ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Dolutegravir (als Natrium-Salz), 600 mg Abacavir (als Sulfat) und 300 mg Lamivudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Violette, bikonvexe, ovale Filmtabletten, ungefähr 22 x 11 mm groß, die auf einer Seite mit der Prägung „572 Trı“ versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

<u>Dosierung</u>

Erwachsene, Jugendliche und Kinder (Mindestgewicht 25 kg)
Die empfohlene Dosis von Triumeq beträgt bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern eine Tablette einmal täglich.

Triumeq Filmtabletten sollten nicht von Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, eingenommen werden, da es eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) ist, deren Dosis nicht reduziert werden kann. Bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg sind Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen anzuwenden.

Für den Fall, dass ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe erforderlich ist, stehen Einzelpräparate mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte der Arzt die jeweilige Fachinformation dieser Arzneimittel beachten.

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/ Ritonavir (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)) indiziert sein, ist eine

zusätzliche, separate Dolutegravir-Dosis (Filmtabletten oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) einzunehmen.

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (dispergierbare Tabletten)
Triumeq ist in Form dispergierbarer Tabletten für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg verfügbar. Die Bioverfügbarkeit der Filmtabletten und der dispergierbaren Tabletten von Dolutegravir ist nicht vergleichbar; sie dürfen daher nicht als direkter Ersatz verwendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Versäumte Dosis
Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Triumeq versäumt, sollte er diese so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Zur Anwendung von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Evidenz dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren Erwachsenen erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Wegen altersbedingter Veränderungen, wie z. B. der Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Änderung der hämatologischen Parameter, ist bei dieser Altersgruppe besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung
Triumeq wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Lamivudin-Exposition ist jedoch bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung
Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Für Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor, daher wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen, sofern dies nicht als notwendig erachtet wird. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) ist eine engmaschige Überwachung und, sofern möglich, die Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Kindern, die weniger als 14 kg wiegen, ist bisher noch nicht erwiesen.

Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Triumeq kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind; dies trifft einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt; siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8), die für die beiden Wirkstoffe einige gemeinsame Merkmale aufweisen, wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Es ist nicht möglich klinisch festzustellen, ob eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Triumeq durch Abacavir oder Dolutegravir verursacht wird. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden häufiger mit Abacavir beobachtet. Diese verliefen manchmal lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden. Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Jedoch wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir – mit geringerer Häufigkeit – auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.

Deshalb sollte immer Folgendes befolgt werden:

- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.

- Eine Behandlung mit Triumeq sollte niemals bei Patienten mit positivem HLA-B*5701-Status eingeleitet werden, und auch nicht bei Patienten mit negativem HLA-B*5701-Status, bei denen der Verdacht besteht, dass sie bei einer früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.

- **Triumeq muss sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Triumeq-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, sollte überwacht werden.

- Wurde die Behandlung mit Triumeq wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, **dürfen Triumeq oder andere Arzneimittel, die Abacavir oder Dolutegravir enthalten, nie wieder eingenommen werden**.

- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.

- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Triumeq-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir und Dolutegravir zu vermeiden.

Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei weniger als 1 % der Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, beobachtet und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung sehr gut untersucht. Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf (die Zeit bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), **allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten**.

Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, sind im Detail in Abschnitt 4.8 (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome **dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird**. Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und **können lebensbedrohlich werden**. Nach dem Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Behandlungseffekt auf die Blutlipidwerte und das Gewicht belegt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen wurden bisher nicht belegt. Triumeq wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis, zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Sofern bei diesen Patienten Symptome einer Verschlechterung der Lebererkrankung auftreten, muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Bei gleichzeitiger antiviraler Therapie der Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die betreffende Fachinformation dieser Arzneimittel.

Triumeq enthält Lamivudin, ein Wirkstoff gegen Hepatitis B. Abacavir und Dolutegravir besitzen keine derartige Wirkung. Eine Lamivudin-Monotherapie gilt im Allgemeinen nicht als eine adäquate Behandlung der Hepatitis B, da das Risiko einer Resistenzentwicklung des Hepatitis-B-Virus sehr hoch ist. Falls Triumeq bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion angewendet wird, ist in der Regel ein zusätzliches antivirales Arzneimittel erforderlich. Entsprechende Hinweise sind den Therapieleitlinien zu entnehmen.

Wenn Triumeq bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Koinfektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle sowohl der Leberfunktionswerte als auch der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalovirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und, falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberlaborwerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen (siehe „Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C“ oben in diesem Abschnitt und siehe auch Abschnitt 4.8).

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotidanaloga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, Hyperlipasämie). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotidanaloga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Auch wenn die verfügbaren Daten aus klinischen Studien und Beobachtungsstudien mit Abacavir inkonsistente Ergebnisse zeigen, deuten mehrere Studien auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt) bei Patienten hin, die mit Abacavir behandelt werden. Deshalb sollten alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) minimiert werden, wenn Triumeq verschrieben wird.
Darüber hinaus sollten bei der Behandlung von Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko alternative Behandlungsmöglichkeiten zu dem Abacavir-haltigen Behandlungsregime in Erwägung gezogen werden.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Triumeq oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Deshalb ist weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte erforderlich, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Triumeq erhalten, kann die Lamivudin-Exposition (AUC) 1,6- bis 3,3-fach höher sein als bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min. Es gibt keine Sicherheitsdaten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Triumeq mit den einzelnen Komponenten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die eine angepasste Lamivudin-Dosis erhielten, verglichen wurde. In den ursprünglichen Lamivudin-Zulassungsstudien wurden in Kombination mit Zidovudin höhere Lamivudin-Expositionen mit höheren Raten an hämatologischen Toxizitäten assoziiert (Neutropenie und Anämie), obwohl Studienabbrüche aufgrund von Neutropenie oder Anämie bei < 1 % der Patienten auftraten. Andere Lamivudin-assoziierte Nebenwirkungen (wie gastrointestinale und hepatische Beschwerden) können auftreten.

Patienten mit einer anhaltenden Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Triumeq erhalten, sollten hinsichtlich Lamivudin-assoziierter Nebenwirkungen (insbesondere hämatologischer Toxizitäten) überwacht werden. Für den Fall, dass eine Neutropenie oder Anämie neu auftritt oder sich verschlechtert, ist eine Dosisanpassung von Lamivudin gemäß der zugrunde liegenden Gebrauchsinformation indiziert. Da diese mit Triumeq nicht erreicht werden kann, sollte Triumeq abgesetzt und die individuellen Komponenten angewendet werden, um das Behandlungsschema zu erstellen.

Arzneimittelresistenz

Die Anwendung von Triumeq wird für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen. Der Grund dafür ist, dass für erwachsene Patienten mit einer Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren die empfohlene Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich beträgt und die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um eine Dosierungsempfehlung für Dolutegravir bei Integrase-Inhibitor-resistenten Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern zu geben.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die empfohlene Dosis für Dolutegravir bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir beträgt zweimal täglich 50 mg (siehe Abschnitt 4.5).

Triumeq sollte nicht gleichzeitig mit Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, eingenommen werden. Es wird empfohlen, dass Triumeq 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme dieser Arzneimittel eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Einnahme mit einer Mahlzeit können Triumeq und Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. Wenn Triumeq im nüchternen Zustand eingenommen wird, wird eine Einnahme von calcium-, eisen- oder magnesiumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder Multivitaminpräparaten 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten (siehe Abschnitt 4.5). Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit mittelgradiger

Nierenfunktionsstörung (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] 45-59 ml/min) das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, und vorsichtiges Vorgehen ist daher geboten. Eine Reduktion der Metformin-Dosis sollte unbedingt in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Triumeq sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten, es sei denn eine Anpassung der Dolutegravir-Dosis ist aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln indiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Triumeq enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Triumeq Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin enthält, sind alle Wechselwirkungen, die für diese einzelnen Wirkstoffe identifiziert wurden, auch für Triumeq relevant. Zwischen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen erwartet.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung durch die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-Glycoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und anderen Arzneimitteln, die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 und/oder P-gp hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen. Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme oder Transporter sind, können zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 1).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 1).

Abacavir wird durch UGT (UGT2B7) und die Alkoholdehydrogenase metabolisiert; die gleichzeitige Einnahme von Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin) oder Inhibitoren (z. B. Valproinsäure) der UGT-Enzyme oder von Substanzen, die durch die Alkoholdehydrogenase eliminiert werden, kann die Abacavir-Exposition verändern.

Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch den OCT2- und Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE1 und MATE2-K) vermittelt. Es hat sich gezeigt, dass Trimethoprim (ein Inhibitor dieser Arzneimitteltransporter) die Plasmakonzentration von Lamivudin erhöht, der resultierende Anstieg war jedoch klinisch nicht signifikant (siehe Tabelle 1). Dolutegravir ist zwar ein OCT2- und MATE1-Inhibitor; basierend auf einem Studienvergleich sind jedoch die Lamivudin-Konzentrationen mit und ohne gleichzeitige Einnahme von Dolutegravir vergleichbar, was darauf hindeutet, dass Dolutegravir *in vivo* keinen Einfluss auf die Lamivudin-Exposition hat. Lamivudin ist auch ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OCT1. Da die hepatische Elimination bei der Clearance von Lamivudin eine geringe Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Arzneimittelwechselwirkung aufgrund der Hemmung von OCT1 klinisch signifikant ist.

Obwohl Abacavir und Lamivudin *in vitro* Substrate von BCRP und P-gp sind, ist es unter Berücksichtigung der hohen absoluten Bioverfügbarkeit von Abacavir und Lamivudin (siehe Abschnitt 5.2) unwahrscheinlich, dass Inhibitoren dieser Efflux-Transporter einen klinisch relevanten Einfluss auf die Abacavir- oder Lamivudin-Konzentrationen haben.

Einfluss von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In vivo hatte Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam. Basierend auf den *In-vivo*- und/oder *In-vitro*-Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate von wichtigen Enzymen oder Transportern, wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

In vitro hemmt Dolutegravir die renalen Transporter OCT2 und MATE1. *In vivo* wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2- und MATE1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- und/oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Fampridin [auch als Dalfampridin bekannt], Metformin) (siehe Tabelle 1).

In vitro hemmt Dolutegravir die renalen Aufnahmetransporter für organische Anionen OAT1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die *In-vivo*-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine *In-vivo*-Hemmung des OAT1 unwahrscheinlich. Die Hemmung des OAT3 wurde bisher nicht *in vivo* untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentration der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

In vitro kann Abacavir potenziell zu einer Hemmung von CYP1A1 führen und zeigte ein geringfügiges Potenzial, durch Cytochrom P450 3A4 vermittelte Metabolisierungen zu inhibieren. Abacavir war ein Inhibitor von MATE1; die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

In vitro war Lamivudin ein Inhibitor von OCT1 und OCT2; die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „Cτ” die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls. Die in nachfolgender Tabelle aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Tabelle 1: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)**	**Empfehlungen zur Komedikation**
Antiretrovirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % Cτ ↓ 88 % Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Für Patienten, die Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für

		die Dauer der Koadministration mit Etravirin ohne geboosterten Protease-Inhibitor ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Lopinavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % Cτ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % Cτ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % Cτ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 and CYP3A)	Bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Efavirenz ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).

Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion wird eine Reduktion der Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist.)	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin kann durch die Enzyminduktion die Plasmakonzentration von Dolutegravir verringern und wurde nicht untersucht. Der Einfluss von Nevirapin auf die Dolutegravir-Exposition ist wahrscheinlich gleich oder geringer als der von Efavirenz. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Nevirapin beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Nevirapin ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % Cτ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % Cτ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Wenn Triumeq mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren kombiniert wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Emtricitabin, Didanosin, Stavudin, Zidovudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.	Triumeq wird nicht für die Anwendung in Kombination mit Emtricitabin-haltigen Produkten empfohlen, da sowohl Lamivudin (in Triumeq) als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d. h. Risiko intrazellulärer Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)).
Protease-Inhibitoren		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Atazanavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % Cτ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % Cτ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tipranavir/Ritonavir beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Tipranavir/Ritonavir ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Fosamprenavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % Cτ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Fosamprenavir/Ritonavir senkt die Dolutegravir-Konzentration. Basierend auf begrenzten Daten führte dies in Phase-III-Studien jedoch nicht zu einer geringeren Wirksamkeit. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir + Ritonavir/ Dolutegravir Lopinavir + Ritonavir/ Abacavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir AUC ↓ 32 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % Cτ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Andere antivirale Arzneimittel		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir veränderte die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir veränderte die Plasmakonzentration von Daclatasvir nicht. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiinfektiva		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Abacavir Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/300 mg Einzeldosis)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Lamivudin: AUC ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hemmung der Transporter organischer Kationen)	Eine Anpassung der Triumeq-Dosis ist nicht erforderlich, es sei denn, der Patient hat eine Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).
Mittel gegen Mykobakterien		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % Cτ ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin beträgt die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Rifampicin ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % Cτ ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Antiepileptika		
Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es gleichzeitig mit Carbamazepin angewendet wird. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Carbamazepin ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es gleichzeitig mit diesen Induktoren des Metabolismus angewendet wird. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit diesen Induktoren des Metabolismus ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Antihistaminika (Histamin-H_2-Rezeptor-Antagonisten)		
Ranitidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Cimetidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Zytotoxische Arzneimittel		
Cladribin/Lamivudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. *In vitro* hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Opioide		
Methadon/Abacavir (40 bis 90 mg einmal täglich über 14 Tage/600 mg Einzeldosis, dann 600 mg zweimal täglich über 14 Tage)	Abacavir: AUC ↔ C_{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	Eine Anpassung der Methadon-Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht notwendig; gelegentlich kann jedoch eine Adjustierung der Methadon-Dosis erforderlich sein.
Retinoide		
Retinoid-Verbindungen (z. B. Isotretinoin)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Wechselwirkungen sind aufgrund des gemeinsamen Verstoffwechselungs-weges über die Alkoholdehydrogenase möglich (Abacavir-Komponente).	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Anpassung der Dosis empfehlen zu können.
Sonstiges		
Alkohol		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/Lamivudin Ethanol/Abacavir (0,7 g/kg Einzeldosis/600 mg Einzeldosis)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht (Hemmung der Alkohol-Dehydrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Sorbitol		
Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Triumeq zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
Kaliumkanalblocker		
Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)/Dolutegravir	Fampridin ↑	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir kann zu Krampfanfällen führen, da durch die Hemmung des OCT2-Transporters erhöhte Fampridin-Plasmakonzentrationen auftreten können; die gleichzeitige Anwendung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Triumeq ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antazida und Ergänzungsmittel		
Magnesium-/ aluminiumhaltige Antazida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Triumeq eingenommen werden (mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq).
Calciumhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	- Bei Einnahme mit einer Mahlzeit können Triumeq und Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. - Wenn Triumeq im nüchternen Zustand eingenommen wird, sollten solche Nahrungsergänzungsmittel mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq eingenommen werden. Die angegebene Abnahme der Dolutegravir-Exposition wurde bei der Einnahme von Dolutegravir und diesen Nahrungsergänzungsmitteln im Nüchternzustand beobachtet. Nach einer Mahlzeit wurden die Änderungen hinsichtlich der Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln durch die Wechselwirkung mit der Nahrung
Eisenhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 %	

		modifiziert; dies führte zu einer Exposition, die der von Dolutegravir bei Einnahme im nüchternen Zustand ähnelt.
Kortikosteroide		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % Cτ ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antidiabetika		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten das Risiko für eine Laktatazidose durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
Phytopharmaka		
Johanniskraut/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es zusammen mit Johanniskraut angewendet wird. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Johanniskraut ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Wirkung von Dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Wirkung von Dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das Luteinisierende Hormon (LH), das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Triumeq nicht erforderlich.

Antihypertensivum		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ Abacavir hemmt *in vitro* CYP1A1. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Riociguat (0,5 mg) bei HIV-Patienten, die Triumeq erhielten, führte zu einer ungefähr dreimal höheren $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat bei gesunden Patienten.	Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir (ein Bestandteil von Triumeq, siehe unten) und zu wirksamen Verhütungsmaßnahmen beraten werden.

Bei einer geplanten Schwangerschaft sollte der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Therapie mit Triumeq mit der Patientin besprochen werden.

Schwangerschaft

Die Erfahrung beim Menschen aus einer Beobachtungsstudie über Geburtsausgänge in Botswana zeigt eine geringe Zunahme von Neuralrohrdefekten; 7 Fälle von 3.591 Geburten (0,19 %; 95 % KI: 0,09 %; 0,40 %) bei Müttern, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir-haltige Behandlungsschemata erhielten, verglichen mit 21 Fällen von 19.361 Geburten (0,11 %; 95 % KI: 0,07 %; 0,17 %) bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5-1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05-0,1 %). Die meisten Neuralrohrdefekte treten innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung nach der Empfängnis auf (ungefähr 6 Wochen nach der letzten Menstruation). Wenn eine Schwangerschaft im ersten Trimester unter Triumeq bestätigt wird, sollte der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Behandlung mit Triumeq gegenüber einem Wechsel zu einem anderen antiretroviralen Behandlungsschema mit der Patientin besprochen werden, wobei das Gestationsalter und die kritische Zeitspanne der Entwicklung von Neuralrohrdefekten zu berücksichtigen sind.

Ausgewertete Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister von über 600 Frauen, die während der Schwangerschaft Dolutegravir erhielten, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler hin; jedoch reichen diese Daten derzeit nicht aus, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu beurteilen.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Dolutegravir wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Dolutegravir-Exposition während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin. Triumeq kann während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Dolutegravir passiert die Plazenta beim Menschen. Bei schwangeren Frauen, die mit HIV leben, war die mittlere Dolutegravirkonzentration in der fetalen Nabelschnur etwa 1,3-fach höher als im mütterlichen peripheren Plasma.

Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene vor.

Bezüglich Lamivudin deuten weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 5.200 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Weitgehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.200 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko von Abacavir hin.

Abacavir und Lamivudin können die zelluläre DNA-Replikation hemmen, und Abacavir wirkte in Tiermodellen karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Mitochondriale Funktionsstörung
Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Dolutegravir geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (es wurde ein mittleres Verhältnis von Dolutegravir in der Muttermilch zum mütterlichen Plasma von 0,033 nachgewiesen). Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene/Kinder vor.

Abacavir und seine Metaboliten gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Abacavir geht auch beim Menschen in die Muttermilch über.

Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Kleinkindern, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Kleinkindern im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Abacavir und Lamivudin vor, wenn sie Kleinkindern im Alter von unter 3 Monaten verabreicht werden.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin auf die männliche und weibliche Fertilität bei Menschen vor. Tierstudien deuten nicht auf Effekte von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Triumeq hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir über Schwindel berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Triumeq sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin berichtet wurden, waren Übelkeit (12 %), Schlaflosigkeit (7 %), Schwindel (6 %) und Kopfschmerzen (6 %).

Viele der in der Tabelle unten aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein dieser Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden.

Die schwerwiegendste unerwünschte Reaktion, die mit der Behandlung mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin im Zusammenhang steht und bei einzelnen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4 und die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in diesem Abschnitt).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung mit den Wirkstoffkomponenten von Triumeq sind in Tabelle 2 nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, die mit der Kombination aus Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin assoziiert sind und in einer Analyse von gepoolten Daten aus Phase-IIb- bis Phase-IIIb-Studien oder Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt wurden sowie Nebenwirkungen auf die Behandlung mit Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Gelegentlich:	Neutropenie[1], Anämie[1], Thrombozytopenie[1]
Sehr selten:	Aplastische Anämie[1]
Erkrankungen des Immunsystems:	
Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich:	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Häufig:	Anorexie[1]
Gelegentlich:	Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie
Sehr selten:	Laktatazidose[1]
Psychiatrische Erkrankungen:	
Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
Häufig:	Anormale Träume, Depression, Angstzustände[1], Albträume, Schlafstörungen

Gelegentlich:	Suizidgedanken oder Suizidversuch (insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte), Panikattacke
Selten:	Vollendeter Suizid (insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems:	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Schläfrigkeit, Lethargie[1]
Sehr selten:	Periphere Neuropathie[1], Parästhesie[1]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	
Häufig:	Husten[1], nasale Symptome[1]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall
Häufig:	Erbrechen, Blähungen, abdominale Schmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Bauchblähung, abdominale Beschwerden, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie
Selten:	Pankreatitis[1]
Leber- und Gallenerkrankungen:	
Häufig:	Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
Gelegentlich:	Hepatitis
Selten:	Akutes Leberversagen[1], erhöhtes Bilirubin[2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:	
Häufig:	Hautausschlag, Pruritus, Haarausfall[1]
Sehr selten:	Erythema multiforme[1], Stevens-Johnson-Syndrom[1], toxisch epidermale Nekrolyse[1]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	
Häufig:	Arthralgie[1], Muskelbeschwerden[1] (einschließlich Myalgie[1])
Selten:	Rhabdomyolyse[1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Sehr häufig:	Abgeschlagenheit (*Fatigue*)
Häufig:	Asthenie, Fieber[1], allgemeines Unwohlsein[1]
Untersuchungen:	
Häufig:	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK), erhöhtes Gewicht
Selten:	Anstieg der Amylase[1]
[1]Diese Nebenwirkung wurde in klinischen Studien oder durch Erfahrungen nach der Markteinführung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin bei der Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln oder durch Erfahrungen mit Triumeq nach der Markteinführung identifiziert. [2]In Kombination mit erhöhten Transaminasen.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen
Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert, die häufiger unter Abacavir beobachtet wurde. Die Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei jedem dieser Arzneimittel (wie unten beschrieben) beobachtet wurden, weisen einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag auf, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Die Zeit bis zum Auftreten betrug üblicherweise 10-14 Tage sowohl für Abacavir- als auch für Dolutegravir-assoziierte Reaktionen, obgleich Reaktionen auf Abacavir zu jeder Zeit während der Therapie auftreten können. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion klinisch nicht ausgeschlossen werden kann, muss die Behandlung mit Triumeq sofort abgebrochen werden, und eine Therapie mit Triumeq oder anderen Abacavir- oder Dolutegravir-haltigen Arzneimitteln darf nie wieder aufgenommen werden. Bitte beachten Sie die weiteren Details in Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlung der Patienten im Falle einer vermuteten HSR auf Triumeq.

Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir
Zu den Symptomen zählen Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen.

Überempfindlichkeit gegen Abacavir
Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Anzeichen und Symptome, die bei mindestens 10 % der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.

Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Fieber oder Hautausschlag auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.

Haut	**Hautausschlag** (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)
Gastrointestinaltrakt	**Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen**, Geschwüre im Mund
Atemwege	**Dyspnoe, Husten**, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz
Sonstiges	**Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein**, Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie
Neurologisches System/Psyche	**Kopfschmerzen**, Parästhesie
Blutbild	Lymphopenie
Leber/Pankreas	**Erhöhte Leberfunktionswerte**, Hepatitis, Leberversagen
Muskel- und Skelettsystem	**Myalgie**, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte
Urogenitaltrakt	Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden und führten in seltenen Fällen zum Tod.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen).

Metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose
Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Änderungen der Laborwerte

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 96 Wochen stabil blieben. In der Studie SINGLE wurde nach 96 Behandlungswochen eine mittlere Änderung von 12,6 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.

Bei der Dolutegravir-Therapie wurde auch über asymptomatische Anstiege der Kreatin-Phosphokinase-Werte, hauptsächlich in Verbindung mit sportlicher Betätigung, berichtet.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

In die Phase-III-Studien mit Dolutegravir konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem 5-Fachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Subgruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Effekten von Triumeq in der pädiatrischen Patientengruppe vor. Die Einzelwirkstoffe wurden bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen untersucht.

Basierend auf den verfügbaren Daten mit Dolutegravir, das in Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen angewendet wurde, wurden

keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken festgestellt, die über die bei Erwachsenen beobachteten Risiken hinausgehen.

Die Einzelpräparate von Abacavir und Lamivudin wurden separat untersucht und als duales Nukleosid-Hintergrundregime in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten HIV-infizierten pädiatrischen Patienten angewendet (die Daten zur Anwendung von Abacavir und Lamivudin bei Kleinkindern im Alter von unter drei Monaten sind begrenzt). Es traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach akuter Überdosierung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin waren keine spezifischen Symptome oder Anzeichen erkennbar, welche über die aufgeführten Nebenwirkungen hinausgehen.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden. Für eine Überdosierung von Triumeq ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann. Da Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR13

Wirkmechanismus

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Abacavir und Lamivudin sind hochwirksame, selektive Inhibitoren von HIV-1 und HIV-2. Sowohl Abacavir als auch Lamivudin werden sequenziell durch intrazelluläre Kinasen zu den jeweiligen 5'-Triphosphaten (TP) verstoffwechselt. Diese aktiven Metabolite haben eine längere intrazelluläre Halbwertszeit, wodurch eine einmal tägliche Dosierung ermöglicht wird (siehe Abschnitt 5.2). Lamivudin-TP (ein Cytidin-Analogon) und Carbovir-TP (das aktive Triphosphat von Abacavir, ein Guanosin-Analogon) stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der Reversen Transkriptase (RT) des HI-Virus dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA-Kette bedingt. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Abacavir- und Lamivudin-Triphosphat zeigen eine signifikant geringere Affinität zu der DNA-Polymerase der Wirtszellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in vitro
Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin zeigten eine Inhibierung der Replikation von Laborstämmen und klinischen HIV-Isolaten in einigen Zelltypen, einschließlich transformierter T-Zell-Linien, aus Monozyten/Makrophagen stammende Linien und Primärkulturen aktivierter mononukleärer Zellen des peripheren Blutes (PMBCs) sowie Monozyten/Makrophagen. Die für eine 50%ige Hemmung (IC_{50} – halbmaximale inhibitorische Konzentration) der Virusreplikation notwendige Wirkstoffkonzentration variierte je nach Virus- und Wirtszellentyp.

Der IC_{50}-Wert für Dolutegravir lag für verschiedene Laborstämme in PBMCs bei 0,5 nM und reichte in MT-4-Zellen von 0,7 bis 2 nM. Ähnliche IC_{50}-Werte wurden bei klinischen Isolaten ermittelt, ohne größere Unterschiede zwischen den Subtypen; bei einer Serie von 24 HIV-1-Isolaten (*Clade* A, B, C, D, E, F und G sowie Gruppe O) betrug der mittlere IC_{50}-Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC_{50} für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Die mittleren IC_{50}-Werte von Abacavir gegen die Laborstämme HIV-1IIIB- und HIV-1HXB2 betrugen 1,4 bis 5,8 µM. Die medianen oder mittleren IC_{50}-Werte von Lamivudin gegen HIV-1-Laborstämme betrugen 0,007 bis 2,3 µM. Die mittlere IC_{50} gegen HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämme lag im Bereich von 1,57 bis 7,5 µM für Abacavir und von 0,16 bis 0,51 µM für Lamivudin.

Die IC_{50}-Werte von Abacavir bei HIV-1-Gruppe-M-Subtypen (A-G) betrugen 0,002 bis 1,179 µM, bei Gruppe-O-Subtypen 0,022 bis 1,21 µM und bei HIV-2-Isolaten 0,024 bis 0,49 µM. Bei mononukleären Zellen des peripheren Blutes betrugen die IC_{50}-Werte für Lamivudin bei HIV-1-Subtypen (A-G) 0,001 bis 0,170 µM, bei Gruppe-O-Subtypen 0,030 bis 0,160 µM und bei HIV-2-Isolaten 0,002 bis 0,120 µM.

HIV-1-Isolate (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; und Subtyp C oder CRF_AC, n = 13) aus 37 unbehandelten afrikanischen oder asiatischen Patienten waren gegenüber Abacavir (IC_{50}-Änderungen < 2,5-fach) und Lamivudin (IC_{50}-Änderungen < 3,0-fach) empfindlich, mit Ausnahme von zwei CRF02_AG-Isolaten mit Änderung um das 2,9- bzw. 3,4-Fache (*Fold Change* 2,9 bzw. 3,4) gegenüber Abacavir. Isolate der O-Gruppe von antiviral nicht vorbehandelten Patienten, die auf Empfindlichkeit gegen Lamivudin getestet wurden, waren hochempfindlich.

Für die Kombination aus Abacavir und Lamivudin konnte in Zellkulturen eine antiretrovirale Aktivität gegen Nicht-Subtyp-B-Isolate und HIV-2-Isolate, äquivalent zu jener antiviralen Aktivität gegen Isolate vom Subtyp B, gezeigt werden.

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen
Für Dolutegravir und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Stavudin, Abacavir, Efavirenz, Nevirapin, Lopinavir, Amprenavir, Enfuvirtid, Maraviroc, Adefovir und Raltegravir) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet. Außerdem hatte Ribavirin keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit von Dolutegravir.

Die antivirale Aktivität von Abacavir in Zellkulturen wurde nicht antagonisiert, wenn es mit den Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir, Zalcitabin oder Zidovudin, dem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin oder dem Protease-Inhibitor (PI) Amprenavir kombiniert wurde.

Mit Lamivudin und anderen antiretroviralen Wirkstoffen (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin, Nevirapin, Zalcitabin und Zidovudin) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet.

Wirkung von humanem Serum
Für Dolutegravir lag in 100 % humanem Serum im Mittel eine proteinbedingte 75-fache Änderung der IC_{90} vor, was in einer proteinkorrigierten IC_{90} von 0,064 µg/ml resultierte. *In-vitro*-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigten, dass Abacavir in therapeutischen Konzentrationen nur geringfügig bis mäßig

(~ 49 %) an humane Plasmaproteine bindet. Lamivudin weist über den therapeutischen Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (weniger als 36 %).

Resistenz

Resistenz in vitro (Dolutegravir):
Die Untersuchung der Resistenzentwicklung *in vitro* erfolgte mittels serieller Passage. Bei der Passage des Laborstammes HIVIII über 112 Tage traten die selektierten Mutationen langsam auf, mit Substitutionen an den Positionen S153Y und F. Diese Mutationen wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, nicht selektiert. Mit dem Stamm NL432 wurden die Integrase-Mutationen E92Q (Fold Change 3) und G193E (Fold Change 3) selektiert. Diese Mutationen wurden bei Patienten mit bereits vorhandener Raltegravir-Resistenz, die dann mit Dolutegravir behandelt wurden, selektiert (gelistet als Sekundärmutationen für Dolutegravir).

In weiteren Selektions-Experimenten mit klinischen Isolaten des Subtyps B trat Mutation R263K bei allen fünf Isolaten (nach 20 Wochen und darüber hinaus) auf. Bei Isolaten der Subtypen C (n = 2) und A/G (n = 2) wurde bei einem Isolat die Integrase-Substitution R263K und bei zwei Isolaten G118R selektiert. Im klinischen Programm für ART-vorbehandelte, Integrase-Inhibitor-naive Patienten wurde R263K bei zwei einzelnen Patienten mit Subtyp B und Subtyp C berichtet, was aber *in vitro* keine Auswirkung auf die Empfindlichkeit gegen Dolutegravir hatte. G118R verringert in zielgerichteten Mutanten die Empfindlichkeit gegen Dolutegravir (Fold Change 10), wurde aber bei Patienten, die im Phase-III-Programm Dolutegravir erhielten, nicht detektiert.

Primärmutationen gegen Raltegravir/Elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) hatten als Einzelmutation keinen Effekt auf die *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir. Wenn als Integrase-Inhibitor-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen Raltegravir/Elvitegravir) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten zu diesen Primärmutationen hinzukamen (außer an Q148), blieb die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir auf dem Level oder nahe dem Level des Wildtyps. Bei Viren mit Q148-Mutation wurde mit steigender Anzahl an Sekundärmutationen ein steigender Dolutegravir Fold Change beobachtet. Die Auswirkung der Q148-Mutationen (H/R/K) wurde auch in Passage-Experimenten *in vitro* mit zielgerichteten Mutanten bestätigt. In serieller Passage mit Mutanten des Stammes NL432 mit zielgerichteten Mutationen an N155H oder E92Q wurde keine weitere Selektion von Resistenzen beobachtet (Fold Change unverändert um 1). Wurde jedoch die serielle Passage mit Mutanten mit Q148H-Mutation (Fold Change 1) begonnen, akkumulierten verschiedene Raltegravir-assoziierte Sekundärmutationen und infolgedessen trat ein Anstieg des Fold Change auf Werte > 10 auf.
Ein klinisch relevanter phänotypischer Schwellenwert (Fold Change vs. Wildtyp-Virus) wurde nicht bestimmt; genotypische Resistenz war ein besserer Prädiktor für das Ansprechen.

705 Raltegravir-resistente Isolate von Raltegravir-vorbehandelten Patienten wurden auf Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir untersucht. Dolutegravir zeigte eine Abnahme der Empfindlichkeit um weniger als das 10-Fache gegen 94 % der 705 klinischen Isolate.

Resistenz in vivo (Dolutegravir):
Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in Phase IIb und Phase III Dolutegravir + 2 NRTIs erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen die Klasse der NRTIs (n = 876, Nachbeobachtung von 48 bis 96 Wochen).

Bei Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, die aber Integrase-Inhibitor-naiv waren (SAILING-Studie), wurden Integrase-Inhibitor-Substitutionen bei HI-Viren von 4 der 354 Patienten, die mit Dolutegravir und einem vom Prüfarzt gewählten Hintergrundregime behandelt wurden, beobachtet (Nachbeobachtung von 48 Wochen). Zwei von diesen 4 Patienten wiesen Viren mit einer spezifischen R263K-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen Fold Change von 1,93. Ein Patient wies Viren mit einer polymorphen V151V/I-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen Fold Change von 0,92, und ein Patient hatte HIV mit vorbestehenden Integrase-Mutationen, wobei davon ausgegangen wird, dass er Integrase-Inhibitor-vorbehandelt war oder mit einem Integrase-Inhibitor-resistenten Virus infiziert worden war. Die R263K-Mutation wurde auch *in vitro* selektiert (siehe oben).

Resistenz in vitro und in vivo (Abacavir und Lamivudin):
Gegen Abacavir resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* und *in vivo* selektiert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der RT-codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert. Während der *In-vitro*-Selektion für Abacavir trat zuerst die M184V-Mutation auf und führte zu einer zweifachen Erhöhung der IC_{50}, unterhalb des klinischen Schwellenwertes für die Abacavir-Empfindlichkeit (Erhöhung > 4,5-fach). Kontinuierliche Passagen mit ansteigenden Wirkstoffkonzentrationen führten zur Selektion der Zweifach-RT-Mutanten 65R/184V und 74V/184V und der Dreifach-RT-Mutante 74V/115Y/184V. Zwei Mutationen resultieren in einer 7- bis 8-fachen Abnahme der Empfindlichkeit gegen Abacavir, und Kombinationen aus drei Mutationen waren erforderlich, um eine mehr als 8-fache Abnahme in der Empfindlichkeit zu erzielen.

Die Resistenzentwicklung von HIV-1 gegen Lamivudin beinhaltet die Aminosäureveränderung M184I oder M184V nahe dem aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase. Diese Variante tritt sowohl *in vitro* als auch in HIV-1-infizierten Patienten unter einer Lamivudin-haltigen antiretroviralen Therapie auf. M184V-Mutanten zeigen eine äußerst reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Lamivudin und zeigen eine verminderte virale Replikationskapazität *in vitro*. M184V ist mit einem etwa 2-fachen Anstieg der Resistenz gegen Abacavir assoziiert, führt aber nicht zu einer klinischen Resistenz gegen Abacavir.

Gegen Abacavir resistente Isolate können auch eine geringere Empfindlichkeit gegen Lamivudin aufweisen. Viren mit den Substitutionen K56R mit und ohne der M184V/I-Substitution und Viren mit L74V plus der M184V/I-Substitution zeigten eine verringerte Empfindlichkeit gegen die Kombination Abacavir/Lamivudin.

Kreuzresistenz zwischen Dolutegravir oder Abacavir oder Lamivudin und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen, z. B. Protease-Inhibitoren (PIs) oder Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), ist unwahrscheinlich.

Effekte auf das Elektrokardiogramm

Bei Überschreitung der klinischen Dosis von Dolutegravir um etwa das 3-Fache traten keine relevanten Effekte auf das QTc-Intervall auf. Es wurden weder mit Abacavir noch mit Lamivudin ähnliche Studien durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Nachweis der Wirksamkeit von Triumeq bei HIV-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten basiert auf Analysen von Daten aus mehreren Studien. Diese Analysen umfassten zwei randomisierte, internationale, doppelblinde, verumkontrollierte Studien, SINGLE (ING114467) und SPRING-2 (ING113086), die internationale, unverblindete, verumkontrollierte Studie FLAMINGO (ING114915) und die randomisierte, unverblindete, verumkontrollierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie ARIA (ING117172).

Die Nichtunterlegenheitsstudie STRIIVING (201147) war eine randomisierte, unverblindete, verumkontrollierte, multizentrische Switch-Studie bei virologisch supprimierten Patienten ohne dokumentierte Resistenz gegen eine der Wirkstoffklassen.

In SINGLE wurden 833 Patienten mit Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich plus einer Abacavir-Lamivudin-Fixkombination (DTG + ABC/3TC) oder mit einer Fixkombination aus Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabin (EFV/TDF/FTC) behandelt. Zu Studienbeginn lag das Alter der Patienten im Median bei 35 Jahren, 16 % waren weiblich, 32 % waren nicht-kaukasischer Abstammung, 7 % wiesen eine Hepatitis-C-Koinfektion auf und 4 % gehörten der CDC-Klasse C an. Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf diese Merkmale vergleichbar. Die Ergebnisse nach 48 Wochen (einschließlich der Ergebnisse nach den wichtigsten Kovariablen zu Studienbeginn) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in SINGLE nach 48 Wochen (Snapshot-Algorithmus)

	48 Wochen	
	DTG 50 mg + ABC/3TC einmal täglich	**EFV/TDF/FTC einmal täglich**

	N = 414	N = 419
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	88 %	81 %
Behandlungsunterschied*	7,4 % (95 % KI: 2,5 %; 12,3 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen†	5 %	6 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	7 %	13 %
Gründe		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder durch Tod‡	2 %	10 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen§	5 %	3 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	0	< 1 %
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, nach Kovariablen zu Studienbeginn		
Ausgangswert der Viruslast im Plasma (Kopien/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100.000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100.000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
Ausgangswert der $CD4^+$-Zellzahl (Zellen/mm^3)		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 bis < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
Geschlecht		
Männlich	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Weiblich	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasische Abstammung	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikanische/ Afrikanische Abstammung/ Andere	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Alter (Jahre)		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)

* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn.
† Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrachen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48 ≥ 50 Kopien aufwiesen.
‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrachen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten.
§ Umfasst Gründe wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, keine weitere Beobachtung ("*loss to follow up*"), Umzug, Protokollabweichung.
Abkürzungen: ABC/3TC = Abacavir 600 mg, Lamivudin 300 mg in Form der Kivexa/Epzicom-Fixkombination (*Fixdose combination*, *FDC*)
EFV/TDF/FTC = Efavirenz 600 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg, Emtricitabine 200 mg in Form der Atripla-Fixkombination.

In der primären 48-Wochen-Analyse war der Behandlungsarm mit Dolutegravir + ABC/3TC gegenüber dem EFV/TDF/FTC-Arm bezüglich des Anteils der Patienten mit Virussuppression überlegen (p = 0,003). Der gleiche Behandlungsunterschied wurde nach Stratifizierung der Patienten nach HIV-RNA-Ausgangswert beobachtet (kleiner oder größer 100 000 Kopien/ml). Die Zeit bis zur Virussuppression war im Median mit ABC/3TC + DTG kürzer (28 gegenüber 84 Tagen, p < 0,0001). Der adjustierte mittlere Anstieg der $CD4^+$-T-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betrug 267 Zellen/mm^3 bzw. 208 Zellen/mm^3 (p < 0,001). Sowohl die Analysen bezüglich der Zeit bis zur Virussuppression als auch bezüglich der Änderung gegenüber dem Ausgangswert waren vordefiniert und adjustiert für Multiplizität. Nach 96 Wochen betrug das Ansprechen 80 % bzw. 72 %. Der Unterschied zum Endpunkt blieb statistisch signifikant (p = 0,006). Das statistisch höhere Ansprechen auf DTG + ABC/3TC ist, unabhängig von dem Viruslast-Stratum, vor allem auf eine höhere Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im EFV/TDF/FTC-Arm zurückzuführen. Der Gesamt-Behandlungsunterschied zur Woche 96 wurde sowohl bei Patienten mit hohem als auch mit niedrigem Ausgangswert der Viruslast beobachtet. Zu Woche 144 der unverblindeten Phase von SINGLE blieb die Virussuppression erhalten, der DTG+ABC/3TC-Arm (71 %) war dem EFV/TDF/FTC-Arm (63 %) überlegen, der Behandlungsunterschied betrug 8,3 % (2,0; 14,6).

In SPRING-2 wurden 822 Patienten entweder mit Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich oder Raltegravir 400 mg zweimal täglich (verblindet) behandelt; jeweils unverblindet zusammen mit der Fixkombination ABC/3TC (etwa 40 %) oder TDF/FTC (etwa 60 %). Die Demographie zu Studienbeginn und die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Dolutegravir war Raltegravir nicht unterlegen, auch innerhalb der Patienten-Subgruppe mit Abacavir/Lamivudin als Hintergrundregime.

Tabelle 4: Demographie und virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in SPRING-2 (Snapshot-Algorithmus)

	DTG 50 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 411	**RAL 400 mg zweimal täglich + 2 NRTI N = 411**
Demographie		
Alter im Median (Jahre)	37	35
Weiblich	15 %	14 %
Nicht-kaukasische Abstammung	16 %	14 %
Hepatitis B und/oder C	13 %	11 %
CDC-Klasse C	2 %	2 %
ABC/3TC Hintergrundtherapie	41 %	40 %
Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48		
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml	88 %	85 %
Behandlungsunterschied*	2,5 % (95 % KI: -2,2 %; 7,1 %)	

Virologisches Nicht-Ansprechen†	5 %	8 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	7 %	7 %
Gründe		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod‡	2 %	1 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen§	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	86 %	87 %
Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 96		
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml	81 %	76 %
Behandlungsunterschied*	4,5 % (95 % KI: -1,1 %; 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	74 %	76 %

* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn.
† Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrachen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48 ≥ 50 Kopien aufwiesen.
‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrachen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten.
§ Umfasst Gründe wie z. B. Protokollabweichung, keine weitere Beobachtung ("*loss to follow up*") und Rücknahme der Einverständniserklärung.
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, RAL = Raltegravir.

In FLAMINGO wurden 485 Patienten mit Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich oder Darunavir/Ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg einmal täglich behandelt, beide mit ABC/3TC (etwa 33 %) oder TDF/FTC (etwa 67 %). Alle Arzneimittel wurden unverblindet gegeben. Die wichtigste Demographie und die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Demographie und virologische Ergebnisse zu Woche 48 der randomisierten Behandlung in FLAMINGO (Snapshot-Algorithmus)

	DTG 50 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 242	**DRV + RTV 800 mg + 100 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 242**
Demographie		
Alter im Median (Jahre)	34	34
Weiblich	13 %	17 %
Nicht-kaukasische Abstammung	28 %	27 %
Hepatitis B und/oder C	11 %	8 %
CDC-Klasse C	4 %	2 %
ABC/3TC Hintergrundtherapie	33 %	33 %
Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48		
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	90 %	83 %
Behandlungsunterschied*	7,1 % (95 % KI: 0,9 %; 13,2 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen†	6 %	7 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	4 %	10 %
Gründe		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod‡	1 %	4 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen§	2 %	5 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	< 1 %	2 %

HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	90 %	85 %
Mediane Zeit bis zur Virussuppression**	28 Tage	85 Tage

* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn, p = 0,025.
† Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrachen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48 ≥ 50 Kopien aufwiesen
‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrachen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten.
§ Umfasst Gründe wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, keine weitere Beobachtung ("*loss to follow up*") und Protokollabweichung.
** p < 0,001.
Abkürzungen: DRV + RTV = Darunavir + Ritonavir, DTG = Dolutegravir.

Zu Woche 96 war der Dolutegravir-Arm (80 %) gegenüber dem DRV/r-Arm (68 %) hinsichtlich der Virussuppression überlegen (adjustierter Behandlungsunterschied [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % KI: [4,7; 20,2]). Die Ansprechraten zu Woche 96 lagen bei 82 % für DTG+ABC/3TC und 75 % für DRV/r+ABC/3TC.

In der Nichtunterlegenheitsstudie ARIA (ING117172), einer randomisierten, unverblindeten, verumkontrollierten, multizentrischen Parallelgruppen-Studie wurden 499 HIV-1 infizierte, antiretroviral nicht vorbehandelte, erwachsene Frauen 1:1 randomisiert: die Zuordnung erfolgte entweder zu DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (einmal täglich) oder zu Atazanivir 300 mg plus Ritonavir 100 mg plus Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin 245 mg/200 mg (ATV + RTV + TDF/FTC FDC) einmal täglich.

Tabelle 6: Demographie und virologische Ergebnisse zu Woche 48 der randomisierten Behandlung in ARIA (Snapshot-Algorithmus)

	DTG/ABC/3TC FDC N = 248	**ATV + RTV + TDF/FTC FDC N = 247**
Demographie		
Alter im Median (Jahre)	37	37
Weiblich	100 %	100 %
Nicht-kaukasische Abstammung	54 %	57 %
Hepatitis B und/oder C	6 %	9 %
CDC-Klasse C	4 %	4 %
Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48		
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	82 %	71 %
Behandlungsunterschied	10,5 (3,1 % bis 17,8 %) [p = 0,005]	
Virologisches Nicht-Ansprechen	6 %	14 %
Gründe		
Daten im Untersuchungsfenster nicht unter dem Grenzwert von 50 Kopien/ml	2 %	6 %
Abbruch aufgrund von fehlender Wirksamkeit	2 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen obwohl Daten nicht unterhalb des Grenzwertes	3 %	7 %
Keine virologischen Daten	12 %	15 %
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod	4 %	7 %
Abbruch aus anderen Gründen	6 %	6 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	2 %	2 %

HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 DTG/ABC/3TC FDC: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin-Fixkombination ATV+RTV+TDF/FTC FDC: Atazanavir plus Ritonavir plus Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin-Fixkombination

Die STRIIVING-Studie (201147) ist eine 48-wöchige, randomisierte, unverblindete, verumkontrollierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie bei Patienten ohne vorausgegangenem Therapieversagen und ohne dokumentierte Resistenzen gegen eine der Wirkstoffklassen. Virologisch supprimierte (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) Patienten wurden 1:1 zur Fortführung ihrer aktuellen antiretroviralen Therapie (2 NRTIs plus entweder einem PI, NNRTI oder INI) oder zu einmal täglich ABC/DTG/3TC FDC Filmtabletten (*Early Switch*) zugeordnet. Hepatitis-B-Koinfektion war eines der Hauptausschlusskriterien.
Die Patienten waren hauptsächlich kaukasischer (66 %) oder afrikanischer/afroamerikanischer Abstammung (28 %) und männlichen Geschlechts (87 %). Die vorausgegangenen Hauptübertragungswege waren homosexueller (73 %) oder heterosexueller (29 %) Kontakt. Der Anteil mit positiver Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serologie war 7 %. Die mediane Dauer bis zum erstmaligen Beginn der antiretroviralen Therapie betrug ungefähr 4,5 Jahre.

Tabelle 7: Ergebnisse der randomisierten Behandlung in STRIIVING (Snapshot-Algorithmus)

Studienergebnisse (Plasma HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 24 und zu Woche 48 – Snapshot-Analyse (ITT-E-Population)				
	ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)	**Aktuelle ART N = 278 n (%)**	***Early Switch* ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)**	***Late Switch* ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%)**
Zeitpunkt Ergebnisse	**Tag 1 bis Woche 24**	**Tag 1 bis Woche 24**	**Tag 1 bis Woche 48**	**Woche 24 bis Woche 48**
Virologisches Ansprechen	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologisches Nicht-Ansprechen	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Gründe				
Daten im Untersuchungsfenster nicht unter dem Grenzwert	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Keine virologischen Daten	14 %	10 %	17 %	7 %
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod	4 %	0 %	4 %	2 %
Abbruch aus anderen Gründen	9 %	10 %	12 %	3 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin-Fixkombination; ART = antiretrovirale Therapie; HIV-1 = Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; ITT-E = Intent-to-Treat exposed.				

Die virologische Suppression (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) in der ABC/DTG/3TC FDC-Gruppe (85 %) war den aktuellen ART-Gruppen (88 %) zu Woche 24 statistisch nicht-unterlegen. Die adjustierte anteilsmäßige Differenz und das 95%ige Konfidenzintervall (KI) [ABC/DTG/3TC versus aktuelle ART] betrug 3,4 %; 95 % KI: [-9,1; 2,4]. Nach 24 Wochen wechselten alle übrigen Patienten zu ABC/DTG/3TC FDC (*Late Switch*). Die Anteile virologisch supprimierter Studienteilnehmer in beiden Gruppen (*Early Switch* und *Late Switch*) war auch zu Woche 48 ähnlich.

Neu auftretende Resistenzen bei Patienten mit Therapieversagen in SINGLE, SPRING-2 und FLAMINGO

Bei keinem der Patienten, die in den drei erwähnten Studien mit Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin behandelt wurden, traten Viren mit neuen Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder die Klasse der NRTIs auf.
Bei den Vergleichstherapien wurden typische Resistenzen unter TDF/FTC/EFV (SINGLE, sechs NNRTI-assoziierte Resistenzen und eine NRTI-Hauptresistenz) und unter 2 NRTIs + Raltegravir (SPRING-2; vier NRTI-Hauptresistenzen und eine Raltegravir-Resistenz) ermittelt, während bei Patienten, die mit 2 NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO) behandelt wurden, keine neu aufgetretene Resistenz detektiert wurde.

Kinder und Jugendliche

In einer laufenden 48-wöchigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-I/II-Studie (IMPAACT P1093/ING112578) wurden die pharmakokinetischen Parameter, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombinationsregimen bei HIV-1-infizierten Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren untersucht. Die Mehrheit der Patienten war vorbehandelt.

Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurde in einer laufenden, unverblindeten, multizentrischen Dosisfindungsstudie (IMPAACT P1093) bei Therapie-naiven oder vorbehandelten, INSTI-naiven HIV-1-infizierten Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen bis 18 Jahren untersucht. Die Patienten wurden in Alterskohorten unterteilt: Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren wurden in Kohorte I und Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren in Kohorte IIA eingeschlossen. In beiden Kohorten erreichten 67 % (16/24) der Patienten, die die empfohlene Dosis (bestimmt durch Gewicht und Alter) erhielten, in der Woche 48 eine HIV-1-RNA von weniger als 50 Kopien pro ml (Snapshot-Algorithmus).

Abacavir und Lamivudin, einmal täglich in Kombination mit einem dritten antiretroviralen Arzneimittel, wurden in einer randomisierten, multizentrischen Studie (ARROW) bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten untersucht. Die Patienten, die einer einmal täglichen Gabe zugeordnet wurden (n = 331) und mindestens 25 kg wogen, erhielten Abacavir 600 mg und Lamivudin 300 mg, entweder als Einzelpräparate oder als Fixkombination. In der Woche 96 wiesen 69 % der Patienten, die Abacavir und Lamivudin einmal täglich in Kombination mit einem dritten antiretroviralen Arzneimittel erhielten, eine HIV-1-RNA von weniger als 80 Kopien/ml auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurde gezeigt, dass die Triumeq-Filmtablette bioäquivalent zur separaten Gabe von einem Dolutegravir-Einzelpräparat (Filmtablette) und einer Fixkombination aus Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC *FDC*) ist. Dies wurde in einer *2-way-crossover*-Studie mit einer Einzeldosis von Triumeq (im Nüchternzustand) gegenüber einer 50 mg Dolutegravir-Tablette plus einer Tablette mit 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin (im Nüchternzustand) bei gesunden Probanden (n = 66) gezeigt.

Die relative Bioverfügbarkeit von Abacavir und Lamivudin, die in Form von dispergierbaren Tabletten angewendet wurden, ist mit der von Filmtabletten vergleichbar. Die relative Bioverfügbarkeit von Dolutegravir in Form von dispergierbaren Tabletten ist verglichen mit den Filmtabletten ungefähr um das 1,7-Fache höher. Daher sind die dispergierbaren Tabletten von Triumeq nicht im Verhältnis 1:1 mit Triumeq Filmtabletten austauschbar (siehe Abschnitt 4.2).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dolutegravir, Lamivudin und Abacavir sind unten beschrieben.

Resorption

Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin werden nach oraler Einnahme schnell resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dolutegravir wurde nicht untersucht. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Abacavir und Lamivudin bei Erwachsenen beträgt etwa 83 % bzw. 80 bis 85 %. Die mittlere

Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration (t_{max}) beträgt etwa 2 bis 3 Stunden (nach Einnahme der Tablette) für Dolutegravir, 1,5 Stunden für Abacavir bzw. 1,0 Stunde für Lamivudin.

Dolutegravir zeigt bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten eine ähnliche Exposition. Bei HIV-1-infizierten, erwachsenen Patienten wurden nach einer Einnahme von einmal täglich 50 mg Dolutegravir Filmtabletten folgende pharmakokinetische Parameter im Steady State (geometrisches Mittel [%CV]) basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ermittelt: $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg·h/ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml und C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Nach einer Einzeldosis von 600 mg Abacavir betrug die mittlere C_{max} (Variationskoeffizient) 4,26 µg/ml (28 %) und die mittlere AUC_{∞} (Variationskoeffizient) 11,95 µg·h/ml (21 %). Nach oraler Mehrfachgabe von einmal täglich 300 mg Lamivudin über sieben Tage betrugen der mittlere C_{max}-Wert (Variationskoeffizient) 2,04 µg/ml (26 %) im Steady-State und der mittlere AUC_{24h}-Wert (Variationskoeffizient) 8,87 µg·h/ml (21 %).

Die Wirkung einer fettreichen Mahlzeit auf die Triumeq-Filmtablette wurde in einer Patienten-Subgruppe (n=12) im Rahmen einer *2-way-crossover*-Bioäquivalenzstudie mit Einzeldosis untersucht. Nach der Einnahme von Triumeq Filmtabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit waren die Werte der C_{max} und der AUC für Dolutegravir im Plasma um 37 % bzw. 48 % höher als nach der Einnahme von Triumeq Filmtabletten im nüchternen Zustand. Für Abacavir war der C_{max}-Wert um 23 % geringer, und der AUC-Wert war unverändert. Die Exposition von Lamivudin war mit und ohne eine Mahlzeit vergleichbar. Diese Ergebnisse zeigen, dass Triumeq Filmtabletten mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden können.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) von Dolutegravir (nach Anwendung einer Suspension zum Einnehmen) wird auf 12,5 l geschätzt. Aus Studien nach intravenöser Anwendung ist bekannt, dass das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 0,8 l/kg für Abacavir bzw. 1,3 l/kg für Lamivudin beträgt.

Basierend auf *In-vitro*-Daten weist Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung auf (> 99 %). Die Bindung von Dolutegravir an Plasmaproteine ist unabhängig von der Dolutegravir-Konzentration. Das Konzentrationsverhältnis Gesamtblut zu Plasma der Arzneistoff-bezogenen Radioaktivität lag im Mittel zwischen 0,441 und 0,535, was darauf hinweist, dass die Bindung der Radioaktivität an zelluläre Blutbestandteile minimal ist. Die ungebundene Fraktion von Dolutegravir im Plasma ist bei niedrigen Serumalbuminkonzentrationen (< 35 g/l), wie bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, erhöht. *In-vitro*-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigten, dass Abacavir in therapeutischen Konzentrationen nur geringfügig bis mäßig (~ 49 %) an humane Plasmaproteine bindet. Lamivudin weist über den therapeutischen Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten *in vitro* und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (weniger als 36 %).

Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin sind in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar.

Bei 13 nicht vorbehandelten Patienten mit einem stabilen Therapieschema aus Dolutegravir plus Abacavir/Lamivudin lag die mittlere Dolutegravir-Konzentration in der CSF bei 18 ng/ml (vergleichbar mit der Plasmakonzentration des ungebundenen Wirkstoffs, und über der IC_{50}). Studien mit Abacavir zeigen, dass das Verhältnis Zerebrospinalflüssigkeit zu Plasma-AUC zwischen 30 und 44 % liegt. Die beobachteten Spitzenkonzentrationen lagen 9-fach höher als die IC_{50} von Abacavir von 0,08 µg/ml bzw. 0,26 µM, wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich eingenommen wurde. 2 bis 4 Stunden nach oraler Anwendung betrug das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin-Konzentration in der CSF zu der im Serum ungefähr 12 %. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Dolutegravir ist im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar. Die AUC in der Zervikal- und Vaginalflüssigkeit, dem Zervikalgewebe und dem Vaginalgewebe entsprach 6-10 % der entsprechenden Plasma-AUC im Steady-State. Im Sperma betrug die AUC 7 % und im Rektalgewebe 17 % der entsprechenden Plasma-AUC im Steady-State.

Biotransformation

Dolutegravir wird hauptsächlich über UGT1A1 und in geringem Maße über CYP3A (9,7 % der gesamten Dosis, die in einer Studie zur Stoffmassenbilanz beim Menschen verabreicht wurde) metabolisiert. Dolutegravir ist die im Plasma überwiegend zirkulierende Verbindung. Die renale Ausscheidung in unveränderter Form ist gering (< 1 % der Dosis). 53 % der gesamten oralen Dosis werden unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies vollständig oder teilweise über nicht absorbierten Wirkstoff oder biliäre Ausscheidung des Glucuronidat-Konjugats, das im Darmlumen weiter zur Ausgangsverbindung abgebaut werden kann, erfolgt. 32 % der gesamten oralen Dosis werden in Form des Ether-Glucuronids von Dolutegravir (18,9 % der Gesamtdosis), des *N*-dealkylierten Metaboliten (3,6 % der Gesamtdosis) und einem Metaboliten, der durch Oxidation am Benzyl-Kohlenstoff gebildet wird (3,0 % der Gesamtdosis), über den Urin ausgeschieden.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei ca. 2 % der angewendeten Dosis in unveränderter Form renal ausgeschieden werden. Die primären Stoffwechselwege beim Menschen führen über die Alkoholdehydrogenase und Glucuronidierung zur Bildung der 5'-Carboxysäure und des 5'-Glucuronids, auf die ungefähr 66 % der verabreichten Dosis entfallen. Diese Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden.

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird vor allem in unveränderter Form renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) gering.

Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung (IC_{50} > 50 µM) der Enzyme Cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter P-gp, BCRP, BSEP, Organische-Anionen-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, Multidrug Resistance-Related Protein 2 (MRP2) oder MRP4. *In vitro* bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Basierend auf diesen Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln hat, die Substrate von wichtigen Enzymen oder Transportern sind (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro war Dolutegravir kein Substrat der humanen Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1.

In vitro inhibierte oder induzierte Abacavir keine CYP-Enzyme (mit Ausnahme von CYP1A1 und CYP3A4 [geringes Potenzial], siehe Abschnitt 4.5) und zeigte keine oder eine schwache Hemmung von OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP und P-gp oder MATE2-K. Es wird deshalb nicht erwartet, dass Abacavir einen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln hat, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

Abacavir wird nicht wesentlich durch CYP-Enzyme metabolisiert. *In vitro* war Abacavir kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 oder MRP4. Deshalb wird nicht erwartet, dass Arzneimittel, die diese Transporter modulieren, einen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Abacavir haben.

In vitro inhibierte oder induzierte Lamivudin keine CYP-Enzyme (wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2D6) und zeigte keine oder eine schwache Hemmung von OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 oder MATE2-K. Es wird deshalb nicht erwartet, dass Lamivudin einen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Arzneimitteln hat, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

Lamivudin wird nicht wesentlich durch CYP-Enzyme metabolisiert.

Elimination

Dolutegravir hat eine terminale Halbwertszeit von ca. 14 Stunden. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die scheinbare orale Clearance (CL/F) bei HIV-infizierten Patienten etwa 1 l/h.

Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Die terminale Halbwertszeit der intrazellulären aktiven Verbindung Carbovirtriphosphat im Steady-State betrug im geometrischen Mittel 20,6 Stunden. Nach mehrfacher oraler Anwendung von 300 mg Abacavir zweimal täglich gibt es keine signifikante Akkumulation von Abacavir. Die Ausscheidung von Abacavir erfolgt über hepatische Metabolisierung mit anschließender Exkretion der Metaboliten vor allem über den Urin. Ca. 83 % einer angewendeten Abacavir-Dosis werden in Form der Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 18 bis 19 Stunden. Bei Patienten, die 300 mg Lamivudin einmal täglich erhielten, betrug die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-Triphosphat 16 bis 19 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ungefähr 0,32 l/h/kg, vorwiegend durch renale Clearance (> 70 %) über das Transportsystem für organische Kationen. Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In einer randomisierten Dosisfindungsstudie (ING111521) zeigten HIV-1-infizierte Patienten, die mit einer Dolutegravir-Monotherapie behandelt wurden, eine schnelle und dosisabhängige antivirale Aktivität, mit einer mittleren Abnahme des HIV-1-RNA-Werts um 2,5 $\log_{10}$ an Tag 11 für die 50 mg-Dosis. Dieses antivirale Ansprechen blieb in der 50 mg-Gruppe für 3 bis 4 Tage nach der letzten Dosis erhalten.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

Die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Carbovir-TP im Steady-State betrug im geometrischen Mittel 20,6 Stunden. Im Vergleich dazu betrug die Plasma-Halbwertszeit von Abacavir im geometrischen Mittel 2,6 Stunden. Die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-TP war auf 16 bis 19 Stunden verlängert. Diese Daten stützen eine einmal tägliche Dosierung von ABC und 3TC.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
Pharmakokinetische Daten wurden für Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin separat erhoben.

Dolutegravir wird in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir wurde bei 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score B) und 8 gesunden, erwachsenen Probanden in einer Fallkontrollstudie angewendet. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir wurde nicht untersucht.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten. Die Ergebnisse zeigten im Mittel einen 1,89-fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58-fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich, eine Empfehlung für eine Dosisreduktion für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung zu geben.

Daten von Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird.

Aufgrund der Daten für Abacavir wird Triumeq bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung
Pharmakokinetische Daten wurden für Dolutegravir, Lamivudin und Abacavir separat erhoben.

Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff spielt für die Elimination von Dolutegravir eine untergeordnete Rolle. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Dolutegravir durchgeführt. Zwischen Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und den Kontrolldaten von gesunden Probanden wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede festgestellt. Dolutegravir wurde nicht bei Dialyse-Patienten untersucht, allerdings werden keine Unterschiede in der Exposition erwartet.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, ca. 2 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Abacavir bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung ist ähnlich der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Studien mit Lamivudin zeigen, dass die Plasmakonzentrationen (AUC) bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht sind.

Aufgrund der Daten für Lamivudin wird Triumeq nicht bei Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min empfohlen.

Ältere Patienten
Eine populationspharmakokinetische Analyse von Dolutegravir anhand von Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen zeigte keinen klinisch relevanten Effekt des Alters auf die Dolutegravir-Exposition.

Für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zu Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin vor.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Dolutegravir Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei HIV-1-infizierten Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren wurde in zwei laufenden Studien (IMPAACT P1093/ING112578 und ODYSSEY/201296) untersucht. Die mittlere $AUC_{0\text{-}24h}$ und C_{24h} von Dolutegravir bei HIV-1-infizierten, pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 14 kg waren vergleichbar mit denen von Erwachsenen nach einer Einnahme von einmal täglich 50 mg oder zweimal täglich 50 mg. Die mittlere C_{max} ist bei pädiatrischen Patienten höher, der Anstieg wird jedoch nicht als klinisch signifikant angesehen, da die Sicherheitsprofile bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ähnlich waren.

Es liegen pharmakokinetische Daten für Abacavir und Lamivudin bei Kindern und Jugendlichen vor, die die Lösung zum Einnehmen und die Tablettenformulierung gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter sind mit denen vergleichbar, die für Erwachsene berichtet wurden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von 14 kg bis weniger als 25 kg liegen die vorhergesagten Konzentrationen ($AUC_{0\text{-}24h}$) für Abacavir und Lamivudin mit Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei den empfohlenen Dosierungen innerhalb des vorhergesagten Konzentrationsbereichs der einzelnen Komponenten, der auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Modellen und Simulationen ermittelt wurde.

Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme
Es gibt keine Anzeichen dafür, dass häufig auftretende Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme die Pharmakokinetik von Dolutegravir in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß verändern. In einer Meta-Analyse mit pharmakogenomischen Daten, die in klinischen Studien bei gesunden Probanden gesammelt wurden, hatten Probanden mit UGT1A1-Genotypen, die zu einem verzögerten Dolutegravir-Metabolismus führen (n = 7), eine um 32 % geringere Dolutegravir-Clearance und eine um 46 % höhere AUC als Probanden mit Genotypen, die mit einem normalen Metabolismus via UGT1A1 assoziiert sind (n = 41).

Geschlecht
Populationspharmakokinetische Analysen, bei denen gepoolte pharmakokinetische Daten aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien an Erwachsenen herangezogen wurden, ließen keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Effekte auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir erkennen. Es liegen keine Hinweise vor, dass basierend auf geschlechtsspezifischen Effekten auf die PK-Parameter eine Dosisanpassung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin erforderlich ist.

Ethnische Zugehörigkeit
Populationspharmakokinetische Analysen, bei denen gepoolte pharmakokinetische Daten aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien an Erwachsenen herangezogen wurden, ließen keine klinisch relevanten Effekte der ethnischen Zugehörigkeit auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir erkennen. Die Pharmakokinetik von Dolutegravir nach Einnahme einer Einzeldosis bei japanischen Patienten schien vergleichbar mit den Parametern, die bei westlichen Patienten (USA) beobachtet wurden. Es liegen keine Hinweise vor, dass basierend auf den Effekten der ethnischen Zugehörigkeit auf die PK-Parameter eine Dosisanpassung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin erforderlich ist.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion
Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass eine Hepatitis-C-Koinfektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir hat. Für Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion sind nur begrenzte Daten verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Ausnahme eines negativen *In-vivo*-Mikronukleus-Tests bei Ratten, der die Effekte der Kombination aus Abacavir und Lamivudin untersuchte, liegen keine Daten zum Einfluss der Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auf Tiere vor.

Mutagenität und Karzinogenität

Dolutegravir hat sich in *In-vitro*-Tests an Bakterien und Säugerzellkulturen sowie *in vivo* im Mikronukleus-Test an Nagetieren als nicht mutagen oder klastogen erwiesen.

Weder Abacavir noch Lamivudin wirken in Bakterientests mutagen. Sie hemmen aber, genau wie andere Nukleosidanaloga, die zelluläre DNA-Replikation in *In-vitro*-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test. Die Ergebnisse eines *In-vivo*-Mikronukleus-Tests bei Ratten mit Abacavir und Lamivudin in Kombination waren negativ.

Lamivudin zeigte in den *In-vivo*-Studien keine genotoxische Aktivität. Abacavir weist sowohl *in vitro* als auch *in vivo* bei sehr hohen getesteten Konzentrationen ein niedriges Potential auf, chromosomale Schäden zu verursachen.

Das karzinogene Potential einer Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin wurde nicht untersucht. In Langzeitstudien an der Maus und der Ratte hat sich Dolutegravir als nicht karzinogen erwiesen. In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential. Studien zur Karzinogenität mit oral verabreichtem Abacavir an Mäusen und Ratten zeigten einen Anstieg der Inzidenz maligner und nicht-maligner Tumore. Maligne

Tumore traten im Drüsengewebe der Vorhaut männlicher Tiere sowie dem Drüsengewebe der Klitoris weiblicher Tiere beider Spezies auf, sowie in der Schilddrüse männlicher Ratten und in der Leber, der Harnblase, den Lymphknoten und der Unterhaut weiblicher Ratten.

Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchstdosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme bildeten die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 7-fachen beim Menschen zu erwartenden systemischen Exposition während einer Behandlung. Obwohl die klinische Bedeutung dieser Befunde unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

Toxizität nach wiederholter Anwendung

Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit hohen täglichen Dosen Dolutegravir wurde im Rahmen von Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung bei Ratten (bis zu 26 Wochen) und bei Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Der primäre Effekt von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit oder Reizung bei Ratten und Affen bei Dosierungen, die, bezogen auf die AUC, zu systemischen Expositionen von ca. dem 38-Fachen bzw. dem 1,5-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg führen. Da die gastrointestinale (GI) Unverträglichkeit vermutlich auf die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m^2 angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 30-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 11-Fachen der mg/m^2-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Tagesdosis von 50 mg entsprach.

In Toxizitätsstudien zeigte sich, dass die Behandlung mit Abacavir zu einem Anstieg des Lebergewichts bei Ratten und Affen führt. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Ausgehend von klinischen Studien gibt es keinen Hinweis, dass Abacavir hepatotoxisch ist. Beim Menschen wurde keine Autoinduktion der Metabolisierung von Abacavir oder Induktion der Metabolisierung von anderen Arzneistoffen, die über die Leber metabolisiert werden, beobachtet.

An den Herzen von Mäusen und Ratten wurde nach 2-jähriger Anwendung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7- bis 21-fachen beim Menschen zu erwartenden Exposition. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität wurde nachgewiesen, dass Dolutegravir, Lamivudin und Abacavir die Plazenta passieren.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Ratten von Tag 6 bis Tag 17 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 50-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) wurde keine maternale Toxizität, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Kaninchen von Tag 6 bis Tag 18 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,74-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) wurde keine Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet. Beim Kaninchen wurde bei 1.000 mg/kg (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,74-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) maternale Toxizität beobachtet (verminderte Futteraufnahme, verminderte/keine Ausscheidung von Fäzes/Harn, verminderte Gewichtszunahme).

In Tierstudien wirkte Lamivudin nicht teratogen, es gab aber Hinweise auf eine Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen bei relativ niedriger systemischer Exposition, vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird. Bei Ratten wurde selbst bei sehr hoher systemischer Exposition kein ähnlicher Effekt beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass Abacavir auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, nicht aber bei Kaninchen, toxisch wirkt. Diese Befunde waren ein verringertes fetales Körpergewicht, fetale Ödeme und eine Zunahme von Veränderungen bzw. Missbildungen des Skeletts, frühen intrauterinen Tod und Totgeburten. Aufgrund dieser embryo-fetalen Toxizität können keine Schlüsse im Hinblick auf das teratogene Potenzial von Abacavir gezogen werden.

Fertilitätsstudien an Ratten zeigten, dass Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin keinen Effekt auf die männliche und weibliche Fertilität des Menschen haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (E 421)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K29/32)
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol
Talkum
Eisen(II,III)-oxid
Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße HDPE-Flaschen (Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und mit einem Heißsiegelverschluss mit Polyethylen-Oberfläche.

Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten und ein Trockenmittel.

Packungen, die 90 Filmtabletten enthalten (3 Packungen mit je 30 Filmtabletten). Jede Packung mit 30 Filmtabletten enthält ein Trockenmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/940/001
EU/1/14/940/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. September 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 5 mg Dolutegravir (als Natrium-Salz), 60 mg Abacavir (als Sulfat) und 30 mg Lamivudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (dispergierbare Tablette).

Gelbe, bikonvexe, kapselförmige, dispergierbare Tabletten von ungefähr 14 x 7 mm, mit der Prägung „SV WTU“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Dosierung

Kinder (mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg)
Die empfohlene Dosis von Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis	Anzahl der Tabletten
14 bis < 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC einmal täglich	5

20 bis < 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC einmal täglich	6

DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin

Kinder (mit einem Gewicht von mindestens 14 kg) bei gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren
Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zusammen mit Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Tipranavir/Ritonavir, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Johanniskraut angepasst werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg bei gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren

Körpergewicht (kg)	**Tagesdosis**	**Anzahl der Tabletten**
14 bis < 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC einmal täglich **UND** Gabe einer zusätzlichen Dosis von 25 mg Dolutegravir Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (etwa 12 Stunden nach Triumeq).* **ODER** Gabe einer zusätzlichen Dosis von 40 mg Dolutegravir Filmtabletten (etwa 12 Stunden nach Triumeq).*	5 **UND** Beachten Sie die Dosierungs-empfehlung für Dolutegravir Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. **ODER** Beachten Sie die Dosierungsempfehlung für Dolutegravir Filmtabletten.
20 bis < 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC einmal täglich **UND** Gabe einer zusätzlichen Dosis von 30 mg Dolutegravir Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (etwa 12 Stunden nach Triumeq).* **ODER** Gabe einer zusätzlichen Dosis von 50 mg Dolutegravir Filmtabletten (etwa 12 Stunden nach Triumeq).*	6 **UND** Beachten Sie die Dosierungs-empfehlung für Dolutegravir Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. **ODER** Beachten Sie die Dosierungs-empfehlung für Dolutegravir Filmtabletten.

*In diesen Fällen sollte der Arzt die jeweilige Fachinformation für Dolutegravir beachten.

Für den Fall, dass ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe erforderlich ist, stehen Einzelpräparate mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte der Arzt die jeweilige Fachinformation dieser Arzneimittel beachten.

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/ Ritonavir (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.5)) indiziert sein, ist eine zusätzliche, separate Dolutegravir-Dosis (Filmtabletten oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) einzunehmen.

Filmtabletten
Triumeq ist in Form von Filmtabletten für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg verfügbar. Die Bioverfügbarkeit der Filmtabletten und der dispergierbaren Tabletten von Dolutegravir ist nicht vergleichbar; sie dürfen daher nicht als direkter Ersatz verwendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Versäumte Dosis
Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Triumeq versäumt, sollte er diese so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Zur Anwendung von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Evidenz dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren Erwachsenen erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Es liegen keine Daten über die Anwendung von Lamivudin bei Kindern mit Nierenfunktionsstörungen vor, die weniger als 25 kg wiegen. Daher wird Triumeq nicht für die Anwendung bei Jugendlichen oder Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Für Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor, daher wird die Anwendung von Triumeq bei diesen Patienten nicht empfohlen, sofern dies nicht als notwendig erachtet wird. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) ist eine engmaschige Überwachung und, sofern möglich, die Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Kindern, die weniger als 14 kg wiegen, ist bisher noch nicht erwiesen.

Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Triumeq kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Triumeq muss in Trinkwasser dispergiert (sehr fein verteilt) werden. Die Tablette(n) sollte(n) vor dem Einnehmen vollständig in 20 ml Trinkwasser dispergiert sein. Die Tabletten dürfen jedoch nicht zerkaut, zerschnitten oder zerdrückt werden. Die Arzneimitteldosis muss innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung eingenommen werden. Wenn mehr als 30 Minuten vergangen sind, sollte die Suspension verworfen werden und eine neue Dosis zubereitet werden (siehe Schritt-für-Schritt-Anleitung für die Einnahme).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind; dies trifft einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt; siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8), die für die beiden Wirkstoffe einige gemeinsame Merkmale aufweisen, wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Es ist nicht möglich klinisch festzustellen, ob eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Triumeq durch Abacavir oder Dolutegravir verursacht wird. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden häufiger mit Abacavir beobachtet. Diese verliefen manchmal lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden. Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Jedoch wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir – mit geringerer Häufigkeit – auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.

Deshalb sollte immer Folgendes befolgt werden:

- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.

- Eine Behandlung mit Triumeq sollte niemals bei Patienten mit positivem HLA-B*5701-Status eingeleitet werden, und auch nicht bei Patienten mit negativem HLA-B*5701-Status, bei denen der Verdacht besteht, dass sie bei einer früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.

- **Triumeq muss sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Triumeq-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, sollte überwacht werden.

- Wurde die Behandlung mit Triumeq wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, **dürfen Triumeq oder andere Arzneimittel, die Abacavir oder Dolutegravir enthalten, nie wieder eingenommen werden**.

- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.

- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Triumeq-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir und Dolutegravir zu vermeiden.

Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei weniger als 1 % der Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, beobachtet und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung sehr gut untersucht. Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf (die Zeit bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), **allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten**.

Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, sind im Detail in Abschnitt 4.8 (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome **dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird**. Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und **können lebensbedrohlich werden**. Nach dem Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Behandlungseffekt auf die Blutlipidwerte und das Gewicht belegt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen wurden bisher nicht belegt. Triumeq wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis, zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Sofern bei diesen Patienten Symptome einer Verschlechterung der Lebererkrankung auftreten, muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Bei gleichzeitiger antiviraler Therapie der Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die betreffende Fachinformation dieser Arzneimittel.

Triumeq enthält Lamivudin, ein Wirkstoff gegen Hepatitis B. Abacavir und Dolutegravir besitzen keine

derartige Wirkung. Eine Lamivudin-Monotherapie gilt im Allgemeinen nicht als eine adäquate Behandlung der Hepatitis B, da das Risiko einer Resistenzentwicklung des Hepatitis-B-Virus sehr hoch ist. Falls Triumeq bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion angewendet wird, ist in der Regel ein zusätzliches antivirales Arzneimittel erforderlich. Entsprechende Hinweise sind den Therapieleitlinien zu entnehmen.

Wenn Triumeq bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Koinfektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle sowohl der Leberfunktionswerte als auch der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalovirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und, falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberlaborwerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen (siehe „Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C“ oben in diesem Abschnitt und siehe auch Abschnitt 4.8).

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotidanaloga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, Hyperlipasämie). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotidanaloga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Auch wenn die verfügbaren Daten aus klinischen Studien und Beobachtungsstudien mit Abacavir inkonsistente Ergebnisse zeigen, deuten mehrere Studien auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt) bei Patienten hin, die mit Abacavir behandelt werden. Deshalb sollten alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) minimiert werden, wenn Triumeq verschrieben wird.
Darüber hinaus sollten bei der Behandlung von Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko alternative Behandlungsmöglichkeiten zu dem Abacavir-haltigen Behandlungsregime in Erwägung gezogen werden.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Triumeq oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Deshalb ist weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte erforderlich, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Arzneimittelresistenz

Die Anwendung von Triumeq wird für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen, da die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um eine Dosierungsempfehlung für Dolutegravir bei Integrase-Inhibitor-resistenten Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern zu geben.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir angepasst werden.

Triumeq sollte nicht gleichzeitig mit Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, eingenommen werden. Es wird empfohlen, dass Triumeq 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme dieser Arzneimittel eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Einnahme mit einer Mahlzeit können Triumeq und Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. Wenn Triumeq im nüchternen Zustand eingenommen wird, wird eine Einnahme von calcium-, eisen- oder magnesiumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder Multivitaminpräparaten 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten (siehe Abschnitt 4.5). Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] 45-59 ml/min) das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, und vorsichtiges Vorgehen ist daher geboten. Eine Reduktion der Metformin-Dosis sollte unbedingt in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Triumeq sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten, es sei denn eine Anpassung der Dolutegravir-Dosis ist aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln indiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Triumeq enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Triumeq Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin enthält, sind alle Wechselwirkungen, die für diese einzelnen Wirkstoffe identifiziert wurden, auch für Triumeq relevant. Zwischen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen erwartet.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung durch die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-Glycoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und anderen Arzneimitteln, die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 und/oder P-gp hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen. Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme oder Transporter sind, können zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 3).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 3).

Abacavir wird durch UGT (UGT2B7) und die Alkoholdehydrogenase metabolisiert; die gleichzeitige Einnahme von Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin) oder Inhibitoren (z. B. Valproinsäure) der UGT-Enzyme oder von Substanzen, die durch die Alkoholdehydrogenase eliminiert werden, kann die Abacavir-Exposition verändern.

Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch den OCT2- und Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE1 und MATE2-K) vermittelt. Es hat sich gezeigt, dass Trimethoprim (ein Inhibitor dieser Arzneimitteltransporter) die Plasmakonzentration von Lamivudin erhöht, der resultierende Anstieg war jedoch klinisch nicht signifikant (siehe Tabelle 3). Dolutegravir ist zwar ein OCT2- und MATE1-Inhibitor; basierend auf einem Studienvergleich sind jedoch die Lamivudin-Konzentrationen mit und ohne gleichzeitige Einnahme von Dolutegravir vergleichbar, was darauf hindeutet, dass Dolutegravir *in vivo* keinen Einfluss auf die Lamivudin-Exposition hat. Lamivudin ist auch ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OCT1. Da die hepatische Elimination bei der Clearance von Lamivudin eine geringe Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Arzneimittelwechselwirkung aufgrund der Hemmung von OCT1 klinisch signifikant ist.

Obwohl Abacavir und Lamivudin *in vitro* Substrate von BCRP und P-gp sind, ist es unter Berücksichtigung der hohen absoluten Bioverfügbarkeit von Abacavir und Lamivudin (siehe Abschnitt 5.2) unwahrscheinlich, dass Inhibitoren dieser Efflux-Transporter einen klinisch relevanten Einfluss auf die Abacavir- oder Lamivudin-Konzentrationen haben.

Einfluss von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In vivo hatte Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam. Basierend auf den *In-vivo*- und/oder *In-vitro*-Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate von wichtigen Enzymen oder Transportern, wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

In vitro hemmt Dolutegravir die renalen Transporter OCT2 und MATE1. *In vivo* wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2- und MATE1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- und/oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Fampridin [auch als Dalfampridin bekannt], Metformin) (siehe Tabelle 3).

In vitro hemmt Dolutegravir die renalen Aufnahmetransporter für organische Anionen OAT1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die *In-vivo*-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine *In-vivo*-Hemmung des OAT1 unwahrscheinlich. Die Hemmung des OAT3 wurde bisher nicht *in vivo* untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentration der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

In vitro kann Abacavir potenziell zu einer Hemmung von CYP1A1 führen und zeigte ein geringfügiges Potenzial, durch Cytochrom P450 3A4 vermittelte Metabolisierungen zu inhibieren. Abacavir war ein Inhibitor von MATE1; die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

In vitro war Lamivudin ein Inhibitor von OCT1 und OCT2; die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „Cτ” die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls. Die in nachfolgender Tabelle aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Tabelle 3: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)**	**Empfehlungen zur Komedikation**
Antiretrovirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % Cτ ↓ 88 % Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Für Patienten, die Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren einnehmen, sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden. ***Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:*** Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).
Lopinavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % Cτ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Darunavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % Cτ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % Cτ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 and CYP3A)	Bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden. ***Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:*** Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion wird eine Reduktion der Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist.)	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin kann durch die Enzyminduktion die Plasmakonzentration von Dolutegravir verringern und wurde nicht untersucht. Der Einfluss von Nevirapin auf die Dolutegravir-Exposition ist wahrscheinlich gleich oder geringer als der von Efavirenz. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Nevirapin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden. ***Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:*** Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % Cτ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % Cτ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Wenn Triumeq mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren kombiniert wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Emtricitabin, Didanosin, Stavudin, Zidovudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.	Triumeq wird nicht für die Anwendung in Kombination mit Emtricitabin-haltigen Produkten empfohlen, da sowohl Lamivudin (in Triumeq) als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d. h. Risiko intrazellulärer Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)).
Protease-Inhibitoren		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atazanavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % Cτ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % Cτ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tipranavir/Ritonavir sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden. ***Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:*** Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).
Fosamprenavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % Cτ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Fosamprenavir/Ritonavir senkt die Dolutegravir-Konzentration. Basierend auf begrenzten Daten führte dies in Phase-III-Studien jedoch nicht zu einer geringeren Wirksamkeit. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Lopinavir + Ritonavir/ Dolutegravir Lopinavir + Ritonavir/ Abacavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir AUC ↓ 32 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % Cτ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Andere antivirale Arzneimittel		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir veränderte die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir veränderte die Plasmakonzentration von Daclatasvir nicht. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiinfektiva		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Abacavir Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/300 mg Einzeldosis)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Lamivudin: AUC ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hemmung der Transporter organischer Kationen)	Eine Anpassung der Triumeq-Dosis ist nicht erforderlich, es sei denn, der Patient hat eine Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).
Mittel gegen Mykobakterien		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % Cτ ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden. ***Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:*** Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % Cτ ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiepileptika		
Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin angepasst werden. ***Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:*** Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Induktoren des Metabolismus angepasst werden. ***Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:*** Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).
Antihistaminika (Histamin-H_2-Rezeptor-Antagonisten)		
Ranitidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Cimetidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Zytotoxische Arzneimittel		
Cladribin/Lamivudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. *In vitro* hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Opioide		
Methadon/Abacavir (40 bis 90 mg einmal täglich über 14 Tage/600 mg Einzeldosis, dann 600 mg zweimal täglich über 14 Tage)	Abacavir: AUC ↔ C_{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	Eine Anpassung der Methadon-Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht notwendig; gelegentlich kann jedoch eine Adjustierung der Methadon-Dosis erforderlich sein.
Retinoide		
Retinoid-Verbindungen (z. B. Isotretinoin)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Wechselwirkungen sind aufgrund des gemeinsamen Verstoffwechselungs-weges über die Alkoholdehydrogenase möglich (Abacavir-Komponente).	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Anpassung der Dosis empfehlen zu können.
Sonstiges		
Alkohol		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/Lamivudin Ethanol/Abacavir (0,7 g/kg Einzeldosis/600 mg Einzeldosis)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht (Hemmung der Alkohol-Dehydrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Sorbitol		
Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Triumeq zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
Kaliumkanalblocker		
Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)/Dolutegravir	Fampridin ↑	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir kann zu Krampfanfällen führen, da durch die Hemmung des OCT2-Transporters erhöhte Fampridin-Plasmakonzentrationen auftreten können; die gleichzeitige Anwendung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Triumeq ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antazida und Ergänzungsmittel		
Magnesium-/ aluminiumhaltige Antazida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Triumeq eingenommen werden (mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq).
Calciumhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	- Bei Einnahme mit einer Mahlzeit können Triumeq und Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. - Wenn Triumeq im nüchternen Zustand eingenommen wird, sollten solche Nahrungsergänzungsmittel mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq eingenommen werden. Die angegebene Abnahme der Dolutegravir-Exposition wurde bei der Einnahme von Dolutegravir und diesen Nahrungsergänzungsmitteln im Nüchternzustand beobachtet. Nach einer Mahlzeit wurden die Änderungen hinsichtlich der Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln durch die Wechselwirkung mit der Nahrung
Eisenhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 %	

		modifiziert; dies führte zu einer Exposition, die der von Dolutegravir bei Einnahme im nüchternen Zustand ähnelt.
Kortikosteroide		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % Cτ ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antidiabetika		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten das Risiko für eine Laktatazidose durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
Phytopharmaka		
Johanniskraut/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Johanniskraut angepasst werden. ***Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:*** Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Wirkung von Dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Wirkung von Dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das Luteinisierende Hormon (LH), das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Triumeq nicht erforderlich.

Antihypertensivum		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ Abacavir hemmt *in vitro* CYP1A1. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Riociguat (0,5 mg) bei HIV-Patienten, die Triumeq erhielten, führte zu einer ungefähr dreimal höheren $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat bei gesunden Patienten.	Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir (ein Bestandteil von Triumeq, siehe unten) und zu wirksamen Verhütungsmaßnahmen beraten werden.

Bei einer geplanten Schwangerschaft sollte der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Therapie mit Triumeq mit der Patientin besprochen werden.

Schwangerschaft

Die Erfahrung beim Menschen aus einer Beobachtungsstudie über Geburtsausgänge in Botswana zeigt eine geringe Zunahme von Neuralrohrdefekten; 7 Fälle von 3.591 Geburten (0,19 %; 95 % KI: 0,09 %; 0,40 %) bei Müttern, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir-haltige Behandlungsschemata erhielten, verglichen mit 21 Fällen von 19.361 Geburten (0,11 %; 95 % KI: 0,07 %; 0,17 %) bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5-1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05-0,1 %). Die meisten Neuralrohrdefekte treten innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung nach der Empfängnis auf (ungefähr 6 Wochen nach der letzten Menstruation). Wenn eine Schwangerschaft im ersten Trimester unter Triumeq bestätigt wird, sollte der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Behandlung mit Triumeq gegenüber einem Wechsel zu einem anderen antiretroviralen Behandlungsschema mit der Patientin besprochen werden, wobei das Gestationsalter und die kritische Zeitspanne der Entwicklung von Neuralrohrdefekten zu berücksichtigen sind.

Ausgewertete Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister von über 600 Frauen, die während der Schwangerschaft Dolutegravir erhielten, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler hin; jedoch reichen diese Daten derzeit nicht aus, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu beurteilen.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Dolutegravir wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Dolutegravir-Exposition während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin. Triumeq kann während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Dolutegravir passiert die Plazenta beim Menschen. Bei schwangeren Frauen, die mit HIV leben, war die mittlere Dolutegravirkonzentration in der fetalen Nabelschnur etwa 1,3-fach höher als im mütterlichen peripheren Plasma.

Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene vor.

Bezüglich Lamivudin deuten weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 5.200 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Weitgehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.200 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko von Abacavir hin.

Abacavir und Lamivudin können die zelluläre DNA-Replikation hemmen, und Abacavir wirkte in Tiermodellen karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Mitochondriale Funktionsstörung
Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Dolutegravir geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (es wurde ein mittleres Verhältnis von Dolutegravir in der Muttermilch zum mütterlichen Plasma von 0,033 nachgewiesen). Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene/Kinder vor.

Abacavir und seine Metaboliten gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Abacavir geht auch beim Menschen in die Muttermilch über.

Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Kleinkindern, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Kleinkindern im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Abacavir und Lamivudin vor, wenn sie Kleinkindern im Alter von unter 3 Monaten verabreicht werden.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin auf die männliche und weibliche Fertilität bei Menschen vor. Tierstudien deuten nicht auf Effekte von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Triumeq hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin berichtet wurden, waren Übelkeit (12 %), Schlaflosigkeit (7 %), Schwindel (6 %) und Kopfschmerzen (6 %).

Viele der in der Tabelle unten aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein dieser Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden.

Die schwerwiegendste unerwünschte Reaktion, die mit der Behandlung mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin im Zusammenhang steht und bei einzelnen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4 und die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in diesem Abschnitt).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung mit den Wirkstoffkomponenten von Triumeq sind in Tabelle 4 nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, die mit der Kombination aus Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin assoziiert sind und in einer Analyse von gepoolten Daten aus Phase-IIb- bis Phase-IIIb-Studien oder Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt wurden sowie Nebenwirkungen auf die Behandlung mit Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Gelegentlich:	Neutropenie[1], Anämie[1], Thrombozytopenie[1]
Sehr selten:	Aplastische Anämie[1]
Erkrankungen des Immunsystems:	
Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich:	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Häufig:	Anorexie[1]
Gelegentlich:	Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie
Sehr selten:	Laktatazidose[1]
Psychiatrische Erkrankungen:	
Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
Häufig:	Anormale Träume, Depression, Angstzustände[1], Albträume, Schlafstörungen

Gelegentlich:	Suizidgedanken oder Suizidversuch (insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte), Panikattacke
Selten:	Vollendeter Suizid (insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems:	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Schläfrigkeit, Lethargie[1]
Sehr selten:	Periphere Neuropathie[1], Parästhesie[1]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	
Häufig:	Husten[1], nasale Symptome[1]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall
Häufig:	Erbrechen, Blähungen, abdominale Schmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Bauchblähung, abdominale Beschwerden, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie
Selten:	Pankreatitis[1]
Leber- und Gallenerkrankungen:	
Häufig:	Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
Gelegentlich:	Hepatitis
Selten:	Akutes Leberversagen[1], erhöhtes Bilirubin[2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:	
Häufig:	Hautausschlag, Pruritus, Haarausfall[1]
Sehr selten:	Erythema multiforme[1], Stevens-Johnson-Syndrom[1], toxisch epidermale Nekrolyse[1]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	
Häufig:	Arthralgie[1], Muskelbeschwerden[1] (einschließlich Myalgie[1])
Selten:	Rhabdomyolyse[1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Sehr häufig:	Abgeschlagenheit (*Fatigue*)
Häufig:	Asthenie, Fieber[1], allgemeines Unwohlsein[1]
Untersuchungen:	
Häufig:	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK), erhöhtes Gewicht
Selten:	Anstieg der Amylase[1]
[1]Diese Nebenwirkung wurde in klinischen Studien oder durch Erfahrungen nach der Markteinführung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin bei der Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln oder durch Erfahrungen mit Triumeq nach der Markteinführung identifiziert. [2]In Kombination mit erhöhten Transaminasen.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen
Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert, die häufiger unter Abacavir beobachtet wurde. Die Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei jedem dieser Arzneimittel (wie unten beschrieben) beobachtet wurden, weisen einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag auf, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Die Zeit bis zum Auftreten betrug üblicherweise 10-14 Tage sowohl für Abacavir- als auch für Dolutegravir-assoziierte Reaktionen, obgleich Reaktionen auf Abacavir zu jeder Zeit während der Therapie auftreten können. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion klinisch nicht ausgeschlossen werden kann, muss die Behandlung mit Triumeq sofort abgebrochen werden, und eine Therapie mit Triumeq oder anderen Abacavir- oder Dolutegravir-haltigen Arzneimitteln darf nie wieder aufgenommen werden. Bitte beachten Sie die weiteren Details in Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlung der Patienten im Falle einer vermuteten HSR auf Triumeq.

Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir
Zu den Symptomen zählen Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen.

Überempfindlichkeit gegen Abacavir
Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Anzeichen und Symptome, die bei mindestens 10 % der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.

Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Fieber oder Hautausschlag auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.

Haut	**Hautausschlag** (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)
Gastrointestinaltrakt	**Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen**, Geschwüre im Mund
Atemwege	**Dyspnoe, Husten**, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz
Sonstiges	**Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein**, Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie
Neurologisches System/Psyche	**Kopfschmerzen**, Parästhesie
Blutbild	Lymphopenie
Leber/Pankreas	**Erhöhte Leberfunktionswerte**, Hepatitis, Leberversagen
Muskel- und Skelettsystem	**Myalgie**, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte
Urogenitaltrakt	Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden und führten in seltenen Fällen zum Tod.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen).

Metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose
Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Änderungen der Laborwerte

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 96 Wochen stabil blieben. In der Studie SINGLE wurde nach 96 Behandlungswochen eine mittlere Änderung von 12,6 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.

Bei der Dolutegravir-Therapie wurde auch über asymptomatische Anstiege der Kreatin-Phosphokinase-Werte, hauptsächlich in Verbindung mit sportlicher Betätigung, berichtet.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

In die Phase-III-Studien mit Dolutegravir konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem 5-fachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Subgruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Effekten von Triumeq in der pädiatrischen Patientengruppe vor. Die Einzelwirkstoffe wurden bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen untersucht.

Basierend auf den verfügbaren Daten mit Dolutegravir, das in Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen angewendet wurde, wurden

keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken festgestellt, die über die bei Erwachsenen beobachteten Risiken hinausgehen.

Die Einzelpräparate von Abacavir und Lamivudin wurden separat untersucht und als duales Nukleosid-Hintergrundregime in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten HIV-infizierten pädiatrischen Patienten angewendet (die Daten zur Anwendung von Abacavir und Lamivudin bei Kleinkindern im Alter von unter drei Monaten sind begrenzt). Es traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach akuter Überdosierung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin waren keine spezifischen Symptome oder Anzeichen erkennbar, welche über die aufgeführten Nebenwirkungen hinausgehen.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden. Für eine Überdosierung von Triumeq ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann. Da Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR13

Wirkmechanismus

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Abacavir und Lamivudin sind hochwirksame, selektive Inhibitoren von HIV-1 und HIV-2. Sowohl Abacavir als auch Lamivudin werden sequenziell durch intrazelluläre Kinasen zu den jeweiligen 5'-Triphosphaten (TP) verstoffwechselt. Diese aktiven Metabolite haben eine längere intrazelluläre Halbwertszeit, wodurch eine einmal tägliche Dosierung ermöglicht wird (siehe Abschnitt 5.2). Lamivudin-TP (ein Cytidin-Analogon) und Carbovir-TP (das aktive Triphosphat von Abacavir, ein Guanosin-Analogon) stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der Reversen Transkriptase (RT) des HI-Virus dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA-Kette bedingt. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Abacavir- und Lamivudin-Triphosphat zeigen eine signifikant geringere Affinität zu der DNA-Polymerase der Wirtszellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in vitro
Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin zeigten eine Inhibierung der Replikation von Laborstämmen und klinischen HIV-Isolaten in einigen Zelltypen, einschließlich transformierter T-Zell-Linien, aus Monozyten/Makrophagen stammende Linien und Primärkulturen aktivierter mononukleärer Zellen des peripheren Blutes (PMBCs) sowie Monozyten/Makrophagen. Die für eine 50%ige Hemmung (IC_{50} – halbmaximale inhibitorische Konzentration) der Virusreplikation notwendige Wirkstoffkonzentration variierte je nach Virus- und Wirtszellentyp.

Der IC_{50}-Wert für Dolutegravir lag für verschiedene Laborstämme in PBMCs bei 0,5 nM und reichte in MT-4-Zellen von 0,7 bis 2 nM. Ähnliche IC_{50}-Werte wurden bei klinischen Isolaten ermittelt, ohne größere Unterschiede zwischen den Subtypen; bei einer Serie von 24 HIV-1-Isolaten (*Clade* A, B, C, D, E, F und G sowie Gruppe O) betrug der mittlere IC_{50}-Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC_{50} für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Die mittleren IC_{50}-Werte von Abacavir gegen die Laborstämme HIV-1IIIB- und HIV-1HXB2 betrugen 1,4 bis 5,8 µM. Die medianen oder mittleren IC_{50}-Werte von Lamivudin gegen HIV-1-Laborstämme betrugen 0,007 bis 2,3 µM. Die mittlere IC_{50} gegen HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämme lag im Bereich von 1,57 bis 7,5 µM für Abacavir und von 0,16 bis 0,51 µM für Lamivudin.

Die IC_{50}-Werte von Abacavir bei HIV-1-Gruppe-M-Subtypen (A-G) betrugen 0,002 bis 1,179 µM, bei Gruppe-O-Subtypen 0,022 bis 1,21 µM und bei HIV-2-Isolaten 0,024 bis 0,49 µM. Bei mononukleären Zellen des peripheren Blutes betrugen die IC_{50}-Werte für Lamivudin bei HIV-1-Subtypen (A-G) 0,001 bis 0,170 µM, bei Gruppe-O-Subtypen 0,030 bis 0,160 µM und bei HIV-2-Isolaten 0,002 bis 0,120 µM.

HIV-1-Isolate (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; und Subtyp C oder CRF_AC, n = 13) aus 37 unbehandelten afrikanischen oder asiatischen Patienten waren gegenüber Abacavir (IC_{50}-Änderungen < 2,5-fach) und Lamivudin (IC_{50}-Änderungen < 3,0-fach) empfindlich, mit Ausnahme von zwei CRF02_AG-Isolaten mit Änderung um das 2,9- bzw. 3,4-Fache (*Fold Change* 2,9 bzw. 3,4) gegenüber Abacavir. Isolate der O-Gruppe von antiviral nicht vorbehandelten Patienten, die auf Empfindlichkeit gegen Lamivudin getestet wurden, waren hochempfindlich.

Für die Kombination aus Abacavir und Lamivudin konnte in Zellkulturen eine antiretrovirale Aktivität gegen Nicht-Subtyp-B-Isolate und HIV-2-Isolate, äquivalent zu jener antiviralen Aktivität gegen Isolate vom Subtyp B, gezeigt werden.

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen
Für Dolutegravir und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Stavudin, Abacavir, Efavirenz, Nevirapin, Lopinavir, Amprenavir, Enfuvirtid, Maraviroc, Adefovir und Raltegravir) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet. Außerdem hatte Ribavirin keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit von Dolutegravir.

Die antivirale Aktivität von Abacavir in Zellkulturen wurde nicht antagonisiert, wenn es mit den Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir, Zalcitabin oder Zidovudin, dem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin oder dem Protease-Inhibitor (PI) Amprenavir kombiniert wurde.

Mit Lamivudin und anderen antiretroviralen Wirkstoffen (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin, Nevirapin, Zalcitabin und Zidovudin) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet.

Wirkung von humanem Serum
Für Dolutegravir lag in 100 % humanem Serum im Mittel eine proteinbedingte 75-fache Änderung der IC_{90} vor, was in einer proteinkorrigierten IC_{90} von 0,064 µg/ml resultierte. *In-vitro*-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigten, dass Abacavir in therapeutischen Konzentrationen nur geringfügig bis mäßig

(~ 49 %) an humane Plasmaproteine bindet. Lamivudin weist über den therapeutischen Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (weniger als 36 %).

Resistenz

Resistenz in vitro (Dolutegravir):
Die Untersuchung der Resistenzentwicklung *in vitro* erfolgte mittels serieller Passage. Bei der Passage des Laborstammes HIVIII über 112 Tage traten die selektierten Mutationen langsam auf, mit Substitutionen an den Positionen S153Y und F. Diese Mutationen wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, nicht selektiert. Mit dem Stamm NL432 wurden die Integrase-Mutationen E92Q (Fold Change 3) und G193E (Fold Change 3) selektiert. Diese Mutationen wurden bei Patienten mit bereits vorhandener Raltegravir-Resistenz, die dann mit Dolutegravir behandelt wurden, selektiert (gelistet als Sekundärmutationen für Dolutegravir).

In weiteren Selektions-Experimenten mit klinischen Isolaten des Subtyps B trat Mutation R263K bei allen fünf Isolaten (nach 20 Wochen und darüber hinaus) auf. Bei Isolaten der Subtypen C (n = 2) und A/G (n = 2) wurde bei einem Isolat die Integrase-Substitution R263K und bei zwei Isolaten G118R selektiert. Im klinischen Programm für ART-vorbehandelte, Integrase-Inhibitor-naive Patienten wurde R263K bei zwei einzelnen Patienten mit Subtyp B und Subtyp C berichtet, was aber *in vitro* keine Auswirkung auf die Empfindlichkeit gegen Dolutegravir hatte. G118R verringert in zielgerichteten Mutanten die Empfindlichkeit gegen Dolutegravir (Fold Change 10), wurde aber bei Patienten, die im Phase-III-Programm Dolutegravir erhielten, nicht detektiert.

Primärmutationen gegen Raltegravir/Elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) hatten als Einzelmutation keinen Effekt auf die *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir. Wenn als Integrase-Inhibitor-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen Raltegravir/Elvitegravir) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten zu diesen Primärmutationen hinzukamen (außer an Q148), blieb die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir auf dem Level oder nahe dem Level des Wildtyps. Bei Viren mit Q148-Mutation wurde mit steigender Anzahl an Sekundärmutationen ein steigender Dolutegravir Fold Change beobachtet. Die Auswirkung der Q148-Mutationen (H/R/K) wurde auch in Passage-Experimenten *in vitro* mit zielgerichteten Mutanten bestätigt. In serieller Passage mit Mutanten des Stammes NL432 mit zielgerichteten Mutationen an N155H oder E92Q wurde keine weitere Selektion von Resistenzen beobachtet (Fold Change unverändert um 1). Wurde jedoch die serielle Passage mit Mutanten mit Q148H-Mutation (Fold Change 1) begonnen, akkumulierten verschiedene Raltegravir-assoziierte Sekundärmutationen und infolgedessen trat ein Anstieg des Fold Change auf Werte > 10 auf.
Ein klinisch relevanter phänotypischer Schwellenwert (Fold Change vs. Wildtyp-Virus) wurde nicht bestimmt; genotypische Resistenz war ein besserer Prädiktor für das Ansprechen.

705 Raltegravir-resistente Isolate von Raltegravir-vorbehandelten Patienten wurden auf Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir untersucht. Dolutegravir zeigte eine Abnahme der Empfindlichkeit um weniger als das 10-Fache gegen 94 % der 705 klinischen Isolate.

Resistenz in vivo (Dolutegravir):
Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in Phase IIb und Phase III Dolutegravir + 2 NRTIs erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen die Klasse der NRTIs (n = 876, Nachbeobachtung von 48 bis 96 Wochen).

Bei Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, die aber Integrase-Inhibitor-naiv waren (SAILING-Studie), wurden Integrase-Inhibitor-Substitutionen bei HI-Viren von 4 der 354 Patienten, die mit Dolutegravir und einem vom Prüfarzt gewählten Hintergrundregime behandelt wurden, beobachtet (Nachbeobachtung von 48 Wochen). Zwei von diesen 4 Patienten wiesen Viren mit einer spezifischen R263K-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen Fold Change von 1,93. Ein Patient wies Viren mit einer polymorphen V151V/I-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen Fold Change von 0,92, und ein Patient hatte HIV mit vorbestehenden Integrase-Mutationen, wobei davon ausgegangen wird, dass er Integrase-Inhibitor-vorbehandelt war oder mit einem Integrase-Inhibitor-resistenten Virus infiziert worden war. Die R263K-Mutation wurde auch *in vitro* selektiert (siehe oben).

Resistenz in vitro und in vivo (Abacavir und Lamivudin):
Gegen Abacavir resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* und *in vivo* selektiert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der RT-codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert. Während der *In-vitro*-Selektion für Abacavir trat zuerst die M184V-Mutation auf und führte zu einer zweifachen Erhöhung der IC_{50}, unterhalb des klinischen Schwellenwertes für die Abacavir-Empfindlichkeit (Erhöhung > 4,5-fach). Kontinuierliche Passagen mit ansteigenden Wirkstoffkonzentrationen führten zur Selektion der Zweifach-RT-Mutanten 65R/184V und 74V/184V und der Dreifach-RT-Mutante 74V/115Y/184V. Zwei Mutationen resultieren in einer 7- bis 8-fachen Abnahme der Empfindlichkeit gegen Abacavir, und Kombinationen aus drei Mutationen waren erforderlich, um eine mehr als 8-fache Abnahme in der Empfindlichkeit zu erzielen.

Die Resistenzentwicklung von HIV-1 gegen Lamivudin beinhaltet die Aminosäureveränderung M184I oder M184V nahe dem aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase. Diese Variante tritt sowohl *in vitro* als auch in HIV-1-infizierten Patienten unter einer Lamivudin-haltigen antiretroviralen Therapie auf. M184V-Mutanten zeigen eine äußerst reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Lamivudin und zeigen eine verminderte virale Replikationskapazität *in vitro*. M184V ist mit einem etwa 2-fachen Anstieg der Resistenz gegen Abacavir assoziiert, führt aber nicht zu einer klinischen Resistenz gegen Abacavir.

Gegen Abacavir resistente Isolate können auch eine geringere Empfindlichkeit gegen Lamivudin aufweisen. Viren mit den Substitutionen K56R mit und ohne der M184V/I-Substitution und Viren mit L74V plus der M184V/I-Substitution zeigten eine verringerte Empfindlichkeit gegen die Kombination Abacavir/Lamivudin.

Kreuzresistenz zwischen Dolutegravir oder Abacavir oder Lamivudin und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen, z. B. Protease-Inhibitoren (PIs) oder Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), ist unwahrscheinlich.

Effekte auf das Elektrokardiogramm

Bei Überschreitung der klinischen Dosis von Dolutegravir um etwa das 3-Fache traten keine relevanten Effekte auf das QTc-Intervall auf. Es wurden weder mit Abacavir noch mit Lamivudin ähnliche Studien durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Nachweis der Wirksamkeit von Triumeq bei HIV-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten basiert auf Analysen von Daten aus mehreren Studien. Diese Analysen umfassten zwei randomisierte, internationale, doppelblinde, verumkontrollierte Studien, SINGLE (ING114467) und SPRING-2 (ING113086), die internationale, unverblindete, verumkontrollierte Studie FLAMINGO (ING114915) und die randomisierte, unverblindete, verumkontrollierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie ARIA (ING117172).

Die Nichtunterlegenheitsstudie STRIIVING (201147) war eine randomisierte, unverblindete, verumkontrollierte, multizentrische Switch-Studie bei virologisch supprimierten Patienten ohne dokumentierte Resistenz gegen eine der Wirkstoffklassen.

In SINGLE wurden 833 Patienten mit Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich plus einer Abacavir-Lamivudin-Fixkombination (DTG + ABC/3TC) oder mit einer Fixkombination aus Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabin (EFV/TDF/FTC) behandelt. Zu Studienbeginn lag das Alter der Patienten im Median bei 35 Jahren, 16 % waren weiblich, 32 % waren nicht-kaukasischer Abstammung, 7 % wiesen eine Hepatitis-C-Koinfektion auf und 4 % gehörten der CDC-Klasse C an. Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf diese Merkmale vergleichbar. Die Ergebnisse nach 48 Wochen (einschließlich der Ergebnisse nach den wichtigsten Kovariablen zu Studienbeginn) sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in SINGLE nach 48 Wochen (Snapshot-Algorithmus)

	48 Wochen	
	DTG 50 mg + ABC/3TC einmal täglich N = 414	**EFV/TDF/FTC einmal täglich N = 419**
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	88 %	81 %
Behandlungsunterschied*	7,4 % (95 % KI: 2,5 %; 12,3 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen†	5 %	6 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	7 %	13 %
Gründe		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder durch Tod‡	2 %	10 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen§	5 %	3 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	0	< 1 %
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, nach Kovariablen zu Studienbeginn		
Ausgangswert der Viruslast im Plasma (Kopien/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100.000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100.000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
Ausgangswert der $CD4^+$-Zellzahl (Zellen/mm^3)		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 bis < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
Geschlecht		
Männlich	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Weiblich	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasische Abstammung	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikanische/ Afrikanische Abstammung/ Andere	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Alter (Jahre)		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)

* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn.
† Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrachen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48 ≥ 50 Kopien aufwiesen.
‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrachen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten.
§ Umfasst Gründe wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, keine weitere Beobachtung ("*loss to follow up*"), Umzug, Protokollabweichung.
Abkürzungen: ABC/3TC = Abacavir 600 mg, Lamivudin 300 mg in Form der Kivexa/Epzicom-Fixkombination (*Fixdose combination*, *FDC*)
EFV/TDF/FTC = Efavirenz 600 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg, Emtricitabine 200 mg in Form der Atripla-Fixkombination.

In der primären 48-Wochen-Analyse war der Behandlungsarm mit Dolutegravir + ABC/3TC gegenüber dem EFV/TDF/FTC-Arm bezüglich des Anteils der Patienten mit Virussuppression überlegen (p = 0,003). Der gleiche Behandlungsunterschied wurde nach Stratifizierung der Patienten nach HIV-RNA-Ausgangswert beobachtet (kleiner oder größer 100 000 Kopien/ml). Die Zeit bis zur Virussuppression war im Median mit ABC/3TC + DTG kürzer (28 gegenüber 84 Tagen, p < 0,0001). Der adjustierte mittlere Anstieg der $CD4^+$-T-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betrug 267 Zellen/mm^3 bzw. 208 Zellen/mm^3 (p < 0,001). Sowohl die Analysen bezüglich der Zeit bis zur Virussuppression als auch bezüglich der Änderung gegenüber dem Ausgangswert waren vordefiniert und adjustiert für Multiplizität. Nach 96 Wochen betrug das Ansprechen 80 % bzw. 72 %. Der Unterschied zum Endpunkt blieb statistisch signifikant (p = 0,006). Das statistisch höhere Ansprechen auf DTG + ABC/3TC ist, unabhängig von dem Viruslast-Stratum, vor allem auf eine höhere Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im EFV/TDF/FTC-Arm zurückzuführen. Der Gesamt-Behandlungsunterschied zur Woche 96 wurde sowohl bei Patienten mit hohem als auch mit niedrigem Ausgangswert der Viruslast beobachtet. Zu Woche 144 der unverblindeten Phase von SINGLE blieb die Virussuppression erhalten, der DTG+ABC/3TC-Arm (71 %) war dem EFV/TDF/FTC-Arm (63 %) überlegen, der Behandlungsunterschied betrug 8,3 % (2,0; 14,6).

In SPRING-2 wurden 822 Patienten entweder mit Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich oder Raltegravir 400 mg zweimal täglich (verblindet) behandelt; jeweils unverblindet zusammen mit der Fixkombination ABC/3TC (etwa 40 %) oder TDF/FTC (etwa 60 %). Die Demographie zu Studienbeginn und die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Dolutegravir war Raltegravir nicht unterlegen, auch innerhalb der Patienten-Subgruppe mit Abacavir/Lamivudin als Hintergrundregime.

Tabelle 6: Demographie und virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in SPRING-2 (Snapshot-Algorithmus)

	DTG 50 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 411	**RAL 400 mg zweimal täglich + 2 NRTI N = 411**
Demographie		
Alter im Median (Jahre)	37	35
Weiblich	15 %	14 %
Nicht-kaukasische Abstammung	16 %	14 %
Hepatitis B und/oder C	13 %	11 %
CDC-Klasse C	2 %	2 %
ABC/3TC Hintergrundtherapie	41 %	40 %
Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48		
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml	88 %	85 %
Behandlungsunterschied*	2,5 % (95 % KI: -2,2 %; 7,1 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen†	5 %	8 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	7 %	7 %

Gründe		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod‡	2 %	1 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen§	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	86 %	87 %
Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 96		
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml	81 %	76 %
Behandlungsunterschied*	4,5 % (95 % KI: -1,1 %; 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	74 %	76 %

* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn.
† Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrachen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48 ≥ 50 Kopien aufwiesen.
‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrachen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten.
§ Umfasst Gründe wie z. B. Protokollabweichung, keine weitere Beobachtung ("*loss to follow up*") und Rücknahme der Einverständniserklärung.
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, RAL = Raltegravir.

In FLAMINGO wurden 485 Patienten mit Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich oder Darunavir/Ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg einmal täglich behandelt, beide mit ABC/3TC (etwa 33 %) oder TDF/FTC (etwa 67 %). Alle Arzneimittel wurden unverblindet gegeben. Die wichtigste Demographie und die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Demographie und virologische Ergebnisse zu Woche 48 der randomisierten Behandlung in FLAMINGO (Snapshot-Algorithmus)

	DTG 50 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 242	**DRV + RTV 800 mg + 100 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 242**
Demographie		
Alter im Median (Jahre)	34	34
Weiblich	13 %	17 %
Nicht-kaukasische Abstammung	28 %	27 %
Hepatitis B und/oder C	11 %	8 %
CDC-Klasse C	4 %	2 %
ABC/3TC Hintergrundtherapie	33 %	33 %
Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48		
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	90 %	83 %
Behandlungsunterschied*	7,1 % (95 % KI: 0,9 %; 13,2 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen†	6 %	7 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	4 %	10 %
Gründe		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod‡	1 %	4 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen§	2 %	5 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	< 1 %	2 %
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	90 %	85 %
Mediane Zeit bis zur Virussuppression**	28 Tage	85 Tage

* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn, p = 0,025. † Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrachen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48 ≥ 50 Kopien aufwiesen ‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrachen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten. § Umfasst Gründe wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, keine weitere Beobachtung ("*loss to follow up*") und Protokollabweichung. ** p < 0,001. Abkürzungen: DRV + RTV = Darunavir + Ritonavir, DTG = Dolutegravir.

Zu Woche 96 war der Dolutegravir-Arm (80 %) gegenüber dem DRV/r-Arm (68 %) hinsichtlich der Virussuppression überlegen (adjustierter Behandlungsunterschied [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % KI: [4,7; 20,2]). Die Ansprechraten zu Woche 96 lagen bei 82 % für DTG+ABC/3TC und 75 % für DRV/r+ABC/3TC.

In der Nichtunterlegenheitsstudie ARIA (ING117172), einer randomisierten, unverblindeten, verumkontrollierten, multizentrischen Parallelgruppen-Studie wurden 499 HIV-1 infizierte, antiretroviral nicht vorbehandelte, erwachsene Frauen 1:1 randomisiert: die Zuordnung erfolgte entweder zu DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (einmal täglich) oder zu Atazanivir 300 mg plus Ritonavir 100 mg plus Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin 245 mg/200 mg (ATV + RTV + TDF/FTC FDC) einmal täglich.

Tabelle 8: Demographie und virologische Ergebnisse zu Woche 48 der randomisierten Behandlung in ARIA (Snapshot-Algorithmus)

	DTG/ABC/3TC FDC N = 248	**ATV + RTV + TDF/FTC FDC N = 247**
Demographie		
Alter im Median (Jahre)	37	37
Weiblich	100 %	100 %
Nicht-kaukasische Abstammung	54 %	57 %
Hepatitis B und/oder C	6 %	9 %
CDC-Klasse C	4 %	4 %
Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48		
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	82 %	71 %
Behandlungsunterschied	10,5 (3,1 % bis 17,8 %) [p = 0,005]	
Virologisches Nicht-Ansprechen	6 %	14 %
<u>Gründe</u> Daten im Untersuchungsfenster nicht unter dem Grenzwert von 50 Kopien/ml	2 %	6 %
Abbruch aufgrund von fehlender Wirksamkeit	2 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen obwohl Daten nicht unterhalb des Grenzwertes	3 %	7 %
Keine virologischen Daten	12 %	15 %
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod	4 %	7 %
Abbruch aus anderen Gründen	6 %	6 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	2 %	2 %
HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 DTG/ABC/3TC FDC: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin-Fixkombination ATV+RTV+TDF/FTC FDC: Atazanavir plus Ritonavir plus Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin-Fixkombination		

Die STRIIVING-Studie (201147) ist eine 48-wöchige, randomisierte, unverblindete, verumkontrollierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie bei Patienten ohne vorausgegangenem Therapieversagen und ohne dokumentierte Resistenzen gegen eine der Wirkstoffklassen. Virologisch supprimierte (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) Patienten wurden 1:1 zur Fortführung ihrer aktuellen antiretroviralen Therapie (2 NRTIs plus entweder einem PI, NNRTI oder INI) oder zu einmal täglich ABC/DTG/3TC FDC Filmtabletten (*Early Switch*) zugeordnet. Hepatitis-B-Koinfektion war eines der Hauptausschlusskriterien.
Die Patienten waren hauptsächlich kaukasischer (66 %) oder afrikanischer/afroamerikanischer Abstammung (28 %) und männlichen Geschlechts (87 %). Die vorausgegangenen Hauptübertragungswege waren homosexueller (73 %) oder heterosexueller (29 %) Kontakt. Der Anteil mit positiver Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serologie war 7 %. Die mediane Dauer bis zum erstmaligen Beginn der antiretroviralen Therapie betrug ungefähr 4,5 Jahre.

Tabelle 9: Ergebnisse der randomisierten Behandlung in STRIIVING (Snapshot-Algorithmus)

Studienergebnisse (Plasma HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 24 und zu Woche 48 – Snapshot-Analyse (ITT-E-Population)				
	ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)	**Aktuelle ART N = 278 n (%)**	***Early Switch* ABC/DTG/3TC FDC N = 275 n (%)**	***Late Switch* ABC/DTG/3TC FDC N = 244 n (%)**
Zeitpunkt Ergebnisse	**Tag 1 bis Woche 24**	**Tag 1 bis Woche 24**	**Tag 1 bis Woche 48**	**Woche 24 bis Woche 48**
Virologisches Ansprechen	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologisches Nicht-Ansprechen	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Gründe				
Daten im Untersuchungsfenster nicht unter dem Grenzwert	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Keine virologischen Daten	14 %	10 %	17 %	7 %
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod	4 %	0 %	4 %	2 %
Abbruch aus anderen Gründen	9 %	10 %	12 %	3 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	1 %	< 1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin-Fixkombination; ART = antiretrovirale Therapie; HIV-1 = Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; ITT-E = Intent-to-Treat exposed.				

Die virologische Suppression (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) in der ABC/DTG/3TC FDC-Gruppe (85 %) war den aktuellen ART-Gruppen (88 %) zu Woche 24 statistisch nicht-unterlegen. Die adjustierte anteilsmäßige Differenz und das 95%ige Konfidenzintervall (KI) [ABC/DTG/3TC versus aktuelle ART] betrug 3,4 %; 95 % KI: [-9,1; 2,4]. Nach 24 Wochen wechselten alle übrigen Patienten zu ABC/DTG/3TC FDC (*Late Switch*). Die Anteile virologisch supprimierter Studienteilnehmer in beiden Gruppen (*Early Switch* und *Late Switch*) war auch zu Woche 48 ähnlich.

Neu auftretende Resistenzen bei Patienten mit Therapieversagen in SINGLE, SPRING-2 und FLAMINGO

Bei keinem der Patienten, die in den drei erwähnten Studien mit Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin behandelt wurden, traten Viren mit neuen Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder die Klasse der NRTIs auf.
Bei den Vergleichstherapien wurden typische Resistenzen unter TDF/FTC/EFV (SINGLE, sechs NNRTI-assoziierte Resistenzen und eine NRTI-Hauptresistenz) und unter 2 NRTIs + Raltegravir (SPRING-2; vier NRTI-Hauptresistenzen und eine Raltegravir-Resistenz) ermittelt, während bei Patienten, die mit 2 NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO) behandelt wurden, keine neu aufgetretene Resistenz detektiert wurde.

Kinder und Jugendliche

In einer laufenden 48-wöchigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-I/II-Studie (IMPAACT P1093/ING112578) wurden die pharmakokinetischen Parameter, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombinationsregimen bei HIV-1-infizierten Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren untersucht. Die Mehrheit der Patienten war vorbehandelt.

Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurde in einer laufenden, unverblindeten, multizentrischen Dosisfindungsstudie (IMPAACT P1093) bei Therapie-naiven oder vorbehandelten, INSTI-naiven HIV-1-infizierten Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen bis 18 Jahren untersucht. Die Patienten wurden in Alterskohorten unterteilt: Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren wurden in Kohorte I und Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren in Kohorte IIA eingeschlossen. In beiden Kohorten erreichten 67 % (16/24) der Patienten, die die empfohlene Dosis (bestimmt durch Gewicht und Alter) erhielten, in der Woche 48 eine HIV-1-RNA von weniger als 50 Kopien pro ml (Snapshot-Algorithmus).

Abacavir und Lamivudin, einmal täglich in Kombination mit einem dritten antiretroviralen Arzneimittel, wurden in einer randomisierten, multizentrischen Studie (ARROW) bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten untersucht. Die Patienten, die einer einmal täglichen Gabe zugeordnet wurden (n = 331) und mindestens 25 kg wogen, erhielten Abacavir 600 mg und Lamivudin 300 mg, entweder als Einzelpräparate oder als Fixkombination. In der Woche 96 wiesen 69 % der Patienten, die Abacavir und Lamivudin einmal täglich in Kombination mit einem dritten antiretroviralen Arzneimittel erhielten, eine HIV-1-RNA von weniger als 80 Kopien/ml auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurde gezeigt, dass die Triumeq-Filmtablette bioäquivalent zur separaten Gabe von einem Dolutegravir-Einzelpräparat (Filmtablette) und einer Fixkombination aus Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC *FDC*) ist. Dies wurde in einer *2-way-crossover*-Studie mit einer Einzeldosis von Triumeq (im Nüchternzustand) gegenüber einer 50 mg Dolutegravir-Tablette plus einer Tablette mit 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin (im Nüchternzustand) bei gesunden Probanden (n = 66) gezeigt.

Die relative Bioverfügbarkeit von Abacavir und Lamivudin in Form von dispergierbaren Tabletten ist mit der von Filmtabletten vergleichbar. Die relative Bioverfügbarkeit von Dolutegravir in Form von dispergierbaren Tabletten ist verglichen mit den Filmtabletten ungefähr um das 1,7-Fache höher. Daher sind die dispergierbaren Tabletten von Triumeq nicht im Verhältnis 1:1 mit Triumeq Filmtabletten austauschbar (siehe Abschnitt 4.2).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dolutegravir, Lamivudin und Abacavir sind unten beschrieben.

Resorption

Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin werden nach oraler Einnahme schnell resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dolutegravir wurde nicht untersucht. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Abacavir und Lamivudin bei Erwachsenen beträgt etwa 83 % bzw. 80 bis 85 %. Die mittlere Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration (t_{max}) beträgt etwa 2 bis 3 Stunden (nach Einnahme der Tablette) für Dolutegravir, 1,5 Stunden für Abacavir bzw. 1,0 Stunde für Lamivudin.

Dolutegravir zeigt bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten eine ähnliche Exposition. Bei HIV-1-infizierten, erwachsenen Patienten wurden nach einer Einnahme von einmal täglich 50 mg Dolutegravir Filmtabletten folgende pharmakokinetische Parameter im Steady State (geometrisches Mittel [%CV]) basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ermittelt: $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg·h/ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml und C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Nach einer Einzeldosis von 600 mg Abacavir betrug die mittlere C_{max} (Variationskoeffizient) 4,26 µg/ml (28 %) und die mittlere AUC_{∞} (Variationskoeffizient) 11,95 µg·h/ml (21 %). Nach oraler Mehrfachgabe von einmal täglich 300 mg Lamivudin über sieben Tage betrugen der mittlere C_{max}-Wert (Variationskoeffizient) 2,04 µg/ml (26 %) im Steady-State und der mittlere AUC_{24h}-Wert (Variationskoeffizient) 8,87 µg·h/ml (21 %).

Die Wirkung einer fettreichen Mahlzeit auf die Triumeq Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde in einer 2-Kohorten-Crossover-Studie mit einer Einzeldosis untersucht. Die Plasmakonzentration C_{max} von Dolutegravir (29 %), Abacavir (55 %) und Lamivudin (36 %) verringerte sich nach Anwendung von Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer fettreichen Mahlzeit. Die AUCs für alle 3 Wirkstoffkomponenten wurden durch die Nahrung nicht beeinflusst. Diese Ergebnisse zeigen, dass Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden können.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) von Dolutegravir (nach Anwendung einer Suspension zum Einnehmen) wird auf 12,5 l geschätzt. Aus Studien nach intravenöser Anwendung ist bekannt, dass das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 0,8 l/kg für Abacavir bzw. 1,3 l/kg für Lamivudin beträgt.

Basierend auf *In-vitro*-Daten weist Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung auf (> 99 %). Die Bindung von Dolutegravir an Plasmaproteine ist unabhängig von der Dolutegravir-Konzentration. Das Konzentrationsverhältnis Gesamtblut zu Plasma der Arzneistoff-bezogenen Radioaktivität lag im Mittel zwischen 0,441 und 0,535, was darauf hinweist, dass die Bindung der Radioaktivität an zelluläre Blutbestandteile minimal ist. Die ungebundene Fraktion von Dolutegravir im Plasma ist bei niedrigen Serumalbuminkonzentrationen (< 35 g/l), wie bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, erhöht. *In-vitro*-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigten, dass Abacavir in therapeutischen Konzentrationen nur geringfügig bis mäßig (~ 49 %) an humane Plasmaproteine bindet. Lamivudin weist über den therapeutischen Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten *in vitro* und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (weniger als 36 %).

Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin sind in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar.

Bei 13 nicht vorbehandelten Patienten mit einem stabilen Therapieschema aus Dolutegravir plus Abacavir/Lamivudin lag die mittlere Dolutegravir-Konzentration in der CSF bei 18 ng/ml (vergleichbar mit der Plasmakonzentration des ungebundenen Wirkstoffs, und über der IC_{50}). Studien mit Abacavir zeigen, dass das Verhältnis Zerebrospinalflüssigkeit zu Plasma-AUC zwischen 30 und 44 % liegt. Die beobachteten Spitzenkonzentrationen lagen 9-fach höher als die IC_{50} von Abacavir von 0,08 µg/ml bzw. 0,26 µM, wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich eingenommen wurde. 2 bis 4 Stunden nach oraler Anwendung betrug das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin-Konzentration in der CSF zu der im Serum ungefähr 12 %. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Dolutegravir ist im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar. Die AUC in der Zervikal- und Vaginalflüssigkeit, dem Zervikalgewebe und dem Vaginalgewebe entsprach 6-10 % der entsprechenden Plasma-AUC im Steady-State. Im Sperma betrug die AUC 7 % und im Rektalgewebe 17 % der entsprechenden Plasma-AUC im Steady-State.

Biotransformation

Dolutegravir wird hauptsächlich über UGT1A1 und in geringem Maße über CYP3A (9,7 % der gesamten Dosis, die in einer Studie zur Stoffmassenbilanz beim Menschen verabreicht wurde) metabolisiert. Dolutegravir ist die im Plasma überwiegend zirkulierende Verbindung. Die renale Ausscheidung in unveränderter Form ist gering (< 1 % der Dosis). 53 % der gesamten oralen Dosis werden unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies vollständig oder teilweise über nicht absorbierten Wirkstoff oder biliäre Ausscheidung des Glucuronidat-Konjugats, das im Darmlumen weiter zur Ausgangsverbindung abgebaut werden kann, erfolgt. 32 % der gesamten oralen Dosis werden in Form des Ether-Glucuronids von Dolutegravir (18,9 % der Gesamtdosis), des *N*-dealkylierten Metaboliten (3,6 % der Gesamtdosis) und einem Metaboliten, der durch Oxidation am Benzyl-Kohlenstoff gebildet wird (3,0 % der Gesamtdosis), über den Urin ausgeschieden.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei ca. 2 % der angewendeten Dosis in unveränderter Form renal ausgeschieden werden. Die primären Stoffwechselwege beim Menschen führen über die Alkoholdehydrogenase und Glucuronidierung zur Bildung der 5'-Carboxysäure und des 5'-Glucuronids, auf die ungefähr 66 % der verabreichten Dosis entfallen. Diese Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden.

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird vor allem in unveränderter Form renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) gering.

Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung (IC_{50} > 50 µM) der Enzyme Cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter P-gp, BCRP, BSEP, Organische-Anionen-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, Multidrug Resistance-Related Protein 2 (MRP2) oder MRP4. *In vitro* bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Basierend auf diesen Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln hat, die Substrate von wichtigen Enzymen oder Transportern sind (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro war Dolutegravir kein Substrat der humanen Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1.

In vitro inhibierte oder induzierte Abacavir keine CYP-Enzyme (mit Ausnahme von CYP1A1 und CYP3A4 [geringes Potenzial], siehe Abschnitt 4.5) und zeigte keine oder eine schwache Hemmung von OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP und P-gp oder MATE2-K. Es wird deshalb nicht erwartet, dass Abacavir einen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln hat, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

Abacavir wird nicht wesentlich durch CYP-Enzyme metabolisiert. *In vitro* war Abacavir kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 oder MRP4. Deshalb wird nicht erwartet, dass Arzneimittel, die diese Transporter modulieren, einen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Abacavir haben.

In vitro inhibierte oder induzierte Lamivudin keine CYP-Enzyme (wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2D6) und zeigte keine oder eine schwache Hemmung von OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp,

MATE1 oder MATE2-K. Es wird deshalb nicht erwartet, dass Lamivudin einen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Arzneimitteln hat, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

Lamivudin wird nicht wesentlich durch CYP-Enzyme metabolisiert.

Elimination

Dolutegravir hat eine terminale Halbwertszeit von ca. 14 Stunden. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die scheinbare orale Clearance (CL/F) bei HIV-infizierten Patienten etwa 1 l/h.

Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Die terminale Halbwertszeit der intrazellulären aktiven Verbindung Carbovirtriphosphat im Steady-State betrug im geometrischen Mittel 20,6 Stunden. Nach mehrfacher oraler Anwendung von 300 mg Abacavir zweimal täglich gibt es keine signifikante Akkumulation von Abacavir. Die Ausscheidung von Abacavir erfolgt über hepatische Metabolisierung mit anschließender Exkretion der Metaboliten vor allem über den Urin. Ca. 83 % einer angewendeten Abacavir-Dosis werden in Form der Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 18 bis 19 Stunden. Bei Patienten, die 300 mg Lamivudin einmal täglich erhielten, betrug die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-Triphosphat 16 bis 19 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ungefähr 0,32 l/h/kg, vorwiegend durch renale Clearance (> 70 %) über das Transportsystem für organische Kationen. Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In einer randomisierten Dosisfindungsstudie (ING111521) zeigten HIV-1-infizierte Patienten, die mit einer Dolutegravir-Monotherapie behandelt wurden, eine schnelle und dosisabhängige antivirale Aktivität, mit einer mittleren Abnahme des HIV-1-RNA-Werts um 2,5 $\log_{10}$ an Tag 11 für die 50 mg-Dosis. Dieses antivirale Ansprechen blieb in der 50 mg-Gruppe für 3 bis 4 Tage nach der letzten Dosis erhalten.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

Die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Carbovir-TP im Steady-State betrug im geometrischen Mittel 20,6 Stunden. Im Vergleich dazu betrug die Plasma-Halbwertszeit von Abacavir im geometrischen Mittel 2,6 Stunden. Die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-TP war auf 16 bis 19 Stunden verlängert. Diese Daten stützen eine einmal tägliche Dosierung von ABC und 3TC.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
Pharmakokinetische Daten wurden für Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin separat erhoben.

Dolutegravir wird in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir wurde bei 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score B) und 8 gesunden, erwachsenen Probanden in einer Fallkontrollstudie angewendet. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir wurde nicht untersucht.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten. Die Ergebnisse zeigten im Mittel einen 1,89-fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58-fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich, eine Empfehlung für eine Dosisreduktion für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung zu geben.

Daten von Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird.

Aufgrund der Daten für Abacavir wird Triumeq bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung
Pharmakokinetische Daten wurden für Dolutegravir, Lamivudin und Abacavir separat erhoben.

Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff spielt für die Elimination von Dolutegravir eine untergeordnete Rolle. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Dolutegravir durchgeführt. Zwischen Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und den Kontrolldaten von gesunden Probanden wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede festgestellt. Dolutegravir wurde nicht bei Dialyse-Patienten untersucht, allerdings werden keine Unterschiede in der Exposition erwartet.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, ca. 2 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Abacavir bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung ist ähnlich der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Studien mit Lamivudin zeigen, dass die Plasmakonzentrationen (AUC) bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht sind.

Aufgrund der Daten für Lamivudin werden Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht bei Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Eine populationspharmakokinetische Analyse von Dolutegravir anhand von Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen zeigte keinen klinisch relevanten Effekt des Alters auf die Dolutegravir-Exposition.

Für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zu Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin vor.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Dolutegravir Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei HIV-1-infizierten Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren wurde in zwei laufenden Studien (IMPAACT P1093/ING112578 und ODYSSEY/201296) untersucht. Die mittlere $AUC_{0\text{-}24h}$ und C_{24h} von Dolutegravir bei HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 14 kg waren vergleichbar mit denen von Erwachsenen nach einer Einnahme von einmal täglich 50 mg oder zweimal täglich 50 mg. Die mittlere C_{max} ist bei pädiatrischen Patienten höher, der Anstieg wird jedoch nicht als klinisch signifikant angesehen, da die Sicherheitsprofile bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ähnlich waren.

Es liegen pharmakokinetische Daten für Abacavir und Lamivudin bei Kindern und Jugendlichen vor, die die Lösung zum Einnehmen und die Tablettenformulierung gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter sind mit denen vergleichbar, die für Erwachsene berichtet wurden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von 14 kg bis weniger als 25 kg liegen die vorhergesagten Konzentrationen ($AUC_{0\text{-}24h}$) für Abacavir und Lamivudin mit Triumeq Tabletten zur

Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei den empfohlenen Dosierungen innerhalb des vorhergesagten Konzentrationsbereichs der einzelnen Komponenten, der auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Modellen und Simulationen ermittelt wurde.

Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme
Es gibt keine Anzeichen dafür, dass häufig auftretende Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme die Pharmakokinetik von Dolutegravir in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß verändern. In einer Meta-Analyse mit pharmakogenomischen Daten, die in klinischen Studien bei gesunden Probanden gesammelt wurden, hatten Probanden mit UGT1A1-Genotypen, die zu einem verzögerten Dolutegravir-Metabolismus führen (n = 7), eine um 32 % geringere Dolutegravir-Clearance und eine um 46 % höhere AUC als Probanden mit Genotypen, die mit einem normalen Metabolismus via UGT1A1 assoziiert sind (n = 41).

Geschlecht
Populationspharmakokinetische Analysen, bei denen gepoolte pharmakokinetische Daten aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien an Erwachsenen herangezogen wurden, ließen keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Effekte auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir erkennen. Es liegen keine Hinweise vor, dass basierend auf geschlechtsspezifischen Effekten auf die PK-Parameter eine Dosisanpassung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin erforderlich ist.

Ethnische Zugehörigkeit
Populationspharmakokinetische Analysen, bei denen gepoolte pharmakokinetische Daten aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien an Erwachsenen herangezogen wurden, ließen keine klinisch relevanten Effekte der ethnischen Zugehörigkeit auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir erkennen. Die Pharmakokinetik von Dolutegravir nach Einnahme einer Einzeldosis bei japanischen Patienten schien vergleichbar mit den Parametern, die bei westlichen Patienten (USA) beobachtet wurden. Es liegen keine Hinweise vor, dass basierend auf den Effekten der ethnischen Zugehörigkeit auf die PK-Parameter eine Dosisanpassung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin erforderlich ist.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion
Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass eine Hepatitis-C-Koinfektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir hat. Für Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion sind nur begrenzte Daten verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Ausnahme eines negativen *In-vivo*-Mikronukleus-Tests bei Ratten, der die Effekte der Kombination aus Abacavir und Lamivudin untersuchte, liegen keine Daten zum Einfluss der Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auf Tiere vor.

Mutagenität und Karzinogenität

Dolutegravir hat sich in *In-vitro*-Tests an Bakterien und Säugerzellkulturen sowie *in vivo* im Mikronukleus-Test an Nagetieren als nicht mutagen oder klastogen erwiesen.

Weder Abacavir noch Lamivudin wirken in Bakterientests mutagen. Sie hemmen aber, genau wie andere Nukleosidanaloga, die zelluläre DNA-Replikation in *In-vitro*-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test. Die Ergebnisse eines *In-vivo*-Mikronukleus-Tests bei Ratten mit Abacavir und Lamivudin in Kombination waren negativ.

Lamivudin zeigte in den *In-vivo*-Studien keine genotoxische Aktivität. Abacavir weist sowohl *in vitro* als auch *in vivo* bei sehr hohen getesteten Konzentrationen ein niedriges Potential auf, chromosomale Schäden zu verursachen.

Das karzinogene Potential einer Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin wurde nicht untersucht. In Langzeitstudien an der Maus und der Ratte hat sich Dolutegravir als nicht karzinogen

erwiesen. In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential. Studien zur Karzinogenität mit oral verabreichtem Abacavir an Mäusen und Ratten zeigten einen Anstieg der Inzidenz maligner und nicht-maligner Tumore. Maligne Tumore traten im Drüsengewebe der Vorhaut männlicher Tiere sowie dem Drüsengewebe der Klitoris weiblicher Tiere beider Spezies auf, sowie in der Schilddrüse männlicher Ratten und in der Leber, der Harnblase, den Lymphknoten und der Unterhaut weiblicher Ratten.

Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchstdosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme bildeten die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 7-fachen beim Menschen zu erwartenden systemischen Exposition während einer Behandlung. Obwohl die klinische Bedeutung dieser Befunde unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

Toxizität nach wiederholter Anwendung

Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit hohen täglichen Dosen Dolutegravir wurde im Rahmen von Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung bei Ratten (bis zu 26 Wochen) und bei Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Der primäre Effekt von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit oder Reizung bei Ratten und Affen bei Dosierungen, die, bezogen auf die AUC, zu systemischen Expositionen von ca. dem 38-Fachen bzw. dem 1,5-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg führen. Da die gastrointestinale (GI) Unverträglichkeit vermutlich auf die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m^2 angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 30-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 11-Fachen der mg/m^2-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Tagesdosis von 50 mg entsprach.

In Toxizitätsstudien zeigte sich, dass die Behandlung mit Abacavir zu einem Anstieg des Lebergewichts bei Ratten und Affen führt. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Ausgehend von klinischen Studien gibt es keinen Hinweis, dass Abacavir hepatotoxisch ist. Beim Menschen wurde keine Autoinduktion der Metabolisierung von Abacavir oder Induktion der Metabolisierung von anderen Arzneistoffen, die über die Leber metabolisiert werden, beobachtet.

An den Herzen von Mäusen und Ratten wurde nach 2-jähriger Anwendung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7- bis 21-fachen beim Menschen zu erwartenden Exposition. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität wurde nachgewiesen, dass Dolutegravir, Lamivudin und Abacavir die Plazenta passieren.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Ratten von Tag 6 bis Tag 17 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 50-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) wurde keine maternale Toxizität, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Kaninchen von Tag 6 bis Tag 18 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,74-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) wurde keine Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet. Beim Kaninchen wurde bei 1.000 mg/kg (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,74-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) maternale

Toxizität beobachtet (verminderte Futteraufnahme, verminderte/keine Ausscheidung von Fäzes/Harn, verminderte Gewichtszunahme).

In Tierstudien wirkte Lamivudin nicht teratogen, es gab aber Hinweise auf eine Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen bei relativ niedriger systemischer Exposition, vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird. Bei Ratten wurde selbst bei sehr hoher systemischer Exposition kein ähnlicher Effekt beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass Abacavir auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, nicht aber bei Kaninchen, toxisch wirkt. Diese Befunde waren ein verringertes fetales Körpergewicht, fetale Ödeme und eine Zunahme von Veränderungen bzw. Missbildungen des Skeletts, frühen intrauterinen Tod und Totgeburten. Aufgrund dieser embryo-fetalen Toxizität können keine Schlüsse im Hinblick auf das teratogene Potenzial von Abacavir gezogen werden.

Fertilitätsstudien an Ratten zeigten, dass Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin keinen Effekt auf die männliche und weibliche Fertilität des Menschen haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Acesulfam-Kalium
Crospovidon
Mannitol (E 421)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
Erdbeer-Sahne-Aroma
Sucralose

Filmüberzug
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
Macrogol
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen. Das Trockenmittel nicht schlucken.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige, weiße HDPE-Flaschen (Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und mit einem Heißsiegelverschluss mit Polyethylen-Oberfläche.

Jede Flasche enthält 90 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und ein Trockenmittel.

Der Packung liegt ein Messbecher aus Kunststoff mit 5 ml-Graduierung (zwischen 15 ml und 40 ml) bei.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen müssen in Trinkwasser dispergiert werden. Die Tablette(n) muss (müssen) vor dem Einnehmen vollständig in 20 ml Trinkwasser dispergiert sein und muss (müssen) innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 und Schritt-für-Schritt-Anleitung für die Einnahme).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/940/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. September 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.