.

Dalfampridin olarak da bilinen fampridin, dofetilid veya pilsikainit dahil olmak üzere; organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2)'nin substratları olan ve dar terapötik pencereye sahip tıbbi ürünlerle birlikte eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

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 rezidüel bir risk olasılığı göz ardı edilemez. Ulusal kılavuzlara uygun olarak bulaşmayı önleyecek önlemlerin alınması gerekir.

##### **Aşırı duyarlılık reaksiyonları (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. TRIUMEQ ile oluşan ADR'ye abakavir veya dolutegravirin neden olup olmadığını saptamak klinik açıdan mümkün değildir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları abakavir ile daha sık gözlenmiştir; bunların bazıları doğru bir şekilde tedavi edilmediğinde yaşamı tehdit edici ve bazı durumlarda ölümcül olabilir. HLA-B\*5701 allel 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 tedavisine; 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 tabloda daha şiddetlidir ve yaşamı tehdit eden hipotansiyona ve ölüme sebep olabilir.
- 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 işaret ve semptomlar Bölüm 4.8'de (Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili 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 abakavir tedavisini bırakan hastalarda abakavir tedavisine yeniden başladıktan sonra saatler içerisinde (bkz. Bölüm 4.8, Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar) yaşamı tehdit eden reaksiyonlar yaşamıştır. Bu tür hastalarda abakavire yeniden başlama tıbbi yardıma kolaylıkla ulaşılabilecek ortamlarda gerçekleştirilmelidir.

#### Kilo ve metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kan lipit ve glukoz düzeylerinde artış görülebilir. Bu tür değişiklikler hastalık kontrolü ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkili olabilir. Kilo artışı için bu tedaviye özel bir kanıt bulunmasa da, lipitler için bazı vakalarda tedavinin etkililiğine dair bir kanıt bulunmaktadır. Kan lipitlerinin ve glukozunun takibi HIV tedavi kılavuzları referans alınarak yapılmalıdır. Lipit bozuklukları klinik açıdan uygun olduğu şekilde yönetilmelidir.

#### Karaciğer hastalığı:

TRIUMEQ'in güvenliliği ve etkililiği altta yatan önemli karaciğer bozuklukları olan hastalarda henüz belirlenmemiştir. TRIUMEQ, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

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

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

#### İmmün Reaktivasyon Sendromu:

Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda kombine antiretroviral tedaviye (KART) 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 haftalar veya aylar içinde gözlenir. Bununla ilgili verilebilecek uygun örnekler sitomegalovirüs retinitisi, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisidir (genellikle PCP olarak adlandırılır). Tüm inflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda tedaviye başlanmalıdır. Otoimmün hastalıkların da (örneğin, Graves hastalığı veya otoimmün hepatit) 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 hepatit B ve/veya C ortak enfeksiyonu bulunan bazı hastalarda immün rekonstitüsyon sendromuyla tutarlı karaciğer kimya değerlerinde yükselmeler gözlenmiştir. Hepatit B ve/veya C ortak enfeksiyonu bulunan hastalarda karaciğer değerlerinin izlenmesi önerilir (bu bölümde daha önce geçen 'Kronik hepatit B veya C' başlığına ve ayrıca Bölüm 4.8'e bakınız).

#### İn utero maruziyet sonrası mitokondriyal fonksiyon bozukluğu:

Nükleozit ve nükleotit analoglarının; en fazla stavudin, didanozin ve zidovudin ile bildirilmek üzere, mitokondriyal fonksiyonlar üzerinde değişik derecelerde etkilenmeye yol açabileceği düşünülmektedir. HIV negatif bebeklerin *in utero* ve/veya postnatal nükleozit analoglarına maruz kalmaları halinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir ve bu durum daha çok zidovudin içeren tedavi rejimleri ile ilişkilendirilmiştir. 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) nadiren bildirilmiştir. Nörolojik bozuklukların geçici veya kalıcı olup olmadığı şu anda bilinmemektedir. Nükleozit ve nükleotit analoglarına *in utero* maruz kalan, bilinmeyen etiyolojiye bağlı ciddi klinik bulgular sergileyen (özellikle nörolojik bulgular) çocukların hepsi bu bilgiler yönünden değerlendirilmelidir. Bu bulgular, HIV'nin dikey geçişini önlemek için hamile kadınlarda antiretroviral tedavi kullanılmasıyla ilgili mevcut ulusal önerileri etkilememektedir.

#### 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 (örneğin; sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi) en aza indirmek için gerekli önlemler alınmalıdır.

#### Osteonekroz:

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, bifosfonatlar, alkol tüketimi, şiddetli immünosüpresyon, artmış beden kitle indeksi) olduğu düşünülmele birlikte, başta ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli KART alan hastalarda olmak üzere, osteonekroz vakaları 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.

#### İlaç rezistansı:

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

#### İlaç etkileşimleri:

Efavirenz, etravirin (artmış proteaz inhibitörü olmadan), nevirapin, rifampisin, tipranavir/ritonavir, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve St. John's wort ile birlikte uygulandığında dolutegravirin önerilen dozu günde iki kez 50 mg olduğundan, bu ilaçları kullanan hastalarda TRIUMEQ kullanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

TRIUMEQ, polivalan katyon içeren antasitlerle birlikte kullanılmamalıdır. TRIUMEQ'in, bu tıbbi ürünlerden 2 saat önce veya 6 saat sonra alınması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

TRIUMEQ'in; kalsiyum, demir veya magnezyum içeren takviyeler veya multivitaminlerden 2 saat önce veya 6 saat sonra alınması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Dolutegravir, metformin konsantrasyonlarını artırabilir. Metformin ile dolutegravirin birlikte kullanılmaya başlandığı veya bırakıldığı durumlarda, glisemik kontrolün sağlanması için, metforminin dozunun ayarlanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5). Metformin, böbrek yoluyla atıldığından, dolutegravirle birlikte verildiğinde böbrek fonksiyonlarının takibi önemlidir. Bu kombinasyon, orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (evre 3a kreatinin klerensi [CrCl] 45–59 mL/dk) laktik asidoz riskini artırabilir ve bu nedenle dikkatli bir yaklaşım önerilmektedir. Metformin dozunun azaltılması önemle değerlendirilmelidir.

Lamivudin kladribinle kombinasyonu önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

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

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

TRIUMEQ; dolutegravir, abakavir ve lamivudin ihtiva ettiği için bu etkin maddelerin her biri ile olabilecek etkileşimler TRIUMEQ için de geçerlidir. Dolutegravir, abakavir ve lamivudin arasında klinik açıdan anlamlı bir ilaç etkileşimi olması beklenmez.

Diğer tıbbi ürünlerin dolutegravir, abakavir ve lamivudinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi: Dolutegravir vücuttan ağırlıklı olarak üridin difosfat glukuronozil transferaz (UGT) 1A1 ile metabolizması yoluyla atılır. Dolutegravir ayrıca UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) de substratıdır. Bu nedenle, TRIUMEQ ve UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 ve/veya P-gp'yi engelleyen diğer tıbbi ürünlerin birlikte kullanılması dolutegravirin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Bu enzimleri veya taşıyıcıları indükleyen tıbbi ürünler dolutegravirin plazma konsantrasyonunu düşürerek dolutegravirin terapötik etkisini azaltabilir (bkz. Tablo 1).

Dolutegravirin emilimi bazı anti-asit tıbbi ürünler ile azalır (bkz. Tablo 1).

Abakavir UGT (UGT2B7) ve alkol dehidrojenaz ile metabolize olur; UGT enzimleri indükleyicileri (örneğin; rifampisin, karbamazepin ve fenitoin) veya inhibitörleriyle (örneğin, valproik asit) veya alkol dehidrojenaz yoluyla vücuttan atılan bileşiklerle birlikte alınması abakavire maruziyeti değiştirebilir.

Lamivudin böbrek yoluyla temizlenir. İdrardan lamivudinin aktif renal salgısı organik katyon taşıyıcı (OCT) 2 ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcıları (MATE1 ve MATE-2K) aracılığıyla olur. Bu taşıyıcıların bir inhibitörü olan trimetoprimin lamivudin plazma konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir, ancak bu artış klinik açıdan anlamlı olmamıştır (bkz. Tablo 1). 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. Lamivudin aynı zamanda hepatik alım taşıyıcısı OCT1'in substratıdır. Hepatik eliminasyon lamivudin klirensinde minör bir rol oynadığından OCT1'in inhibisyonu nedeni ile ilaç etkileşimlerinin klinik olarak anlamlı olması olası görülmemektedir. Abakavir ve lamivudin *in vitro* olarak BCRP ve P-gp'nin substratları olsalar da, abakavir ve lamivudinin mutlak biyoyararlanımlarının yüksek olması nedeniyle (bkz. Bölüm 5.2), bu atım taşıyıcı inhibitörlerinin abakavir veya lamivudin konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı etkileri olası görülmemektedir.

Dolutegravir, abakavir ve lamivudinin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi: *In vivo* ortamda dolutegravirin CYP3A4'ün bir substratı olan midazolam üzerinde etkisi olmamıştır. *In vivo* ve/veya *in vitro* verilere göre, dolutegravirin CYP3A4, CYP2C9 ve P-gp gibi majör enzim veya taşıyıcıların substratı olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

*In vitro* ortamda dolutegravir OCT2 ve MATE1 renal taşıyıcılarını inhibe etmiştir. *In vivo* ortamda hastalarda kreatinin klirensinde % 10-14'lik bir azalma gözlenmiştir (sekretuar fraksiyon OCT2 ve MATE-1 taşınmasına bağlıdır). *In vivo* ortamda dolutegravir, vücuttan atılımı OCT2 ve/veya MATE-1'e bağlı olan tıbbi ürünlerin (örneğin; dofetilid, pilsikainit, dalfampridin olarak da bilinen fampridin, metformin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. Tablo 1).

*In vitro* ortamda dolutegravir renal alım organik anyon taşıyıcıları (OAT)1 ve OAT3'ü inhibe etmiştir. 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.

*In vitro* ortamda abakavir, MATE1'in inhibitörüdür; bu durumun klinik etkileri bilinmemektedir.

*In vitro* ortamda lamivudin, OCT1'in ve OCT2'nin inhibitörüdür; bu durumun klinik etkileri bilinmemektedir.

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 kullanılan 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>maks</sub>” olarak, doz aralığının sonundaki konsantrasyon “C<sub>τ</sub>” olarak belirtilmiştir). Tablonun kapsamlı olduğu düşünülmemelidir; sadece çalışma yapılan sınıflar gösterilmektedir.

**Tablo 1: İlaç Etkileşimleri**

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim geometrik ortalama değişim (%)	Eş zamanlı kullanım önerileri
<b>ANTİRETROVİRAL TIBBİ ÜRÜNLER</b>		
<i>Non-nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri</i>		
Güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri olmaksızın etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %71 C <sub>maks</sub> ↓ %52 C <sub>τ</sub> ↓ %88  Etravirin ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin induksiyonu)	Güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri olmaksızın etravirin, plazma dolutegravir konsantrasyonunu azaltmıştır. Güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri olmaksızın etravirin kullanan hastalarda önerilen dolutegravir dozu günde iki kez 50 mg olduğundan, TRIUMEQ; atazanavir+ritonavir, darunavir+ritonavir veya lopinavir+ritonavir ile eş zamanlı kullanım durumu yoksa efavirin ile kullanılmamalıdır. (daha ayrıntılı bilgi için tablonun devamına bakınız).
Lopinavir+ritonavir+etravirin / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %11 C <sub>maks</sub> ↑ %7 C <sub>τ</sub> ↑ %28  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.



Darunavir+ritonavir+etravirin / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %25 C <sub>maks</sub> ↓ %12 C <sub>τ</sub> ↓ %36  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %57 C <sub>maks</sub> ↓ %39 C <sub>τ</sub> ↓ %75  Efavirenz ↔ (tarihsel kontroller) (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	Efavirenz ile birlikte kullanıldığında dolutegravirin olağan dozu günde iki kere 50 mg olduğu için, efavirenz ile TRIUMEQ'in eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Çalışmamıştır; indüksiyon nedeniyle maruziyette efavirenzle gözlenene benzer bir azalma beklenmektedir.)	Nevirapin ile birlikte kullanımı, enzim indüksiyonu nedeniyle, dolutegravir plazma konsantrasyonunu düşürebilir. Bu ilaçların eş zamanlı kullanımı henüz çalışmamıştır. Nevirapinin dolutegravir maruziyeti üzerindeki etkisi, efavirenzinki 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>maks</sub> ↑ %13 C <sub>τ</sub> ↑ %22 Rilpivirin ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.

<i>Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %1 C <sub>maks</sub> ↓ %3 Cτ ↓ %8 Tenofovir ↔	TRIUMEQ nükleozit ters transkript inhibitörleriyle birleştirildiğinde doz ayarı gerekmez.
Emtrisitabin, didanozin, stavudin, zidovudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Hem lamivudin (TRIUMEQ'teki) hem de embrisitabin sitidin analogları olduğundan (yani hücre içi etkileşim riski), TRIUMEQ'in embrisitabin içeren ürünlerle birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Proteaz İnhibitörleri</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ EAA ↑ %91 C <sub>maks</sub> ↑ %50 Cτ ↑ %180  Atazanavir ↔ (tarihsel kontroller) (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
Atazanavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↑ EAA ↑ %62 C <sub>maks</sub> ↑ %34 Cτ ↑ %121  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
Tipranavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %59 C <sub>maks</sub> ↓ %47 Cτ ↓ %76  Tipranavir ↔ 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 kullanımı önerilmez.

Fosamprenavir+ritonavir /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %35 C <sub>maks</sub> ↓ %24 C <sub>τ</sub> ↓ %49  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	Fosamprenavir/ritonavir dolutegravir konsantrasyonlarını düşürür; ancak sınırlı veriye dayanarak, Faz III çalışmalarda ilacın etkililiğini azaltmadığı görülmüştür. Doz ayarlaması gerektirmez.
Lopinavir+ritonavir / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EAA ↓ %4 C <sub>maks</sub> ↔ %0 C <sub>τ</sub> ↓ %6  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Doz ayarlaması gerektirmez.
Lopinavir+ritonavir / Abakavir	Abakavir EAA ↓ %32	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %22 C <sub>maks</sub> ↓ %11 C <sub>τ</sub> ↓ %38  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
<b>DİĞER ANTİVİRAL AJANLAR</b>		
Daklatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %33 C <sub>maks</sub> ↑ %29 C <sub>τ</sub> ↑ %45 Daklatasvir ↔	Daklatasvir, dolutegravirin plazma konsantrasyonlarını klinik olarak anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Dolutegravir daklatasvirin plazma konsantrasyonlarını değiştirmemiştir. Doz ayarlaması gerektirmez.
<b>ANTİİNFEKTİF ÜRÜNLER</b>		

Trimetoprim/sülfametoksazol (ko-trimaksazol)/Abakavir  Trimetoprim/sülfametoksazol (ko-trimaksazol)/Lamivudin (5 gün süreyle günde bir kere 160 mg/800 mg/300 mg tek doz)	Etkileşim çalışması yapılmamıştır.  Lamivudin: EAA ↑%43 C <sub>maks</sub> ↑%7  Trimetoprim: EAA ↔ Sülfametoksazol: EAA ↔  (organik katyon taşıyıcı inhibisyonu)	Hastada böbrek yetmezliği yoksa TRIUMEQ dozunun ayarlanması gerekmez (bkz. Bölüm 4.2).
<b>ANTİMİKOBAKTERİYELLER</b>		
Rifampisin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓%54 C <sub>maks</sub> ↓%43 C <sub>τ</sub> ↓%72 (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	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>maks</sub> ↑%16 C <sub>τ</sub> ↓%30 (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu)	Doz ayarlaması gerektirmez.
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
Karbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓%49 C <sub>maks</sub> ↓%33 C <sub>τ</sub> ↓%73	Karbamazepin ile birlikte kullanıldığında dolutegravirin önerilen dozu günde iki kere 50 mg olduğu için, karbamazepin kullanan hastalarda TRIUMEQ önerilmez.
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoin/Dolutegravir Okskarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Çalışma yapılmamıştır. UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu nedeniyle azalma beklenmektedir; karbamazepin ile gözlemlenene benzer maruziyet azalması beklenmektedir)	Bu metabolik indükleyicilerle birlikte kullanıldığında dolutegravirin önerilen dozu günde iki kere 50 mg olduğu için, bu metabolik indükleyicileri kullanan hastalarda TRIUMEQ önerilmez.
<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 eş zamanlı 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 <sub>maks</sub> ↓ %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 (örneğin, izotretinoin)	Etkileşim çalışması yapılmamıştır.  Alkol dehidrogenaz (abakavir bileşeni) ile ortak atılım yolu olduğu göz önüne alındığında olası bir iletişim söz konusudur.	Doz ayarlaması önerilecek 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 ↔	
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitol solüsyonu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	Tek doz lamivudin oral solüsyonu, 300 mg  Lamivudin: EAA ↓ %14; %32; %36 C <sub>maks</sub> ↓ %28; %52, %55	TRIUMEQ ile sorbitol veya diğer osmotik etki gösteren polialkoller veya monosakkarit alkolleri (ksilitol, mannitol, laktitol veya maltitol gibi) içeren tıbbi ürünlerin birlikte kronik kullanımı mümkün olduğunca engellenmelidir. Kullanımın engellenemediği durumlarda HIV-1 viral yükünün daha sıkı takibi değerlendirilmelidir.
<i>Potasyum kanalı blokerleri</i>		
Fampridin (Dalfampridine olarak da bilinir.)/Dolutegravir	Fampridin ↑	OCT2 taşıyıcısının inhibisyonu ile artmış fampridin plazma konsantrasyonu nedeniyle, dolutegravirin birlikte uygulanmasının nöbetlere yol açma potansiyeli vardır; birlikte uygulama çalışılmamıştır. Fampridin'in TRIUMEQ ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

<i>Antiarritmikler</i>		
Dofetilid Pilsikainit	Dofetilid ↑ Pilsikainit ↑	Dolutegravirin eş zamanlı kullanımı, OCT2 taşıyıcısının inhibisyonu yoluyla dofetilid veya pilsikainit plazma konsantrasyonunu artırma potansiyeline sahiptir; eş zamanlı kullanım çalışılmamıştır. TRIUMEQ ve dofetilidin veya pilsikainidin eş zamanlı kullanımı, yüksek dofetilid veya pilsikainit konsantrasyonuna bağlı yaşamı tehdit eden toksisite potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>Antasitler ve takviyeler</i>		
Magnezyum/alüminyum içeren antasitler/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %74 C <sub>maks</sub> ↓ %72  (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	Magnezyum/alüminyum içeren antiasitler, TRIUMEQ uygulamasının belirli bir zaman aralığı dışında (minimum 2 saat sonra ya da 6 saat önce) alınmalıdır.
Kalsiyum takviyeleri/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %39 C <sub>maks</sub> ↓ %37 C <sub>24</sub> ↓ %39 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	Kalsiyum, demir veya magnezyum içeren multivitaminler veya takviyeler TRIUMEQ uygulamasının belirli bir zaman aralığı dışında (minimum 2 saat sonra ya da 6 saat önce) alınmalıdır.
Demir takviyeleri/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C <sub>maks</sub> ↓ %57 C <sub>24</sub> ↓ %56 (Polivalan iyonlara kompleks bağlanma)	
Multivitaminler (kalsiyum, demir ve magnezyum içeren)/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %33 C <sub>maks</sub> ↓ %35 C <sub>24</sub> ↓ %32	
<i>Kortikosteroidler</i>		
Prednizon	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %11 C <sub>maks</sub> ↑ %6 C <sub>τ</sub> ↑ %17	Doz ayarlaması gerektirmez.

<i>Antidiyabetikler</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Günde bir kere dolutegravir 50 mg ile birlikte uygulandığında: Metformin EAA ↑ %79 C <sub>maks</sub> ↑ %66 Günde iki kere dolutegravir 50 mg ile birlikte uygulandığında: Metformin EAA ↑ %145 C <sub>maks</sub> ↑ %111	Metformin kullanan hastalarda TRIUMEQ'e başlarken veya durdururken glisemik kontrolün sağlanması için metformin dozunun ayarlanması düşünülmelidir. Orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda metformin dolutegravir ile birlikte kullanıldığında, artmış metformin konsantrasyonuna bağlı artmış laktik asidoz riski nedeniyle, metformin dozunun ayarlanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Bitkisel ürünler</i>		
Sarı kantaron (St. John's wort) /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Çalışma yapılmamıştır. UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu nedeniyle azalma beklenir; karbamazepin ile gözlemlenene benzer maruziyet azalması beklenmektedir.)	St John's wort ile birlikte kullanıldığında dolutegravirin önerilen dozu günde iki kere 50 mg olduğu için, TRIUMEQ önerilmez.
<i>Oral kontraseptifler</i>		
Etinil estradiyol (EE) ve norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Dolutegravirin etkisi: EE ↔ EAA ↑ %3 C <sub>maks</sub> ↓ %1  Dolutegravirin etkisi: NGMN ↔ EAA ↓ %2 C <sub>maks</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.

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: 1. trimesterde D, 2 ve 3. trimesterde C



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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, etkili bir kontrasepsiyon yönteminin düşünülmesi de dahil olmak üzere, TRIUMEQ'in bir bileşeni olan dolutegravir ile nöral tüp defektlerinin olası riski hakkında uyarılmalıdır (aşağıya bakınız).

Eğer bir kadın hasta gebe kalmayı planlıyorsa, TRIUMEQ tedavisine devam edilmesinin yararları ve riskleri hasta ile tartışılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Dolutegravir/Abakavir/Lamivudinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TRIUMEQ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Botswana'daki bir doğum sonuç sürveyans çalışmasından elde edilen insan deneyimi nöral tüp defektleri için küçük bir artış göstermektedir: Gebe kalım (konsepsiyon) zamanında dolutegravir içeren tedavi rejimleri kullanan annelerde 3.591 doğumda 7 vaka (%0,19; 95% GA %0,09, %0,40) (gebe kalım (konsepsiyon) zamanında dolutegravir içermeyen tedavi rejimlerine maruz kalan annelerde 19.361 doğumda 21 vakaya kıyasla (%0,11: 95% GA %0,07, %0,17).

Genel popülasyonda nöral tüp defekti insidansı 1.000 canlı doğumda 0,5-1 vaka şeklindedir (%0,05-0,1). Çoğu nöral tüp defektleri, gebe kalım (konsepsiyon) sonrasında (son menstrüal periyottan yaklaşık 6 hafta sonra) embriyonik gelişimin ilk 4 haftası içerisinde ortaya çıkar. TRIUMEQ tedavisi sırasında gebelik ilk trimesterde tespit edilirse, başka bir antiretroviral rejime geçişe kıyasla TRIUMEQ tedavisine devam edilmesinin yararları ve riskleri gestasyonal yaş ve nöral tüp defekti gelişiminin kritik zaman periyodu hesaba katılarak hasta ile tartışılmalıdır.

Antiretroviral Gebelik Kaydından elde edilen veriler, gebelik sırasında dolutegravire maruz kalan 600'den fazla kadında majör doğum kusurlarının riskinde bir artış göstermemektedir, ancak bu veriler mevcut durumda nöral tüp defektlerinin riskini belirlemek için yeterli değildir.

Dolutegravir ile hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksikolojisi çalışmalarında, nöral tüp defektleri de dahil olmak üzere, bir advers gelişim sonucu belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlarda dolutegravirin plasentayı geçtiği gösterilmiştir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde dolutegravire maruziyete ilişkin 1000'den fazla sonuç, fetö/neonatal toksisite riskinde artışa ilişkin bir kanıt göstermemiştir. TRIUMEQ, öngörülen faydanın fetüse olası riskten fazla olduğu durumlarda gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kullanılabilir.

Lamivudin ile ilgili olarak, büyük miktarda veri (birinci trimesterden 5200'ün üzerinde sonuç) malformatif toksisite olmadığını göstermektedir. Makul sayıda veri (birinci trimesterden elde edilen 1200'ün üzerinde sonuç) abakavirde malformatif toksisite olmadığını göstermektedir.

Abakavir ve lamivudin hücrel DNA replikasyonunu inhibe edebilir ve hayvan modellerinde abakavirin karsinojenik olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu bulguların klinik geçerliliği bilinmemektedir.

#### Mitokondriyal fonksiyonda bozukluk:

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

#### **Laktasyon dönemi**

Dolutegravirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılmış mevcut toksikolojik verilerde anne sütünde dolutegravir tespit edilmiştir. Emziren sıçanlara doğum sonrası 10 gün boyunca tek bir oral doz 50 mg/kg dolutegravir uygulaması sonucunda, sütteki konsantrasyonun kandaki konsantrasyondan genellikle daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Abakavir ve metabolitleri emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Abakavir aynı zamanda insan sütüne de geçmektedir.

HIV tedavisi gören 200'den fazla anne-çocuk çiftinden elde edilen verilere göre, lamivudin serum konsantrasyonunun HIV tedavisi gören annelerin emzirdiği infantlarda çok düşük (maternal serum konsantrasyonunun %4'ünden azı) olduğu ve infantlar 24 haftalık döneme ulaştıklarında devamlı olarak tespit edilemeyecek seviyelere düştüğü görülmüştür. Abakavir ve lamivudin 3 aydan küçük bebeklere uygulandığındaki güvenilirlik verisi bulunmamaktadır.

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

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Dolutegravir, abakavir veya lamivudin insan erkek veya kadın üremesi üzerine herhangi bir veri yoktur. Hayvan çalışmalarında erkek ve dişi fertilitesi üzerinde dolutegravir, abakavir veya lamivudin 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. Dolutegravir tedavisi sırasında hastalara baş dönmesinin raporlandığı konusunda bilgi verilmelidir. 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 profilinin özeti:

Dolutegravir ve abakavir/lamivudin ile ilişkili olma olasılığı bulunan veya mümkün olduğu düşünülen ve en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı (%12), uykusuzluk (%7), sersemlik (%6) ve baş ağrısıdır (%6).

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 herhangi birinin görüldüğü hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonu varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir (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 tıbbi ürünler kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

Dolutegravir ve abakavir/lamivudin ile ilişkilendirilen ve bazı hastalarda görülen en şiddetli advers olay, döküntü ve şiddetli karaciğer etkilerini de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonudur (Bölüm 4.4'e ve seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili bu bölümde yer alan açıklamalara bakınız).

**Advers reaksiyonların tablo halinde listesi:**

Klinik çalışma ve ruhsatlandırma sonrası deneyimlerde TRIUMEQ bileşenleriyle tedaviyle en azından ilişkili olma olasılığı bulunan 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) olarak tanımlanmıştır.

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

Sıklık	Advers reaksiyon
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	Nötropeni <sup>1</sup> , anemi <sup>1</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)
Yaygın olmayan:	İmmün rekonstitüsyon sendromu (bkz. Bölüm 4.4)
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Yaygın:	Anoreksi <sup>1</sup>
Yaygın olmayan:	Hipertrigliseridemi, hiperglisemi
Çok seyrek:	Laktik asidoz <sup>1</sup>
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	Uykusuzluk
Yaygın:	Anormal rüyalar, depresyon, kabus, uyku bozukluğu, anksiyete <sup>1</sup>

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>1</sup>
Çok seyrek:	Periferik nöropati <sup>1</sup> , parestezi <sup>1</sup>
<b>Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları</b>	
Yaygın:	Öksürük <sup>1</sup> , nazal semptomlar <sup>1</sup>
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	Bulantı, diyare
Yaygın:	Kusma, flatulans, karın ağrısı, üst karın ağrısı, karın şişliği, karın rahatsızlığı, gastro-özofageal reflü hastalığı, dispepsi
Seyrek:	Pankreatit <sup>1</sup>
<b>Hepato-biliyer hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan:	Hepatit
Seyrek:	Akut hepatik yetmezlik <sup>1</sup>
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Yaygın:	Döküntü, kaşıntı, alopesi <sup>1</sup>
Çok seyrek:	Eritema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnson sendromu <sup>1</sup> , toksik epidermal nekroliz <sup>1</sup>
<b>Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Yaygın:	Eklem ağrısı <sup>1</sup> , kas bozuklukları <sup>1</sup> (miyalji dahil <sup>1</sup> )
Seyrek:	Rabdomiyoliz <sup>1</sup>
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	Yorgunluk
Yaygın:	Asteni, ateş <sup>1</sup> , bitkinlik <sup>1</sup>
<b>Araştırmalar</b>	
Yaygın:	CPK artışları, ALT/AST artışları
Seyrek:	Amilaz artışları <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Bu advers reaksiyon, diğer antiretrovirallerle kullanıldığında dolutegravir, abakavir veya lamivudin için klinik çalışmalar veya pazarlama sonrası deneyimde veya TRIUMEQ ile pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir.	

#### Seçilmiş 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 ile çoklu organ yetmezliğine işaret eden diğer semptomlar gibi bazı ortak özellikler paylaşır. 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 ve 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 işaret 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 ve 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

Bu ADR'ye bağlı semptomlar tedavi devam ettikçe kötüye gider ve yaşamı tehdit edici olabilir; seyrek olarak ölümlerle sonuçlanmıştır.

Abakavirle ADR sonrasında abakavire yeniden başlamak semptomların saatler içerisinde hemen dönmeye 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

abakivire 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.

#### *Metabolik parametreler*

Antiretroviral tedavi sırasında kilo ile kan lipid ve glukoz seviyeleri artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

#### *Osteonekroz*

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

#### *İmmün reaktivasyon sendromu*

KART tedavisine başlandığında şiddetli bağışıklık yetersizliği bulunan HIV enfeksiyonlu hastalar asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir yanıt verebilir. Otoimmün bozukluklar (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) da 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 ve bu artış 96 hafta boyunca stabil kalmıştır. SINGLE çalışmasında, 96 haftalık tedavi sonrasında başlangıç değerine göre ortalama 12,6 mcgmol/L değerinde bir değişim gözlenmiştir. Bu değişikliklerin, 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 gözlenen benzer olmuştur, ancak AST ve ALT anormalliği oranları tüm tedavi grupları için hepatit B ve/veya C ortak enfeksiyonu olan alt grupta daha yüksektir.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyonda 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 dolutegravire ait sınırlı verilere göre, erişkin popülasyonda gözlenenlerin dışında ek advers reaksiyon tipine rastlanmamıştır.

Abakavir ve lamivudin preparatları kendi başına ayrı ayrı ve ikili bir nükleozit temelinde ART kullanmamış ve ART kullanmış HIV enfeksiyonlu pediyatrik hastaların tedavisinde

antiretroviral tedavi kombinasyonu olarak araştırılmıştır (üç aylıktan küçük bebeklerde abakavir ve lamivudin kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır). Erişkin popülasyonda gözlenenlerin dışında ek 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 lamivudinün akut doz aşımına ilişkin spesifik bir bulgu veya belirti 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, HIV-1 ile HIV-2'in etkili selektif inhibitörleridir. 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 (sitidinin bir analogu) ve karbovir-TP (abakavirin aktif trifosfat formu, guanozinin bir analogu), HIV revers transkriptazın (RT) substratları ve kompetitif inhibitörleridir. Buna karşın, ana antiviral aktivite, monofosfat formunun viral DNA zincirine eklenmesi ile gerçekleşir ve zincir terminasyonu ile sonuçlanır. Abakavir ve lamivudin trifosfatlar, konak hücre DNA polimerazına anlamlı düzeyde daha az afinite sergiler.

### Farmakodinamik etkiler:

#### *In 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 (IC<sub>50</sub> – yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu), virüs ve konak hücre tipine göre değişkenlik göstermiştir.

Dolutegravirin, PBMC kullanarak yapılan laboratuvar suşlarında IC<sub>50</sub> değeri 0,5 nM olup, bu değer MT-4 hücreleri kullanıldığında 0,7-2 nM arasında değişmiştir. Benzer IC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> değeri 0,2 nM olmuştur (aralık 0,02-2,14). Üç HIV-2 izolatı için ortalama IC<sub>50</sub> değeri 0,18 nM olmuştur (aralık 0,09-0,61).

Abakavirin, HIV-1IIB ve HIV-1HXB2'in laboratuvar suşlarına karşı ortalama IC<sub>50</sub> değeri 1,4 ila 5,8 mcgM olmuştur. HIV-1'in laboratuvar suşlarına karşı lamivudinin medyan veya ortalama IC<sub>50</sub> değerleri 0,007 ila 2,3 mcgM olmuştur. HIV-2'nin (LAV2 ve EHO) laboratuvar suşlarına karşı abakavirin ortalama IC<sub>50</sub> değeri 1,57 ila 7,5 mcgM; lamivudinin ise 0,16 ila 0,51 mcgM olmuştur.

HIV-1 Grup M alt tiplerine (A-G) karşı abakavirin IC<sub>50</sub> değerleri 0,002 ila 1,79 mcgM, Grup O'ya karşı 0,022 ila 1,21 mcgM ve HIV-2 izolatlarına karşı ise 0,024 ila 0,49 mcgM olmuştur. Lamivudin için HIV-1 alt tiplerine (A-G) karşı IC<sub>50</sub> değerleri 0,001 ila 0,170 mcgM, Grup O'ya karşı 0,030 ila 0,160 mcgM ve periferik kan mononükleer hücrelerinde HIV-2 izolatlarına karşı ise 0,002 ila 0,120 mcgM 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 abakavir için 2,9 ve 3,4 kat değişiklik haricinde, abakavire (IC<sub>50</sub>'de <2,5 kat değişiklik) ve lamivudine (IC<sub>50</sub>'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 eşdeğerdir.

#### *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.

Nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalsitabin veya zidovudin), nükleozit olmayan revers transkriptaz inhibitörü nevirapin veya proteaz inhibitörü 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 aktivitesi için ortalama kat değışikliği 75 kat olmuştur. Bu durum, 0,064 mcgg/mL'lık protein için ayarlanmış bir IC<sub>90</sub> değeri ile sonuçlanmıştır. *İn vitro* plazma proteinine bağlanma çalışmaları, abakavirin terapötik konsantrasyonlarında insan plazması proteinlerine yalnızca düşük ila 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 HIVIII laboratuvar suşu kullanıldığında, seçilen mutasyonlar yavaşça görünmüştür ve S153Y ve S153F pozisyonlarında substitüsyon gözlenmiştir. Bu mutasyonlar, klinik çalışmalarda dolutegravir ile tedavi edilen hastalarda seçilmemiştir. NL432 suşu kullanılarak, E92Q (3 kat değışiklik) ve G193E (3 kat değışiklik) mutasyonları 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 substitüsyonu ve iki izolatta ise G118R substitüsyonu 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 değışiklik), ancak Faz III programında 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. Sekonder integras inhibitör ile ilişkili mutasyonlar olarak listelenen mutasyonlar (raltegravir/elvitegravir için) bölgeye yönlendirilmiş mutantlarla yapılan deneylerde primer mutasyonlara ilave edildiğinde (Q148 hariç), dolutegravir duyarlılığı vahşi tip düzeyinde ya da yakınında kalır. Q148 mutasyon virüslerinin mevcut olması durumunda, dolutegravirin kat değışikliğindeki artış sekonder mutasyon sayısında artış olarak yansır. Q148 bazlı mutasyonların (H/R/K) etkisi, bölgeye yönlendirilmiş mutasyonlarla yapılan *in vitro* pasaj deneylerinde elde edilen sonuçlar ile de uyumlu bulunmuştur. N155H veya E92Q'da NL432 suşu bazlı yönlendirilmiş mutantlar ile çalışılan seri pasajlarda, başka direnç seçimi saptanmamıştır (yaklaşık 1 değışmemiş kat değışikliği). Buna karşın, Q148H mutasyonu ile pasaja başlandığında (1 kat değışiklik), sekonder mutasyonlar ile ilişkili çok sayıda raltegravirin biriktiği görülmüştür ve bu da kat değışikliğinde >10 kat artış ile sonuçlanmıştır. Klinik olarak ilişkili fenotipik kesim değeri (vahşi tip virüse kıyasla kat değışikliği) henüz belirlenmemiş olup, genotipik direnç sonuç için daha iyi bir gösterge olmuştur.

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

### *In vivo direnç (dolutegravir)*

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

Daha önce tedavi edilmiş fakat başarılı olunmamış, integras sınıfı ile tedavi edilmemiş hastalarda (SAILING çalışması), araştırmacının uygun gördüğü temel bir rejim (BR) ile kombine edilen dolutegravir ile tedavi edilen 354 hastanın 4'ünde integras inhibitör substitüsyonları gözlenmiştir (48 haftalık takip). Bu dört hastanın ikisinde benzersiz bir R263K integras substitüsyonu mevcuttur ve maksimum kat değişikliği 1,93 olmuştur, bir hastada polimorfik V151V/I integras substitüsyonu mevcuttur ve maksimum kat değişikliği 0,92 olmuştur, bir diğesinde ise önceden mevcut olan integras mutasyonlarına rastlanmıştır ve bu hastanın integras kullanmış veya bulaş yoluyla integrasa dirençli bir virüs ile enfekte olmuş olabileceği varsayılmaktadır. R263K mutasyonu da *in vitro* olarak seçilmiştir (yukarıya bakınız).

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

*In vitro* ve *in vivo* olarak abakavire dirençli HIV-1 izolatları seçilmiştir ve bunlar revers transkriptaz (RT) enziminin kodon bölgesindeki (M184V, K65R, L74V ve Y115F kodonları) spesifik genotip değişiklikleriyle ilişkilidir. *In vitro* abakavir seçiminde, önce M184V mutasyonu oluşmuştur ve bu da IC<sub>50</sub> değerinde yaklaşık 2 kat artış ile sonuçlanmıştır. Bu, abakavirin klinik kesim değerinde görülen 4,5 kat değişikliğin altındadır. İlacın artan konsantrasyonlarında devam eden pasajda ikili RT mutantları 65R/184V ve 74V/184V veya üçlü RT mutanti 74V/115Y/184V 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 *in vitro* viral replikatif kapasitesi de düşmüştür. M184V, abakavir direncinde yaklaşık 2 kat artış ile ilişkili olup, abakavirin klinik direncini etkilememektedir.

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

Dolutegravir veya abakavir veya lamivudin ve Pİ veya NNRTİ'ler gibi diğer sınıf antiretroviraller arasında çapraz direnç olası değildir.

### 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:

HIV ile enfekte, daha önce tedavi almamış hastalarda TRIUMEQ etkililiği birkaç çalışmadan elde edilen verilerin analizine dayanmaktadır. Bu analize; randomize, uluslararası, çift kör, aktif kontrollü iki çalışma (SINGLE (ING114467) ve SPRING-2 (ING113086)),

uluslararası, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma (FLAMINGO (ING114915)) ve randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, çok merkezli, eşit etkililik çalışması (ARIA (ING117172)) dahil edilmiştir.

STRIIVING çalışması (201147), hiçbir sınıfa karşı belgelenmiş direnci olmayan virolojik olarak süprese olgularda yürütülen randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, çok merkezli, eşit etkililik tedavi değişimi çalışmasıdır.

SINGLE çalışmasında 833 hasta, sabit abakavir-lamivudin (DTG+ABC/3TC) dozu veya sabit efavirenz-tenofovir-emtrisitabin (EFC/TDF/FTC) dozu ile birlikte günde bir kere 50 mg dolutegravir ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta medyan hasta yaşı 35'tir; katılımcıların %16'sı kadın, %32'si beyaz olmayan ırktandır; %7'sinde hepatit C koenfeksiyonu 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 (anlık 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
<b>Nedenleri</b>		
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
Başlangıç kovaryanslarına göre HIV-1 RNA <50 kopya/mL		
<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+ (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)

Afrikanlı-Amerikanlı/Afrika kalıtımlı/Diğer	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.

†Etkililik eksikliği veya etkililik 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 disoproksil 245 mg, emtrisitabin 200 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. SINGLE çalışmasının açık etiketli fazının 144. haftasında virolojik süpresyon devam etmiştir, DTG + ABC/3TC kolu (%71), EFV/TDF/FTC koluna (%63) daha üstün olmuştur ve tedavi farkı %8,3'tür (2,0, 14,6).

SPRING-2 çalışmasında 822 hasta günde bir kez 50 mg dolutegravir veya günde iki kez 400 mg raltegravir 400 mg (körlenmiş) ile tedavi edilmiştir ve 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 (anlık algoritma)**

	<b>Günde bir kez 50 mg DTG + 2 NRTİ N=411</b>	<b>Günde iki kez 400 mg RAL + 2 NRTİ 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
*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.		

FLAMINGO çalışmasında 485 hasta günde bir kez 50 mg dolutegravir veya günde bir kez 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir (DRV/r) ile ve her ikisi de ABC/3TC (%33 civarında) veya TDF/FTC (%67 civarında) olacak şekilde tedavi edilmiştir. 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 (anlık algoritma)**

	<b>Günde bir kez 50 mg DTG + 2 NRTİ</b> <b>N=242</b>	<b>Günde bir kez 800 mg + 100mg DRV+RTV + 2 NRTİ</b> <b>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>Nedenleri</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
*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< 0,001. Notlar: DRV + RTV= darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir		

96. haftada, dolutegravir grubunda virolojik süpresyon (%80) DRV/r grubuna (%68) üstün olmuştur (ayarlanmış tedavi farkı [DTG-(DRV+RTV)]: %12,4; %95 GA: [4,7, 20,2]). 96. haftada cevap oranları DTG+ABC/3TC için %82 ve DRV/r+ABC/3TC için %75 olmuştur.

Randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, çok merkezli, paralel grup, eşit etkililik çalışması ARIA'da (ING117172), daha önceden ART almamış HIV-1 ile enfekte 499 kadın 1:1

oranında DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg veya atanavir 300 mg + ritonavir 100 mg + tenofovir disproksil/emtrisitabin 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC) alacak şekilde randomize edilmiştir. Tüm ilaçlar günde bir kez uygulanmaktadır.

**Tablo 6: ARIA randomize tedavisinin demografikleri ve 48. hafta virolojik sonuçları (anlık algoritma)**

	<b>DTG/ABC/3TC FDC N=248</b>	<b>ATV+RTV+ TDF/FTC FDC N=247</b>
<b>Demografi bilgileri</b>		
Medyan Yaş (yıl)	37	37
Kadın	%100	%100
Beyaz-dışı	%54	%57
Hepatit B ve/veya C	%6	%9
CDC sınıfı C	%4	%4
<b>48. Hafta etkililik sonuçları</b>		
HIV-1 RNA <50 kopya/mL	%82	%71
Tedavi farkı	10,5 (%3,1 ila %17,8) [p=0,005]	
Virolojik başarısızlık	%6	%14
<b>Nedenler</b>		
Pencere içindeki veriler 50 c/mL eşliğinin altında değildir.	%2	%6
Etkililik olmadığı için bırakılmıştır.	%2	<%1
Eşik altında olmanın dışında nedenlerle bırakma	%3	%7
Virolojik veriler yok	%12	%15
AO ya da ölüm nedeniyle ayrılma	%4	%7
Diğer nedenlerle bırakma	%6	%6
Pencere sırasında çalışma içinde eksik veriler	%2	%2
AO: Advers olay HIV-1: insan immün yetmezlik virüsü tip 1 DTG/ABC/3TC FDC: abakavir/dolutegavir/lamivudin sabit doz kombinasyonu ATV+RTV+TDF/FTC FDC: atazanavir + ritonavir + tenofovir disproksil/emtrisitabin sabit doz kombinasyonu		

STRIIVING (201147), daha önce herhangi bir tedavi başarısızlığı olmayan ve herhangi bir sınıfa karşı raporlanmış bir direnç bulunmayan hastalarda yapılan 48 haftalık, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, çok merkezli eşit etkinlik çalışmasıdır. Virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 c/mL) gönüllüler randomize olarak (1:1) güncel ART rejimine (2 NRTI artı bir PI, NNRTI ya da INI) devam etmek ya da günde bir kez ABC/DTG/3TC FDC'ye geçmek üzere (Erken Geçiş) randomize edilmiştir. Eş zamanlı Hepatit B enfeksiyonu temel hariç tutulma kriterlerinden biri olmuştur.

Hastalar çoğunlukla beyaz (%66) ya da siyah (%28) erkek cinsiyetli (%87) meydana gelmiştir. Önceki temel bulaşma yolları homoseksüel (%73) ya da heteroseksüel (%29) temas olmuştur. Pozitif HCV serolojisi bulunanların oranı %7 bulunmuştur. İlk ART başlangıcının medyan süresi yaklaşık 4,5 yıl olmuştur.

**Tablo 7: STRIVING randomize tedavisinin sonuçları (anlık algoritma)**

<b>24. haftada ve 48. haftada çalışma sonuçları (plazma HIV-1 RNA &lt;50 c/mL) – anlık analiz (ITT-E popülasyonu)</b>				
	<b>ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Güncel ART N=278 n (%)</b>	<b>Erken Geçiş ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)</b>	<b>Geç Geçiş ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)</b>
<b>Sonuç zaman noktası</b>	<b>1. gün ila 24. hafta</b>	<b>1. gün ila 24. hafta</b>	<b>1. gün ila 48. hafta</b>	<b>24. hafta ila 48. hafta</b>
<b>Virolojik başarı</b>	%85	%88	%83	%92
<b>Virolojik Başarısızlık</b>	%1	%1	<%1	%1
<b>Nedenler</b>				
Pencere içindeki veriler eşğin altında değildir	%1	%1	<%1	%1
<b>Virolojik veri yok</b>	%14	%10	%17	%7
AO ya da ölüm nedeniyle ayrılma	%4	%0	%4	%2
Diğer nedenlerle bırakma	%9	%10	%12	%3
Pencere sırasında çalışma içinde eksik veriler	%1	<%1	%2	%2

ABC/DTG/3TC FDC=abakavir/dolutegravir/lamivudin sabit-doza kombinasyonu; AO=advers olay; ART=antiretroviral tedavi; HIV-1=insan bağışıklık yetmezliği virüsü tip 1; ITT-E = tedavi amaçlı maruziyet

ABC/DTG/3TC FDC grubundaki virolojik baskılanma (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) (%85), 24. haftada güncel ART gruplarından (%88) istatistiksel olarak daha kötü olmamıştır. Orandaki düzeltilmiş fark ve %95 GA [güncel ART'ye karşı ABC/DTG/3TC] %3,4, %95 GA [-9,1, 2,4] olmuştur. 24 haftadan sonra geriye kalan tüm gönüllüler ABC/DTG/3TC FDC'ye geçmiştir (Geç Geçiş). 48. haftada Erken ve Geç Geçiş gruplarında benzer virolojik baskılanma düzeyleri korunmuştur.

**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 NRTİ sınıfına karşı yeniden direnç geliştiği tespit edilmemiştir.

Karşılaştırma grubunda ise TDF/FTC/EFZ ile (SINGLE; NNRTİ'ye bağlı direnç görülen altı, önemli NRTİ direnci görülen bir) ve 2 NRTİ'ler + raltegravir ile (SPRING-2; önemli NRTİ direnci görülen dört, raltegravir direnci görülen bir) tipik direnç tespit edilirken, 2 NRTİ'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 adolesanlarda kombine rejim olarak değerlendirilmiştir.

24. haftada, günde bir kere dolutegravir ve OBR ile tedavi edilen (35 mg, n=4; 50 mg, n=19) 23 adolesan hastanın 16'sında (%69) (12-17 yaş) 50 kopya/mL'den daha düşük viral yük elde edilmiştir. Toplam 23 çocuk ve adolesanın 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 ile 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>maks</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 açıklanmaktadır.

### Emilim:

Dolutegravir, abakavir ve lamivudin oral uygulamayı takiben hızlıca emilir. Dolutegravirin mutlak biyoyararlanımı henüz bilinmemektedir. Oral abakavir ve lamivudinin 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 benzer olmuştur. 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<sub>(0-24)</sub> = 53,6 (27) mcgg.saat/mL, C<sub>maks</sub> = 3,67 (20) mcgg/mL ve C<sub>min</sub> = 1,11 (46) mcgg/mL'dir. Tek doz abakavir 600 mg'yi takiben ortalama (CV) C<sub>maks</sub> = 4,26 mcgg/mL (%28) ve ortalama (CV) EAA<sub>∞</sub> = 11,95 mcgg.saat./mL (%21) şeklindedir. Yedi gün boyunca günde bir kere 300 mg lamivudinin çoklu oral uygulamasını takiben, ortalama (CV) kararlı hal C<sub>maks</sub> = 2,04 mcgg/mL (%26) ve ortalama EAA<sub>24</sub> = 8,87 mcgg.saat./mL (%21)'dir.

TRIUMEQ'in yağ açısından zengin bir öğünle uygulanmasını takiben dolutegravirin plazma  $C_{maks}$  ve EAA değeri, aç karnına TRIUMEQ uygulamasını takiben olana kıyasla, sırasıyla %37 ve %48 daha yüksektir. Abakavir için  $C_{maks}$  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 ve abakavir/lamivudin rejimi verilen 13 hastada, beyin-omurilik sıvısındaki ortalama dolutegravir konsantrasyonu 18 ng/mL olarak bulunmuştur (bu oran bağlanmamış plazma konsantrasyonu ile kıyaslanabilir düzeyde olup,  $IC_{50}$ 'den fazladır). Abakavir çalışmaları, BOS-plazma EAA oranının %30 ile %44 arasında değiştiğini göstermektedir. Pik konsantrasyonların gözlenen değeri, günde iki kere abakavir 600 mg ile 0,08 mcg/mL ila 0,26 mcgM'lik abakavirin  $IC_{50}$  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 etkililiği 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 değerlerin %6-10'u olmuştur. Semen ve rektal dokudaki EAA değeri ise, kararlı durumda karşılık gelen plazmadaki değerlerin, sırasıyla %7 ve %17'si olmuştur.

#### Biyotransformasyon:

Dolutegravir primer olarak minör CYP3A4 bileşiği ile UGT1A1 aracılığıyla metabolize olur (insan kütle denge çalışmasında uygulanan toplam dozun %9,7'si). Dolutegravir, plazma dolaşımında bulunan ana bileşiktir; değişmemiş etkin 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 bağırsak 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 %32'si 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.

#### İlaç etkileşimi:

*In vitro* olarak dolutegravirin, sitokrom P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 ya da UGT2B7 enzimleri veya Pgp, BCRP, BSEP, organik anyon taşıyıcı polipeptit 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, çoklu ilaç direnci ilişkili protein 2 (MRP2) veya MRP4 taşıyıcıları için doğrudan inhibisyon göstermemiştir ya da zayıf inhibisyon (IC<sub>50</sub>>50 µM) göstermiştir. *In vitro* olarak dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 ya da CYP3A4'ü indüklememiştir. Bu verilere dayanarak, dolutegravirin majör enzimlerin ya da taşıyıcıların substratları olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiklerini etkilemesi beklenmez (bkz. Bölüm 4.5).

*In vitro* olarak dolutegravir, insan OATP 1B1, OATP 1B3 ya da OCT 1 substratı değildir.

*In vitro* olarak abakavir CYP enzimlerini (örneğin; CYP3A4, CYP2C9 veya CYP2D6) inhibe etmemiş veya indüklememiştir; OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP ve P-gp veya MATE2-K'ye zayıf inhibisyon göstermiş veya hiç inhibisyon sergilememiştir. Bu nedenle, abakavirin bu enzim veya taşıyıcıların substratı olan ilaçların plazma konsantrasyonlarını etkilemesi beklenmemektedir.

Abakavir önemli ölçüde CYP enzimleri tarafından metabolize edilmez. *In vitro* olarak abakavir; OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 veya MRP4'ün substratı değildir. Bu nedenle, bu taşıyıcıları etkileyen ilaçların abakavir plazma konsantrasyonlarını etkilemesi beklenmemektedir.

*In vitro* olarak lamivudin, CYP enzimlerini (örneğin; CYP3A4, CYP2C9 veya CYP2D6) inhibe etmemiş veya indüklememiştir; OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 veya MATE2-K'ye zayıf inhibisyon göstermiş veya hiç inhibisyon sergilememiştir. Bu nedenle, lamivudinin bu enzim veya taşıyıcıların substratı olan ilaçların plazma konsantrasyonlarını etkilemesi beklenmemektedir.

Lamivudin önemli ölçüde CYP enzimleri tarafından metabolize edilmez.

#### 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 aktif kısım karbovirtrifosfatın (TP) 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.

Gözlemlenen 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. Lamivudinin 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).

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Dolutegravir farmakokinetiğinin doğrusallığı doz ve formülasyona bağlıdır. Tablet formülasyonun oral uygulamasını takiben genel olarak dolutegravir doğrusal olmayan bir farmakokinetik sergilemiştir; 2'den 100 mg'a kadar plazma maruziyetinde dozla orantılı artışlardan daha düşük değerler gözlenmiştir; diğer yandan, tablet formülasyonu için dolutegravirde 25 mg'dan 50 mg'a kadar olan dozlarda maruziyet dozla orantılı görünmektedir. Lamivudin ve abakavir terapötik doz aralığının üzerinde doğrusal farmakokinetik sergilemektedir.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler):

Randomize, doz aralığı çalışmasında, dolutegravir monoterapi alan HIV-1 enfekte olgularda (ING111521), 50 mg dozun 11. gününde, HIV-1 RNA'da ortalama 2,5 log<sub>10</sub> azalmayla hızlı ve doza bağımlı antiviral aktivite görülmüştür. 50 mg grubun son dozundan 3 ila 4 gün sonrasına kadar bu antiviral cevap devam etmiştir.

#### İntraselüler farmakokinetikler:

Terminal karbovir-TP geometrik ortalama intraselüler yarılanma ömrü 20,6 saat olmuştur. Abakavirin geometrik ortalama plazma yarılanma ömrü ise, 2,6 saat olmuştur. Günde bir kere lamivudin 300 mg ile tedavi edilen hastalarda, plazma yarılanma ömrü 5-7 saat iken, lamivudin-TP'nin terminal intraselüler yarılanma ömrü 16-19 saate yükselmiştir. Bu veriler, HIV ile enfekte hastaların tedavisinde günde bir kere lamivudin ve abakavir'in kullanımını destekler niteliktedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği:

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

Dolutegravir primer olarak karaciğer tarafından metabolize edilir ve atılır. 50 mg'lık tek bir dolutegravir dozu orta düzeyde (Child-Pugh kategori B) karaciğer yetmezliği olan 8 hastaya ve eşleştirilmiş 8 sağlıklı erişkin kontrole verilmiştir. Plazmadaki toplam dolutegravir konsantrasyonu benzer olsa da, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış dolutegravir maruziyetinde 1,5 ila 2 kat artış gözlemlenmiştir. 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 edilir. 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, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TRIUMEQ kullanılmamalıdır.

#### Böbrek yetmezliği:

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

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

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

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

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

#### Geriyatrik popülasyon:

HIV-1 ile enfekte olan erişkinlerdeki veriler kullanılarak yapılan dolutegravirin popülasyon farmakokinetiği analizi, yaşın dolutegravir maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Dolutegravir, abakavir ve lamivudinin 65 yaş ve üzeri hastalarda kullanımı üzerine sınırlı farmakokinetik verisi mevcuttur.

#### Pediyatrik popülasyon:

HIV-1 ile enfekte olan ve daha önce ART verilmiş 10 adolesan (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 600 mg abakavir ve 300 mg lamivudin ile tedavi edilen adolesan popülasyona ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Farmakokinetik parametreler erişkinlerde bildirilen veriler ile kıyaslanabilir düzeydedir.

#### İlaç metabolize eden enzimlerdeki polimorfizmler:

İlaç metabolize eden enzimlerde 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.

#### Cinsiyet:

Faz IIb ve Faz 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 veya lamivudin dozlarının ayarlanması gerekmemektedir.

#### İrk:

Faz IIb ve Faz III erişkin çalışmalarından toplanmış 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 Batılı (ABD) katılımcılarda benzer bulunmuştur. İrkin farmakokinetik parametreler üzerindeki etkisine göre dolutegravir, abakavir veya lamivudin dozlarının ayarlanması gerekmemektedir.

#### Eş zamanlı hepatit B veya C enfeksiyonu:

Popülasyon farmakokinetik analizleri, eş zamanlı 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 güvenlik 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.

#### Karsinojenite ve mutajenisite:

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

Bakteri testlerinde abakavir ve lamivudin mutajenik olmadığı saptanmıştır; diğer nükleozit analogları ile benzer şekilde, fare lenfoma testi gibi *in vitro* memeli testlerinde hücresel

DNA replikasyonunu inhibe eder. Kombinasyon olarak 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 yapılan 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. Her iki türün erkeklerinin preputial glandında ve dişilerinin klitoral glandında malign tümörlere rastlanmıştır. Ayrıca; sıçan modelinde erkeklerin tiroid bezinde, dişilerin ise karaciğer, mesane, lenf nodları ve subkutan dokularında 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 sırasıyla yaklaşık 38 ve 1,5 katı sistemik maruziyet oluşturacak dozlarda, gastrointestinal (Gİ) intolerans ve iritasyon olmuştur. Gastrointestinal intoleransın lokal etkin 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 eşdeğer 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 eşdeğer 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 ile 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 ile 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 dışkılama/idrara çıkma ya da hiç dışkılamama/idara çıkamama, 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 sıçanlarda gelişen embriyo ve fetüs için toksisite sergilemiştir, ancak bu durum tavşanlarda görülmemiştir. Bu bulgular fetüsün vücut ağırlığında düşüş, fetal ödem ve iskelet varyasyon/malformasyonunda artış, erken rahim içi ölüm ve ölü doğum olarak sayılabilir. Bu 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**

#### Tablet çekirdeği:

D-Mannitol

Mikrokristalize selülöz

Povidon K29/32

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

#### Film kaplama:

Opadry II Mor 85F90057. Bileşimi şu şekildedir:

- Polivinil alkol – kısmi hidrolize
- Titanyum oksit
- Makrogol/PEG
- Talk
- Siyah demir oksit
- Kırmızı demir oksit

### **6.2. Geçimsizlikler**



Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 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 niteliği ve içeriği**

Polipropilen vidalı kapaklı, polietilen kaplı endüksiyon ısı geçirmez tabaka ile kaplı, silikajel nem çekici içeren, opak beyaz renkli 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**

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.  
Büyükdere Cad. No. 173 1. Levent Plaza B Blok  
34394 1. Levent/İstanbul  
Telefon: 0 212 339 44 00  
Faks: 0 212 339 45 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2015/793

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

İlk ruhsat tarihi: 18.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**