

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 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 Tri“ versehen sind.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen (siehe Abschnitt 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

#### Erwachsene und Jugendliche (Mindestgewicht 40 kg)

Die empfohlene Dosis von Triumeq beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen eine Tablette einmal täglich.

Triumeq sollte nicht von Erwachsenen und Jugendlichen, die weniger als 40 kg wiegen, eingenommen werden, da es eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) ist, deren Dosis nicht reduziert werden kann.

Triumeq ist eine fixe Kombination und darf nicht für Patienten verschrieben werden, die eine Dosisanpassung benötigen. Für den Fall, dass ein Absetzen oder eine Dosisanpassung eines der arzneilich wirksamen Bestandteile erforderlich ist, stehen Monopräparate mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen

sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren.

### 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.

### 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 Patienten 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.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Triumeq wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A) kann eine Anpassung der Dosierung von Abacavir erforderlich sein. Wenn dies als notwendig erachtet wird, sollten separate Arzneimittel mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin angewendet werden, da mit Triumeq eine Dosisanpassung nicht möglich ist. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Übertragung von HIV

Obwohl sich gezeigt hat, dass eine erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

(siehe auch Abschnitt 4.8)

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8), die für die beiden Wirkstoffe einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag aufweist, 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, von denen manche lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich waren, 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. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden aber in seltenen Fällen 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, die bei der früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes eine vermutete Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt hatten.
- Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, **muss Triumeq sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B\*5701-Status. Eine Verzögerung des Absetzens der Triumeq-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion kann zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, sollte überwacht werden.
- Nach dem Absetzen einer Behandlung mit Triumeq aus Gründen einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion **dürfen Triumeq oder andere Arzneimittel, die Abacavir oder Dolutegravir enthalten, nie wieder eingenommen werden**.
- Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion kann 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, die eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben, sollten angewiesen werden, die übrigen 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 auftraten, 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.

In seltenen Fällen 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 einer Einrichtung vorgenommen werden, in der eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine 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 Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die

anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht belegt. Triumeq wird bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Triumeq enthält Lamivudin, ein Wirkstoff gegen Hepatitis B. Abacavir und Dolutegravir besitzen eine solche Wirkung nicht. Eine Lamivudin-Monotherapie wird allgemein nicht als eine adäquate Behandlung der Hepatitis B erachtet, da ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Resistenz des Hepatitis-B-Virus besteht. Falls Triumeq bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion angewendet wird, ist generell ein zusätzliches antivirales Arzneimittel erforderlich. Entsprechende Hinweise sind den Behandlungsrichtlinien 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.

Da die Metabolisierung von Abacavir und Ribavirin über die gleichen Phosphorylierungswege erfolgt, wird eine mögliche intrazelluläre Wechselwirkung zwischen diesen Arzneimitteln angenommen, die zu einer Verminderung der intrazellulären, phosphorylierten Ribavirin-Metaboliten führen könnte. Eine mögliche Folge wäre eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen („sustained virological response“, SVR) der Hepatitis C bei Hepatitis-C-Virus-koinfizierten Patienten, die mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt werden. In der Literatur werden bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Abacavir und Ribavirin sich widersprechende klinische Befunde berichtet. Einige Daten

deuten darauf hin, dass bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten, die eine Abacavir-haltige antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) erhalten, das Risiko für eine geringere Ansprechrate auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon/Ribavirin besteht. Wenn Arzneimittel, die Abacavir und Ribavirin enthalten, gleichzeitig eingenommen werden, ist somit Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und, falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele 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 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. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und metabolische Störungen (erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Nebenwirkungen sind meist vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsion, Verhaltensänderung) wurde berichtet. Ob die neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht und im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen umfassend auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht 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.

#### Myokardinfarkt

Beobachtungsstudien haben einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und der Einnahme von Abacavir gezeigt. In diesen Studien wurden hauptsächlich antiretroviral vorbehandelte Patienten untersucht. Die Daten aus klinischen Studien zeigten eine begrenzte Anzahl von Myokardinfarkten; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann auf Basis dieser Daten nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aus Kohortenstudien und randomisierten Studien einige Inkonsistenzen, so dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt weder bestätigt noch widerlegt werden kann. Bis jetzt ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der eine potentielle Risikoerhöhung erklären könnte. Wenn Triumeq verschrieben wird, sollte versucht werden, alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) zu minimieren.

#### Osteonekrose

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

#### Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Triumeq oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten besitzen.

#### Arzneimittelresistenz

Da die empfohlene Dosierung von Dolutegravir für Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren 50 mg zweimal täglich beträgt, wird die Anwendung von Triumeq für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen.

#### Arzneimittelwechselwirkungen

Da die empfohlene Dosierung für Dolutegravir bei der gleichzeitigen Anwendung von Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Tiplanavir/Ritonavir, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Johanniskraut zweimal täglich 50 mg beträgt, wird die Anwendung von Triumeq nicht für Patienten empfohlen, die diese Arzneimittel einnehmen (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 Mittel eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, dass Triumeq 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen wird (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 mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance [ $Cl_{cr}$ ] 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, die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten, eingenommen werden.

### **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 via UGT1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp und 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 ab Seite 4).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 1 ab Seite 4).

Abacavir wird durch UDP-Glucuronyltransferase (UGT)-Enzyme und die Alkoholde-

hydrogenase metabolisiert; die gleichzeitige Einnahme von Induktoren oder Inhibitoren 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 Transporter für organische Kationen (OCT2) und den Multi-drug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE1 und MATE2-K) vermittelt. Die gleichzeitige Einnahme von Lamivudin mit OCT- und MATE-Inhibitoren kann die Lamivudin-Exposition erhöhen. 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 keinen Einfluss auf die Lamivudin-Exposition *in vivo* hat.

Abacavir und Lamivudin werden nicht signifikant durch die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert.

#### 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 der wichtigsten Enzyme oder Transporter, 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 unterschiedliche Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2- und MATE1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Dofetilid, Metformin) (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.3).

*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.

Weder hemmen noch induzieren Abacavir und Lamivudin Cytochrom-P450-Enzyme (wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2D6). *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass eine Hemmung von P-gp und BCRP durch Abacavir auf intestinaler Ebene nicht ausgeschlossen werden kann. *In vitro* hemmt Lamivudin die Transporter OCT1 und OCT2.



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 und „C<sub>max</sub>“ maximale beobachtete Konzentration. Die in nachfolgender Tabelle aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale

Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.

Bisher liegen keine Daten für die Anwendung von Triumeq bei Schwangeren vor.

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkung von Dolutegravir auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen, die die einzelnen Wirkstoffe Abacavir und Lamivudin in Kombination einnahmen, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin (mehr als 400 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester). Bezüglich Lamivudin deuten weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 600 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko von Abacavir hin.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurde gezeigt, dass Dolutegravir die Plazenta passiert. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf

direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). 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.

Triumeq darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigt.

Bei Patientinnen, die mit Hepatitis B koinfiziert sind und unter der Behandlung mit einem Lamivudin-haltigen Arzneimittel wie Triumeq schwanger werden, sollte die Möglichkeit der erneuten Manifestation der Hepatitis nach dem Absetzen von Lamivudin berücksichtigt werden.

#### 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).

Tabelle 1: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Da für Patienten, die Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren einnehmen, die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg beträgt, wird Triumeq nicht für Patienten empfohlen, die Etravirin ohne die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir einnehmen (siehe unten in der Tabelle).
Lopinavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Da bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz die Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg beträgt, wird die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Triumeq nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
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. Da bei der gleichzeitigen Anwendung von Nevirapin die Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg beträgt, wird die Anwendung von Nevirapin zusammen mit Triumeq nicht empfohlen.
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</b>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 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 empfohlen, da sowohl Lamivudin (in Triumeq) als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d. h. Risiko intrazellulärer Wechselwirkungen, (siehe Abschnitt 4.4)).
<b>Protease-Inhibitoren</b>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atazanavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Da bei der gleichzeitigen Anwendung von Tipranavir/Ritonavir die Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg beträgt, wird die Anwendung von Tipranavir/Ritonavir zusammen mit Triumeq nicht empfohlen.
Fosamprenavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 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.
Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Darunavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Andere antivirale Arzneimittel</b>		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25 % C <sub>max</sub> ↑ 19 % C <sub>τ</sub> ↑ 37 %  Telaprevir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung des Enzyms CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 8 %  Boceprevir ↔ (historische Kontrollen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ribavirin/Abacavir	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Beide Arzneimittel sind Guanosin-Analoga, und es besteht die Möglichkeit, dass die intrazellulären, phosphorylierten Metaboliten verringert werden.	Bei der gleichzeitigen Anwendung der beiden Arzneimittel ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 %  Daclatasvir ↔	Daclatasvir veränderte die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir veränderte nicht die Plasmakonzentration von Daclatasvir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Antinfektiva</b>		
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 <sub>max</sub> ↑ 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 eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).
<b>Mittel gegen Mykobakterien</b>		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Da bei der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich beträgt, wird eine Anwendung von Rifampicin zusammen mit Triumeq nicht empfohlen.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Antiepileptika</b>		
Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Da die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg beträgt, wenn es gleichzeitig mit Carbamazepin angewendet wird, wird die fixe Kombination DTG/ABC/3TC nicht für Patienten empfohlen, die Carbamazepin einnehmen.
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.)	Da die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg beträgt, wenn es gleichzeitig mit diesen Induktoren des Metabolismus angewendet wird, wird die fixe Kombination DTG/ABC/3TC nicht für Patienten empfohlen, die diese Induktoren des Metabolismus einnehmen.

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<b>Antihistaminika (Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten)</b>		
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.
<b>Zytotoxische Arzneimittel</b>		
Cladribin/Lamivudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. <i>In vitro</i> 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).
<b>Opioide</b>		
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 <sub>max</sub> ↓ 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.
<b>Retinoide</b>		
Retinoid-Verbindungen (z. B. Isotretinoin)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Wechselwirkungen sind aufgrund des gemeinsamen Verstoffwechselungsweges über die Alkoholdehydrogenase möglich (Abacavir-Komponente).	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Anpassung der Dosis empfehlen zu können.
<b>Sonstiges</b>		
<b>Alkohol</b>		
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.
<b>Antiarrhythmika</b>		
Dofetilid/Dolutegravir	Dofetilid ↑ (Nicht untersucht. Durch die Hemmung des OCT2-Transporters ist ein Anstieg möglich.)	Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und Dofetilid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohenden Toxizität durch hohe Dofetilid-Konzentrationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Antazida und Ergänzungsmittel</b>		
Magnesium-/aluminiumhaltige Antazida/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Triumeq eingenommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Calciumhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel und Multivitaminpräparate sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Triumeq eingenommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Eisenhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Multivitaminpräparate/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %	

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<b>Kortikosteroide</b>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Antidiabetika</b>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 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 mäßig eingeschränkter Nierenfunktion 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).
<b>Phytopharmaka</b>		
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.)	Da die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg beträgt, wenn es zusammen mit Johanniskraut angewendet wird, wird die fixe Kombination DTG/ABC/3TC nicht empfohlen.
<b>Orale Kontrazeptiva</b>		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Wirkung von Dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 % Wirkung von Dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dolutegravir in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Dolutegravir in die Milch übergeht. Bei laktierenden Ratten, die 10 Tage nach der Geburt eine orale Einzeldosis von 50 mg/kg erhielten, wurde Dolutegravir in Konzentrationen in der Milch nachgewiesen, die typischerweise höher waren als im Blut.

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 Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Abacavir und Lamivudin vor, wenn sie Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht werden.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV 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**

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

Klinische Sicherheitsdaten mit Triumeq sind begrenzt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin stehend erachtet werden [gepoolte Daten von 679 antiretroviral nicht vorbehandelten

Patienten, die diese Kombination in den Phase-IIb- bis Phase-IIIb-Studien erhalten haben, siehe Abschnitt 5.1], waren Übelkeit (12 %), Schlaflosigkeit (7 %), Schwindel (6 %) und Kopfschmerzen (6 %).

Viele der in der Tabelle 2 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 für immer abgesetzt werden.

Das schwerwiegendste unerwünschte Ereignis, das möglicherweise mit der Behandlung mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin in 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, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung mit den Triumeq-Bestandteilen stehend eingestuft werden, sind in Tabelle 2 nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Die Nebenwirkungen, die in einer Analyse von gepoolten Daten aus Phase-IIb- bis Phase-IIIb-Studien bei der Anwendung der Kombination aus Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin beobachtet wurden, stimmten im Allgemeinen mit dem Nebenwirkungsprofil der einzelnen Bestandteile Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin überein.

Bei keiner der beobachteten Nebenwirkungen wurde zwischen der Kombination und den einzelnen Komponenten ein Unterschied im Schweregrad beobachtet.

#### 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 makulopa-

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung 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 ermittelt wurden, sowie Nebenwirkungen auf die Behandlung mit Abacavir und Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung

Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</b>	
Gelegentlich:	Neutropenie <sup>2</sup> , Anämie <sup>2</sup> , Thrombozytopenie <sup>1</sup>
Sehr selten:	Aplastische Anämie <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems:</b>	
Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4) <sup>2</sup>
Gelegentlich:	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) <sup>2</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</b>	
Häufig:	Anorexie <sup>1</sup>
Gelegentlich:	Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie
Sehr selten:	Laktatazidose
<b>Psychiatrische Erkrankungen:</b>	
Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
Häufig:	Anormale Träume, Depression, Alpträume, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Suizidgedanke oder Suizidversuch (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung)
<b>Erkrankungen des Nervensystems:</b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Schläfrigkeit, Lethargie <sup>2</sup>
Sehr selten:	Periphere Neuropathie <sup>2</sup> , Parästhesie <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</b>	
Häufig:	Husten <sup>2</sup> , nasale Symptome <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall
Häufig:	Erbrechen, Blähungen, abdominale Schmerzen <sup>2</sup> , Schmerzen im Oberbauch <sup>2</sup> , Bauchblähung, abdominale Beschwerden, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie
Selten:	Pankreatitis <sup>2</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen:</b>	
Gelegentlich:	Hepatitis <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</b>	
Häufig:	Hautausschlag, Pruritus, Haarausfall
Sehr selten:	Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1</sup> , toxisch epidermale Nekrolyse <sup>1</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</b>	
Häufig:	Arthralgie <sup>2</sup> , Muskelbeschwerden <sup>1</sup>
Selten:	Rhabdomyolyse <sup>2</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</b>	
Sehr häufig:	Abgeschlagenheit ( <i>Fatigue</i> )
Häufig:	Asthenie, Fieber <sup>2</sup> , allgemeines Unwohlsein <sup>2</sup>
<b>Untersuchungen:</b>	
Häufig:	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK) <sup>2</sup> , Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT)/Asparat-Aminotransferase (AST) <sup>2</sup>
Selten:	Anstieg der Amylase <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Diese Nebenwirkung wurde nicht in den Phase-III-Studien mit Triumeq (Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin) oder Dolutegravir identifiziert, sondern in klinischen Studien oder durch Erfahrungen nach der Markteinführung mit Abacavir oder Lamivudin bei der Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

<sup>2</sup> Diese Nebenwirkung konnte Triumeq (Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin) in klinischen Studien nicht zuverlässig zugeordnet werden. Deshalb wurde die höchste Häufigkeits-Kategorie aus den Fachinformationen der Monopräparate angegeben (z.B. für Dolutegravir, Abacavir und/oder Lamivudin).

pulös 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/Psych

**Kopfschmerzen**, Parästhesie

#### Blutbild

Lymphopenie

#### Leber/Pankreas

**Erhöhte Leberwerte**, 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 vertrugen).

#### 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 antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) 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 Untergruppe 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 bei Kindern und Jugendlichen vor. Die einzelnen Bestandteile wurden bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) untersucht.

Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten mit Dolutegravir als Einzelpräparat, das in Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) angewendet wurde, traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen 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 Säuglingen 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

## 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 sequentiell 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 Wirtszelltyp.

Der  $IC_{50}$ -Wert für Dolutegravir lag für verschiedene Laborstämmen in PMBCs 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 Schwankungsbreite der mittleren  $IC_{50}$ -Werte für Abacavir bei HIV-1-IIIIB- und HIV-1HXB2-Laborstämmen betrug 1,4 bis 5,8  $\mu$ M. Die Schwankungsbreite der medianen oder mittleren  $IC_{50}$ -Werte für Lamivudin bei HIV-1-Laborstämmen betrug 0,007 bis 2,3  $\mu$ M. Die mittlere  $IC_{50}$  bei HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämmen lag im Bereich von 1,57 bis 7,5  $\mu$ M für Abacavir und von 0,16 bis 0,51  $\mu$ M für Lamivudin.

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

HIV-1-Isolate (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12; und Subtypen C oder CRF\_AC, n = 13) von 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 antire-

trovirale 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

In 100 % humanem Serum lag für Dolutegravir im Mittel eine 75-fache Änderung (*fold shift*) vor, was in einer proteinkorrigierten  $IC_{90}$  von 0,064  $\mu$ g/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 *In-vitro*-Untersuchung zur Resistenzentwicklung 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 NL432-Stamm wurden die Mutationen E92Q (Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir um das 3-Fache, *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 Auswir-

kung auf die Empfindlichkeit von Dolutegravir hatte. G118R verringert die Empfindlichkeit von Dolutegravir in zielgerichteten Mutanten (*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, T66L) hatten als Einzelmutation keinen Effekt auf die *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir. Wenn als Integrase-Inhibitor-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen Raltegravir/Elvitegravir) zu diesen Primärmutationen (außer bei Q148) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten hinzukamen, entsprach die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir weiterhin in etwa derjenigen des Wildtyps. Im Falle von Viren mit Q148-Mutation wird mit steigender Zahl an Sekundärmutationen eine steigende Abnahme der Dolutegravir-Empfindlichkeit beobachtet. Die Auswirkung der Q148-Mutationen (H/R/K) wurde auch *in vitro* in Passage-Experimenten mit zielgerichteten Mutanten bestätigt. Bei der seriellen Passage mit dem NL432-Stamm mit zielgerichteten Mutanten, die N155H oder E92Q enthalten, trat keine weitere Resistenz-Selektion auf (Empfindlichkeit unverändert, *fold change* 1). Wurde die serielle Passage jedoch mit Mutanten mit Q148H-Mutation (*fold change* 1) begonnen, akkumulierten verschiedene Raltegravir-assoziierte Sekundärmutationen und in Folge dessen trat eine Änderung der Empfindlichkeit um mehr als das 10-Fache auf (*fold change* > 10).

Ein klinisch relevanter phänotypischer Schwellenwert (Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Wildtyp-Virus) wurde nicht bestimmt; die 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 HIV-Viren von 4/354 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 einer maximalen Abnahme der Empfindlichkeit um das 1,93-Fache. Ein Patient wies Viren mit einer polymorphen V151V/I-Integrase-Substitution auf, mit einer maximalen Abnahme der Empfindlichkeit um das 0,92-Fache, 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 Aminosäuresequenz-Änderung M184I oder M184V nahe am 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 der Substitution 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 der Analyse von Daten aus zwei randomisierten, internationalen, doppelblinden, verumkontrollierten Studien, SINGLE (ING114467) und SPRING-2 (ING113086), und der internationalen, unverblindeten, verumkontrollierten Studie FLAMINGO (ING114915).

In SINGLE wurden 833 Patienten mit Dolutegravir 50 mg 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.

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 Therapieunterschied 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<sup>3</sup> bzw. 208 Zellen/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Sowohl die Analysen bezüglich der Zeit bis zur Virussuppression als auch bezüglich der

Tabelle 3: 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
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	88 %	81 %
<b>Behandlungsunterschied*</b>	7,4 % (95 % KI: 2,5 %; 12,3 %)	
<b>Virologisches Nicht-Ansprechen†</b>	5 %	6 %
<b>Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48</b>	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		
<b>Ausgangswert der Viruslast im Plasma (Kopien/ml)</b>	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100.000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100.000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>Ausgangswert der <math>CD4^+</math>-Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 bis < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Weiblich	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>		
Kaukasische Abstammung	255/284 (90 %)	238 /285 (84 %)
Afroamerikanische/ Afrikanische Abstammung/ Andere	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Alter (Jahre)</b>		
< 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/Epizicom-Fixkombination (Fixedose combination, FDC)

EFV/TDF/FTC = Efavirenz 600 mg, Tenofovir 300 mg, Emtricitabine 200 mg in Form der Atripla-Fixkombination.



Änderung gegenüber dem Ausgangswert waren vordefiniert und adjustiert für Multiplizität. Nach 96 Wochen betrug das Ansprechen 80 % bzw. 72 %. Der Unterschied in den Endpunkten blieb statistisch signifikant ( $p = 0,006$ ). Das statistisch höhere Ansprechen auf DTG + ABC/3TC ist vor allem, unabhängig von dem Viruslast-Stratum, auf eine höhere Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im EFV/TDF/FTC-Arm zurückzuführen. Der Gesamt-Therapieunterschied zur Woche 96 wurde sowohl bei Patienten mit hohem als auch mit niedrigem Ausgangswert der Viruslast beobachtet. Zu Woche 144 der offenen Phase von SINGLE blieb die Virussuppression erhalten, der DTG+ABC/3TC-Arm (71 %) war dem EFV/TDF/FTC-Arm (63 %) überlegen, der Unterschied der Behandlungen betrug 8,3 % (2,0; 14,6).

In SPRING-2 wurden 822 Patienten entweder mit Dolutegravir 50 mg 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-Hintergrundregime.

In FLAMINGO wurden 485 Patienten mit Dolutegravir 50 mg 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 auf Seite 14 zusammengefasst.

Zu Woche 96 war der Dolutegravir-Arm (80 %) gegenüber dem DRV/r-Arm (68 %) hinsichtlich der Virussuppression überlegen (adjustierter Unterschied der Behandlungen [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.

#### 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 aufgetretenen Resistenzen detektiert wurden.

#### Kinder und Jugendliche

In einer 48-wöchigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-I/II-Studie (P1093/ING112578) wurden die pharmakokinetischen Parameter, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombinationsregimen bei HIV-1-infizierten Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen untersucht.

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

	<b>DTG 50 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 411</b>	<b>RAL 400 mg zweimal täglich + 2 NRTI N = 411</b>
<b>Demographie</b>		
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 %
<b>Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48</b>		
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 %
<b>Gründe</b>		
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 %
<b>Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 96</b>		
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  $\geq 50$  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.

lichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombinationsregimen bei HIV-1-infizierten Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen untersucht.

Nach 24 Wochen erreichten 16 von 23 (69 %) Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) unter der Behandlung mit Dolutegravir einmal täglich (35 mg  $n = 4$ ; 50 mg  $n = 19$ ) + optimierter Hintergrundtherapie eine Viruslast von unter 50 Kopien/ml.

Zur Woche 24 fiel bei zwanzig von 23 Kindern und Jugendlichen (87 %) der Wert der HIV-1-RNA gegenüber dem Wert bei Studienbeginn um  $> 1 \log_{10}$  Kopien/ml, oder sie wiesen einen HIV-1-RNA-Wert von  $< 400$  Kopien/ml auf. Vier Patienten zeigten virologisches Versagen, wobei keiner dieser Patienten Viren mit einer INI-Resistenz zum Zeitpunkt des virologischen Versagens aufwies.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurde gezeigt, dass die Triumeq-Tablette bioäquivalent zur separaten Gabe von einem Dolutegravir-Monopräparat 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. Der Einfluss einer sehr fettreichen Mahlzeit auf die Triumeq-Tablette wurde in einer Untergruppe der Probanden in dieser Studie ( $n = 12$ ) untersucht. Nach der Einnahme von Triumeq zusammen mit einer sehr 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 im Nüchternzustand. Dies wird als klinisch nicht relevant erachtet (siehe Resorption). Der Einfluss der Mahlzeit auf die Plasmakonzentration von Abacavir und Lamivudin, den man nach Einnahme von Triumeq zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit beobachtet hat, war den zuvor bei der Fixkombination aus ABC/3TC beobachteten Effekten einer Mahlzeit sehr ähnlich.

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
<b>Demographie</b>		
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 %
<b>Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48</b>		
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 %
<b>Gründe</b>		
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 abbrechen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48  $\geq 50$  Kopien aufwiesen

‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrechen, 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.

Die Ergebnisse zeigen, dass Triumeq mit und unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden kann.

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

#### Resorption

Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin werden nach Einnahme rasch 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 fol-

gende pharmakokinetischen Parameter im Steady State (geometrisches Mittel [%CV]) basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ermittelt:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  und  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Nach einer Einzeldosis von 600 mg Abacavir betrug die mittlere  $C_{max}$  (Variationskoeffizient) 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28 %) und die mittlere  $AUC_{\infty}$  (Variationskoeffizient) 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %). Nach oraler Mehrfachgabe von einmal täglich 300 mg Lamivudin über sieben Tage betrugen der mittlere  $C_{max}$ -Wert (Variationskoeffizient) 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %) im Steady-State und der mittlere  $AUC_{24h}$ -Wert (Variationskoeffizient) 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %).

Nach der Einnahme von Triumeq 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 im Nüchternzustand. 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 vergleich-

bar. Die Ergebnisse zeigen, dass Triumeq mit und ohne eine Mahlzeit eingenommen werden kann.

#### Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen ( $V_d/F$ ) 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$  bzw. 0,26  $\mu\text{M}$ , 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 im Stuhl ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies vollständig oder teilweise über nicht adsorbierten 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 ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, 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 ausübt, die Substrate der wichtigsten Enzyme oder Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5).

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

#### 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 an-

schließender 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 5 bis 7 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 betrug ungefähr 0,32 l/h/kg, vorwiegend durch renale Clearance (> 70 %) über das Transportsystem für organische Kationen. Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 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. Im Vergleich zur Halbwertszeit von Lamivudin im Plasma von 5 bis 7 Stunden war die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-TP auf 16 bis 19 Stunden verlängert. Diese Daten stützen eine einmal tägliche Dosierung von ABC und 3TC.

#### Besondere Personengruppen

##### **Eingeschränkte Leberfunktion**

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 mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad 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 mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen 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-Grad 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 mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird.

Aufgrund der Daten für Abacavir, wird Triumeq nicht bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen.

##### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Pharmakokinetische Daten wurden für Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin 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 eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht sind.

Aufgrund der Daten für Lamivudin wird Triumeq nicht bei Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min empfohlen.

#### Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Dolutegravir, bei der Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen herangezogen wurden, zeigte keinen klinisch relevanten Effekt des Alters auf die Dolutegravir-Exposition.

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

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Dolutegravir bei 10 antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) zeigte, dass eine Dosierung von Dolutegravir 50 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren Dolutegravir-Exposition führte wie sie bei Erwach-



senen beobachtet wurde, die Dolutegravir 50 mg einmal täglich erhielten.

Für Jugendliche, die eine tägliche Dosis von 600 mg Abacavir und 300 mg Lamivudin einnehmen, liegen nur begrenzt Daten vor. Die pharmakokinetischen Parameter sind mit denen vergleichbar, die bei Erwachsenen ermittelt wurden.

#### 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 Nukleosidanaloge, 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-Höchst Dosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme waren 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<sup>2</sup> angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastroin-

testinale 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<sup>2</sup>-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Dosis 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 hat sich gezeigt, 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 intra-



uterinen 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 (E421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon K29/32  
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz  
Magnesiumstearat

Filmüberzug  
Opadry II Violett 85F90057 bestehend aus:  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid  
Macrogol  
Talkum  
Eisen(II,III)-oxid  
Eisen(III)-oxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE-Flaschen (Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte) mit einem kindersicheren 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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

## 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:  
02. September 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH  
Prinzregentenplatz 9  
81675 München  
Service Tel.: 0800 4 52 96 22  
Service Fax: 0800 4 52 96 23  
E-Mail: [viiv.med.info@viivhealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viivhealthcare.com)  
<http://www.viivhealthcare.com>

PAE 20116

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt