

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**TRIUMEQ 5/60/30-comprimidos dispersables****Dolutegravir/abacavir/lamivudina****COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Comprimidos de color Amarillo, biconvexos, en forma de cápsulas, dispersables grabadas con 'SV WTU' en uno de sus lados.

Cada comprimido dispersable contiene 5 mg de dolutegravir como dolutegravir sódico, 60 mg de abacavir como sulfato de abacavir y 30 mg de lamivudina.

**INFORMACION CLINICA****Indicaciones**

*TRIUMEQ* está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos, adolescentes y niños que no han recibido tratamiento antiretroviral o están infectados por VIH sin resistencia clínica documentada ni sospechada a ninguno de los tres agentes antirretrovirales en *TRIUMEQ*.

**Dosis y Administración**

Forma farmacéutica: Comprimidos dispersables

La terapia con *TRIUMEQ* debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Triumeq está disponible como comprimidos dispersables para pacientes con un peso de al menos 14 kg hasta menos de 25 kg. Triumeq también está disponible como comprimidos recubiertos para pacientes con un peso de al menos 25 kg. La biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables de dolutegravir no es comparable; por lo tanto, no deben utilizarse como sustitutos directos (*ver Farmacocinética*). Los pacientes que cambien entre comprimidos dispersables y comprimidos recubiertos deben seguir las recomendaciones de dosificación que son específicas para cada formulación.

*TRIUMEQ* puede administrarse con o sin alimentos

*TRIUMEQ* es un comprimido de dosis fija y no se debe prescribir a pacientes que requieren ajustes de dosis, tal como aquellos que requieren modificación de dosis para controlar la insuficiencia renal (*ver Poblaciones-Insuficiencia renal*). Las preparaciones por separado *TIVICAY*, *ZIAGEN* o *EPIVIR* se deben administrar en los casos que se indique la interrupción o ajuste de dosis. En estos casos, el médico debe consultar la información individual para estos productos farmacéuticos. Se dispone de una dosis separada de *TIVICAY* (*comprimido recubierto o comprimido dispersable*) cuando se requiere un ajuste de la dosis debido a interacciones farmacológicas (*ver Tabla 2 e Interacciones*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

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

Los comprimidos dispersables deben ser administrados con agua potable. Los comprimidos deben dispersarse totalmente antes de tragarlos. No masticar, cortar o triturar los comprimidos (*ver prospecto con Instrucciones de Uso*).

### **Poblaciones**

#### **Niños con un peso de al menos 14 kg y menos de 25 kg**

La dosis recomendada para comprimidos dispersables de *TRIUMEQ* se determina de acuerdo al peso y se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1**      **Recomendaciones de dosis de comprimidos dispersables en niños con un peso de al menos 14kg y menos de 25kg**

<b>Peso (kg)</b>	<b>Dosis Diaria</b>	<b>Número de Comprimidos</b>
14 a menos de 20	25/300/ <u>150</u> DTG/ABC/3TC una vez al día	Cinco comprimidos dispersables (DTG/ABC/3TC) 5/60/ <u>30</u>
20 a menos de 25	30/360/ <u>180</u> DTG/ABC/3TC una vez al día	Seis comprimidos dispersables 5/60/ <u>30</u> (DTG/ABC/3TC)

#### **•Adultos, adolescentes y niños con un peso de al menos 25 kg**

No se recomienda el uso de la formulación de comprimidos dispersables en adultos, adolescentes y niños con un peso mayor de 25 kg debido a la dosificación insuficiente de los componentes de abacavir y lamivudina.

#### **•Niños con un peso menor a 14 kg**

Actualmente no existen datos suficientes de seguridad y eficacia disponibles para recomendar una dosis de comprimidos dispersables de FDC DTG/ABC/3TC en niños que pesen menos de 14 kg.

#### **•Administración concomitante con inductores enzimáticos fuertes para niños que pesan al menos de 14 kg**

La dosis recomendada de dolutegravir se debe modificar de acuerdo a lo presentado en la Tabla 2, cuando los comprimidos dispersables de *TRIUMEQ* se co-administran con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y Hierba de San Juan.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

**Tabla 2**      **Recomendación de dosis en niños con un peso de al menos 14 kg hasta menos de 25 kg al ser administrado en forma concomitante con inductores enzimáticos fuertes**

<b>Peso (kg)</b>	<b>Dosis Diaria</b>	<b>Número de Comprimidos</b>
De 14 a menos de 20 Kg	25/300/ <b>150</b> DTG/ABC/3TC una vez al día.  <b>Y</b>  Una dosis extra de comprimido dispersable de 25 mg de dolutegravir administrado aproximadamente 12 horas después de DTG/ABC/3TC FDC.*	Cinco comprimidos dispersables 5/60/ <b>30</b> (DTG/ABC/3TC).  <b>Y</b>  Refiérase al etiquetado local para comprimidos dispersables de dolutegravir.
De 20 a menos de 25 Kg	30/360/ <b>180</b> DTG/ABC/3TC una vez al día.  <b>Y</b>  Una dosis extra de comprimido dispersable de 30 mg de dolutegravir administrado aproximadamente 12 horas después de DTG/ABC/3TC FDC.*	Seis comprimidos dispersables de 5/60/ <b>30</b> (DTG/ABC/3TC).  <b>Y</b>  Refiérase al etiquetado local para comprimidos dispersables de dolutegravir.

\* En estos casos el médico se debe referir a la información individual del producto para dolutegravir.

- **Paciente de Edad Avanzada**

Existen datos limitados disponibles para el uso de *TIVICAY*, *ZIAGEN* y *EPIVIR* en pacientes de 65 años de edad y más. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes (*ver Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales*). Al tratar pacientes de edad avanzada, se debe tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, medicamentos o enfermedad concomitantes.

- **Insuficiencia Renal**

Si bien no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, sí se requiere una reducción de la dosis de *lamivudina* debido a la disminución de clearance (aclaramiento).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

No hay datos disponibles en el uso de lamivudina en niños con insuficiencia renal con un peso menor de 25 kg. Por lo tanto, *TRIUMEQ* no está recomendado para uso en adolescentes o niños con un peso de al menos 14kg hasta menos de 25kg con clearance de creatinina menor de 50 mL/min (*ver Farmacocinética- Población de Pacientes Especiales*).

- **Insuficiencia Hepática**

Puede ser necesaria una reducción de la dosis de *ZIAGEN* en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A). Dado que la reducción de dosis no es posible con *TRIUMEQ*, se deben utilizar las preparaciones separadas de *TIVICAY*, *ZIAGEN* y *EPIVIR* cuando esto se considere necesario. *TRIUMEQ* no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (Child-Pugh grado B o C) (*ver Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales*).

**Contraindicaciones**

*TRIUMEQ* esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir, abacavir o lamivudina, o cualquiera de los excipientes.

*TRIUMEQ* no debe ser administrado en forma simultánea con medicamentos con ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero no limitado a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina; *ver Interacciones*).

**Advertencias y Precauciones**

Las advertencias y precauciones especiales relevantes a *TIVICAY*, *ZIAGEN* y *EPIVIR* están incluidoa en esta sección. No hay advertencias y precauciones adicionales relevantes a *TRIUMEQ*.

**Reacciones de Hipersensibilidad** (*ver también Reacciones Adversas*):

Tanto abacavir como dolutegravir están asociados con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (HSR) (*ver Descripción Clínica de HSR a continuación, y Reacciones Adversas*), y comparten algunas características comunes como fiebre y/o rash cutáneo con otros síntomas que indican afectación multiorgánica. Clínicamente no es posible determinar si un HSR con *TRIUMEQ* es causado por abacavir o dolutegravir. Las reacciones de hipersensibilidad se han observado con mayor frecuencia con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales y, rara vez fatales. El riesgo que ocurra una HSR con abacavir, aumenta significativamente para los pacientes que dan positivo para el alelo *HLA-B\*5701*. Sin embargo, se han reportado HSRs con abacavir en pacientes que no poseen este alelo.

**Se debe cumplir con lo siguiente:**

- Se deben considerar las pruebas para estatus *HLA-B\*5701* antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

abacavir en pacientes con estatus desconocido *HLA-B\*5701* que previamente han tolerado abacavir.

- *TRIUMEQ* no está recomendado para uso en pacientes con el alelo *HLA-B\*5701*, o en pacientes para los que se sospecha HSR con abacavir mientras sean administrados con cualquier otro fármaco (es decir, *ZIAGEN*, *KIVEXA*) independiente del estatus de *HLA-B\*5701*.
- Se debe recordar a cada paciente que debe leer el Folleto para el Paciente incluido en el empaque de *TRIUMEQ*. Se les debe recordar la importancia de remover la Tarjeta de Alerta incluida en el empaque y mantenerla con ellos todo el tiempo.
- En cada paciente tratado con *TRIUMEQ*, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe seguir siendo la base de la toma de decisiones clínicas.
- ***TRIUMEQ* debe ser inmediatamente suspendido, incluso en ausencia del alelo *HLA-B\*5701*, si existe la sospecha de HSR. El retraso en la interrupción del tratamiento con *TRIUMEQ* luego de la aparición de la hipersensibilidad puede resultar en una reacción potencialmente mortal.** Se debe monitorear el estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas y la bilirrubina.
- Los pacientes que han experimentado una reacción de hipersensibilidad deben ser instruidos para deshacerse de sus comprimidos de *TRIUMEQ* restantes, para evitar reiniciar abacavir.
- **Luego de suspender el tratamiento con *TRIUMEQ* por razones de sospecha de HSR, *TRIUMEQ* o cualquier otro fármaco que contenga abacavir o dolutegravir, nunca debe reiniciarse.**
- **Reiniciar los productos que contienen abacavir luego de una sospecha de HSR a abacavir puede provocar un rápido retorno de los síntomas en cosa de horas y puede incluir una hipotensión potencialmente mortal y la muerte.**
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar *TRIUMEQ*. Rara vez, los pacientes que han suspendido tratamiento con abacavir por razones distintas de los síntomas de HSR también han experimentado reacciones potencialmente mortales a las pocas horas de reiniciar terapia con abacavir (ver *Reacciones Adversas, Descripción de selección de reacciones adversas*). Se debe advertir a los pacientes que una HSR puede ocurrir con el reinicio de *TRIUMEQ* o de cualquier otro producto que contenga abacavir (ej. *ZIAGEN*, *KIVEXA*) y que el reinicio con *TRIUMEQ* o cualquier otro fármaco que contenga abacavir

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

(ej. ZIAGEN, KIVEXA) sólo se debe administrar teniendo acceso a cuidado médico inmediato.

• *Descripción Clínica de HSR con dolutegravir:*

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasa, incluyendo dolutegravir, que se manifestaron como un rash, hallazgos constitucionales, y a veces, disfunción orgánica, incluyendo daño hepático.

• *Descripción Clínica de HSR con abacavir:*

La HSR con abacavir ha sido bien establecida a través de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a su comercialización. Los síntomas generalmente se manifestaron durante las primeras seis semanas (11 días tiempo promedio hasta el inicio) de iniciado el tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.**

La mayoría de todas las HSR para abacavir incluyen fiebre y/o rash cutáneo como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la HSR de abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, **que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de HSR como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o gastroenteritis** (ver *Reacciones Adversas, Descripción de selección de Reacciones Adversas*). Los síntomas relacionados con HSR empeoran con la continuación de la terapia y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente se resuelven al suspender abacavir.

*Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:*

Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos antirretrovirales ya sea en forma individual o en combinación, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos han ocurrido en mujeres.

Las características clínicas que pueden ser indicativas del desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad general, anorexia y pérdida repentina de peso en forma inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe ser cauto al administrar TRIUMEQ particularmente con aquellos con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. El tratamiento con TRIUMEQ se debe suspender en cualquier paciente que desarrolla hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieren acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasa).

*Lípidos séricos y glucosa en sangre*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de enfermedades y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se deben considerar los valores de lípidos séricos y glucosa en sangre. Los trastornos lípidicos deben manejarse clínicamente según sea apropiado.

*Síndrome de Reconstitución Inmune:*

En pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia severa al momento del inicio de la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar afecciones clínicas severas o agravamiento de los síntomas. Por lo general, tales reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio del TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominada PCP). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora e iniciar tratamiento de ser necesario. Se ha informado también que trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) que ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses luego del inicio del tratamiento y a veces con una presentación atípica.

Se observaron elevaciones de la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co-infectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de la química hepática en pacientes que presentan coinfección por hepatitis B y/o C (*ver Pacientes co-infectados por el virus hepatitis B (VHB) más adelante en esta sección*).

Se debe aplicar especial atención para iniciar o mantener un tratamiento efectivo contra la hepatitis B al inicio del tratamiento con *TRIUMEQ* en pacientes co-infectados por hepatitis B.

Los estudios clínicos y uso comercial de lamivudina han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por VHB pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender la lamivudina, lo que puede tener consecuencias más severas en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende *TRIUMEQ* en pacientes co-infectados por VHB, se debe considerar el monitoreo periódico tanto de los tests de función hepática como de los marcadores de la replicación del VHB.

*Infecciones oportunistas:*

Los pacientes que reciben *TRIUMEQ* u otra terapia antirretroviral aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo estricta observación clínica con médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

*Infarto al Miocardio:*

Varios estudios observacionales epidemiológicos han reportado una asociación del uso de abacavir con el riesgo de infarto al miocardio. Los meta-análisis de ensayos controlados aleatorios no han observado un riesgo excesivo de infarto de miocardio con el uso de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

abacavir. Hasta la fecha, no existe un mecanismo biológico establecido que explique un posible aumento del riesgo. En total, los datos disponibles a partir de ensayos clínicos observacionales muestran inconsistencia y, por lo tanto, la evidencia para una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como precaución del riesgo subyacente de enfermedad coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

*Interacciones Farmacológicas:*

Se debe tener precaución con la co-administración de fármacos (con y sin prescripción médica) que pueden cambiar la exposición a dolutegravir, abacavir, lamivudina o fármacos que pueden tener cambio en su exposición por *TRIUMEQ* (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).

*TRIUMEQ* no se debe co-administrar con otros fármacos que contienen cualquiera de los mismos componentes activos (dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

La dosis recomendada de *dolutegravir* debe ajustarse cuando se co-administra con etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y Hierba de San Juan (ver *Interacciones o Dosis y Administración*).

Dolutegravir no se debe co-administrar con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda administrar *TRIUMEQ* 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (ver *Interacciones*).

Se recomienda administrar *TRIUMEQ* 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o como alternativa, administrar con alimentos (ver *Interacciones*).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de dosis al iniciar y suspender la co-administración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glicémico (ver *Interacciones*).

**Interacciones**

Dado que *TRIUMEQ* contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, cualquier interacción que se haya identificado con estos agentes individualmente puede ocurrir con *TRIUMEQ*. Debido a las diferentes vías de metabolismo y eliminación, no se esperan interacciones clínicamente significativas entre dolutegravir, abacavir y lamivudina. En una comparación cruzada de estudios, la exposición a abacavir y lamivudina fue similar cuando se administraron como *TRIUMEQ* en comparación con *KIVEXA* en forma individual.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**Efectos de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina en la Farmacocinética de Otros Agentes**

In vitro, dolutegravir no demostró inhibición directa o débil ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las enzimas citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores P-glicoproteína (Pgp), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), anión orgánico transportador de polipéptido 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, transportador catiónico orgánico 1(OCT1), proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2(MRP2), o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo efecto en midazolam, un medicamento metabolizado por CYP3A4. Basados en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

En estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió el transportador de cationes orgánicos renales 2 (OCT2) ( $IC_{50} = 1,93 \mu M$ ), el transportador de extrusión de multi-fármacos y toxinas (MATE) 1 ( $IC_{50} = 6,34 \mu M$ ) y MATE2-K ( $IC_{50} = 24,8 \mu M$ ). Dada la exposición in vivo de dolutegravir, tiene un bajo potencial para afectar el transporte de sustratos MATE2-K. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones de plasmáticas de fármacos en los que la excreción depende de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina) (ver Tabla 3).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 ( $IC_{50} = 2,12 \mu M$ ) y OAT3 ( $IC_{50} = 1,97 \mu M$ ). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto importante sobre la farmacocinética in vivo de los sustratos de OAT tenofovir y aminohipurato, y por lo tanto tiene baja propensión a causar interacciones farmacológicas a través de la inhibición de transportadores de OAT.

Los estudios in vitro han demostrado que abacavir tiene el potencial de inhibir CYP1A1 y potencial limitado para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4. Lamivudina no inhibe o induce CYP3A4. Abacavir y lamivudina no inhiben ni inducen otras enzimas CYP (tales como CYP2C9 o CYP2D6) y demuestran una inhibición nula o débil de OATP1B3, BCRP y Pgp o MATE2-K. Además, lamivudina demuestra una inhibición nula o débil de los transportadores de fármacos MATE1 o OCT3 y abacavir demuestra una inhibición mínima de OCT1 y OCT2. Por lo tanto, no se espera que abacavir y lamivudina afecten las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque abacavir es un inhibidor de MATE1 y lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tienen un bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de sustratos de estos transportadores a exposiciones terapéuticas a estos fármacos (hasta 600 mg para abacavir o 300 mg para lamivudina).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina**

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por UGT1A1. Dolutegravir es también un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen estas enzimas o transportadores pueden teóricamente disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir los efectos terapéuticos de *TRIUMEQ*. La co-administración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 3).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP)1B1, OATP1B3, o OCT1, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina y tipranavir en combinación con ritonavir reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, y requieren de ajuste de dosis de dolutegravir (ver *Tabla 3 o Dosis y Administración*). El efecto de etravirina fue mitigado por la co-administración de inhibidores de CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir al co-administrarse con etravirina asociado con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de dosis de dolutegravir. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor UGT1A1, atazanavir, no dio como resultado un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutin, daclatasvir y omeprazol no tuvieron o tuvieron un efecto mínimo en la farmacocinética de dolutegravir, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis de dolutegravir al co-administrarse con estos fármacos.

La probabilidad de interacciones metabólicas con abacavir y lamivudina es baja. Abacavir y lamivudina no se metabolizan en forma significativa por las enzimas CYP. Las vías principales de metabolismo de abacavir en humanos son por la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y 5'-glucurónico que representan alrededor del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos son excretados en la orina. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido al metabolismo limitado y la unión a proteínas plasmáticas, y al clearance renal casi completo. In vitro, abacavir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 o MRP4, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan estos transportadores afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir. Aunque abacavir y lamivudina son sustratos de BCRP y Pgp in vitro, estudios clínicos demuestran que no hay cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de abacavir cuando se co-administra con lopinavir/ritonavir (inhibidores de Pgp y BCRP) y poco probable que los inhibidores de estos transportadores de eflujo afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es un sustrato in vitro de MATE1, MATE2-K y OCT2. Se ha demostrado que la trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) aumenta las concentraciones plasmáticas; sin embargo, el aumento resultante fue de tal

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

magnitud que no se recomienda un ajuste de dosis ya que no se espera que tenga importancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Como la eliminación hepática juega un rol menor en el clearance de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 sean de importancia clínica.

Interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en las Tablas 3, 4 y 5. Las recomendaciones se basan en los estudios de interacción farmacológica o en las interacciones previstas dado la magnitud esperada de interacción y potencial de eventos adversos severos o pérdida de eficacia.

**Tabla 3 Interacciones Farmacológicas estudiadas con dolutegravir**

<b>Clase Fármacos Concomitantes: Nombre Fármaco</b>	<b>Efecto en la Concentración de Dolutegravir o Fármaco Concomitante</b>	<b>Comentario Clínico</b>
<b>Agentes Antivirales VIH-1</b>		
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-Nucléosido : Etravirina (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  ETR ↔	La etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciada disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir debe ajustarse para los pacientes que son administrados con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados.  Las recomendaciones de dosis se proporcionan en la Tabla 2 ( <i>ver dosis y administración</i> ).
Inhibidor de Proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina (LPV/RTV+ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no variaron la concentración plasmática de dolutegravir en un rango clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis.
Inhibidor de Proteasa: Darunavir/ritonavir +	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25%	Darunavir/ritonavir y etravirina no variaron la concentración plasmática de dolutegravir en un rango

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

Etravirina (DRV/RTV+ETR)	$C_{max} \downarrow 12\%$ $C_{\tau} \downarrow 36\%$  DRV ↔ RTV ↔	clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa no- nucleósido: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ $AUC \downarrow 57\%$ $C_{max} \downarrow 39\%$ $C_{\tau} \downarrow 75\%$  EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir debe ajustarse cuando se co-administra con efavirenz. Las recomendaciones de dosis se proporcionan en la Tabla 2 ( <i>ver dosis y administración</i> ).
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa no- nucleósido: Nevirapina	Dolutegravir ↓	<p>La co-administración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiado. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir es probablemente similar o menor que el de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir debe ajustarse cuando se co-administra con nevirapina.</p> <p>Las recomendaciones de dosis se proporcionan en la Tabla 2 (<i>ver dosis y administración</i>)</p>
Inhibidor de Proteasa: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ $AUC \uparrow 91\%$ $C_{max} \uparrow 50\%$ $C_{\tau} \uparrow 180\%$  ATV ↔	Atazanavir aumento la concentración plasmática de dolutegravir. No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de Proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	Dolutegravir ↑ $AUC \uparrow 62\%$ $C_{max} \uparrow 34\%$ $C_{\tau} \uparrow 121\%$  ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentaron la concentración plasmática de dolutegravir. No se requiere ajuste de dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

Inhibidor de Proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir debe ser ajustada al co-administrarse con tipranavir/ritonavir.  Las recomendaciones de dosis se proporcionan en la Tabla 2 ( <i>ver dosis y administración</i> ).
Inhibidor de Proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero basados en datos limitados, en estudios Fase III, no resultan en una disminución de eficacia. No se requiere ajuste de dosis en pacientes sin experiencia previa INI.
Inhibidor de Proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor de CYP3A4, basados en datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No se requiere ajuste de dosis
Inhibidor de Proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>τ</sub> ↓ 6%  LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no variaron la concentración plasmática de dolutegravir en forma clínicamente relevante. No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de Proteasa: Darunavir/ritonavir (DRV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir no variaron la concentración plasmática de dolutegravir en forma clínicamente relevante. No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de Transcriptasa Inversa Nucleósido: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	Tenofovir no varió la concentración plasmática de dolutegravir en forma clínicamente relevante. No se requiere ajuste de dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

	Tenofovir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 9% C <sub>τ</sub> ↑ 19%	
<b>Otros Agentes</b>		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La co-administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilida o pilsicainida a través de la inhibición del transportador de OCT2; no se ha estudiado la co-administración. La co-administración de Dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido a la posible toxicidad potencialmente mortal causada por una alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La co-administración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina a través de la inhibición del transportador de OCT2; no se ha estudiado la co-administración. La co-administración de fampridina con dolutegravir esta contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Carbamazepina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se debe ajustar la dosis recomendada de dolutegravir al co-administrarse con carbamazepina.  Las recomendaciones de dosis se proporcionan en la Tabla 2 ( <i>ver dosis y administración</i> ).
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓	La co-administración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiado. El

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

		<p>efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición a dolutegravir es probablemente similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir debe ser ajustada cuando se co-administra con estos inductores metabólicos.</p> <p>Las recomendaciones de dosis se proporcionan en la Tabla 2 (<i>ver dosis y administración</i>).</p>
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, basado en datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No se requiere ajuste de dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% C <sub>24</sub> ↓ 74%	La co-administración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes.
Suplementos de Calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39%	Se recomienda la administración de <i>TRIUMEQ</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen calcio, o en forma alternativa, administrar con alimentos.
Suplementos de Hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56%	Se recomienda la administración de <i>TRIUMEQ</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen hierro, o en forma alternativa, administrar con alimentos
Metformina	Metformina ↑ co-administrada con dolutegravir 50mg QD:	La co-administración de dolutegravir aumentó la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de dosis de metformina al iniciar y suspender la co-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

	<p>Metformina AUC ↑ 79% C<sub>max</sub> ↑ 66%</p> <p>Co-administrada con dolutegravir 50mg BID:</p> <p>Metformina AUC ↑ 145 % C<sub>max</sub> ↑ 111%</p>	<p>administración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glicémico.</p>
Rifampicina	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C<sub>max</sub> ↓ 43% C<sub>τ</sub> ↓ 72%</p>	<p>Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se debe ajustar la dosis de dolutegravir al co-administrar con rifampicina.</p> <p>Las recomendaciones de dosis se proporcionan en la Tabla 2 (<i>ver dosis y administración</i>).</p>
<p>Anticonceptivos Orales  (Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN))</p>	<p>Efecto de dolutegravir:</p> <p>EE ↔ AUC ↑ 3% C<sub>max</sub> ↓ 1% C<sub>τ</sub> ↑ 2%</p> <p>Efecto de dolutegravir:</p> <p>NGMN ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↓ 11% C<sub>τ</sub> ↓ 7%</p>	<p>Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y norelgestromina en una medida clínicamente relevante. No se requiere ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se co-administra con dolutegravir.</p>
Metadona	<p>Efecto de dolutegravir:</p> <p>Metadona ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↔ 0% C<sub>τ</sub> ↓ 1%</p>	<p>Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en una medida clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se co-administra con dolutegravir.</p>
Daclatasvir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33%</p>	<p>Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en forma clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la</p>



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

	$C_{max}$ ↑ 29% $C_{\tau}$ ↑ 45%  Daclatasvir ↔	concentración plasmática de daclatasvir. No se requiere ajuste de dosis.
--	--	--

Abreviaciones: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentración vs tiempo;  $C_{max}$  = concentración máxima observada,  $C_{\tau}$  = concentración al final del intervalo de dosis

**Tabla 4 Interacciones Farmacológicas estudiadas con abacavir**

Clase Fármacos Concomitantes: Nombre Fármaco	Efecto en la Concentración abacavir o fármaco	Comentario Clínico
Riociguat	Riociguat ↑	In vitro, abacavir inhibe CYP1A1. La administración concomitante de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes VIH que reciben TRIUMEQ condujeron a un AUC <sub>(0-∞)</sub> aproximadamente 3 veces mayor en comparación con el AUC <sub>(0-∞)</sub> de riociguat histórico reportado en sujetos sanos. Es posible que sea necesario reducir la dosis de Riociguat, consulte el etiquetado del producto para conocer las recomendaciones de dosis.
Metadona (40 a 90mg una vez al día por 14 días/600mg dosis única, y luego 600mg dos veces al día por 14 días)	Abacavir AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35%  Metadona CL/F ↑ 22%	Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. Los cambios en la farmacocinética de la metadona no se consideran clínicamente relevantes para la mayoría de los pacientes, sin embargo, ocasionalmente puede ser necesario una re-titulación de dosis de metadona.
Etanol	Abacavir AUC ↑ 41%  Etanol AUC ↔	Dado el perfil de seguridad de abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

Abreviaciones: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentración vs tiempo; C<sub>max</sub> = concentración máxima observada, CL/F = clearance aparente

**Tabla 5 Interacciones Farmacológicas estudiadas con lamivudina**

Clase Fármacos Concomitantes: Nombre Fármaco	Efecto en la concentración de lamivudina o fármacos concomitantes	Comentario Clínico
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) (160mg/800mg una vez al día por 5 días/300mg dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina ( <i>ver Dosis y Administración</i> ). La lamivudina no tiene efecto alguno en la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto sobre la co-administración de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol utilizado para el tratamiento de neumonía <i>Pneumocystis jiroveci</i> y la toxoplasmosis. <i>TRIUMEQ</i> no está recomendada para sujetos con CrCl de 30 mL/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de la emtricitabina cuando los dos medicamentos se utilizan en forma concomitante. Además, el mecanismo de resistencia viral tanto para lamivudina como para emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen viral de la transcriptasa inversa (M184V) y, por lo tanto, la eficacia terapéutica de estos fármacos en la terapia combinada puede ser limitada. El uso de Lamivudina no está recomendado en combinación con emtricitabina o combinaciones de dosis fija que contengan emtricitabina.
Otros Agentes		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

Solución de Sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)	Dosis única de lamivudina solución oral 300 mg  Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evitar la co-administración crónica de medicamentos que contengan sorbitol con lamivudina. Considerar un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no sea posible evitar la co-administración crónica.
--	--	---

Abreviaciones: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentración vs tiempo; C<sub>max</sub> = concentración máxima observada

## Embarazo y Lactancia

### Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de dolutegravir, abacavir o lamivudina en la fertilidad humana masculina y femenina. Los estudios en animales no indican efecto alguno de dolutegravir, abacavir o lamivudina en la fertilidad masculina o femenina (*ver Información No-Clínica*).

### Embarazo

*TRIUMEQ* debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil (WOCBP) deben ser informadas del riesgo potencial de defectos del tubo neural con dolutegravir y aconsejadas sobre el uso de anticonceptivos efectivos. Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes del inicio de *TRIUMEQ*. Si existen planes para quedar embarazada, o si se confirma el embarazo dentro del primer trimestre de tratamiento con *TRIUMEQ*, los riesgos y beneficios de continuar con *TRIUMEQ* vs cambiar a otro régimen antirretroviral deben discutirse con el paciente. Los factores a considerar deben incluir la viabilidad del cambio, tolerabilidad, habilidad de mantener la supresión viral, la edad gestacional, riesgo de transmisión al lactante y los datos disponibles sobre el potencial riesgo de defectos del tubo neural y otros resultados del embarazo para dolutegravir y medicamentos antirretrovirales alternativos.

En un estudio de vigilancia de los resultados del nacimiento en Botswana, se identificó una tasa numéricamente más alta de defectos del tubo neural con la exposición a dolutegravir en comparación con los regímenes antirretrovirales que no contenían dolutegravir al momento de la concepción, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se reportaron siete casos de defecto del tubo neural en 3,591 partos (0,19%) de madres bajo regímenes que contenían dolutegravir al momento de la concepción, comparado con 21 casos en 19.361 partos (0,11%) de madres bajo regímenes que no contenían dolutegravir al momento de la concepción (Diferencia de Prevalencia 0,09%; 95% IC -0,03;0,30).

En el mismo estudio, no se identificó un mayor riesgo de defectos del tubo neural en mujeres que iniciaron dolutegravir durante el embarazo. Dos de 4.448 partos (0,04%) de madres que iniciaron dolutegravir durante el embarazo mostraron defecto del tubo neural, comparado con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

cinco de 6.748 partos (0,07%) de madres que iniciaron regímenes que no contenían dolutegravir durante el embarazo.

No se ha establecido una relación causal de estos eventos con el uso de dolutegravir. La incidencia de defectos del tubo neural en la población general varía desde 0,5-1 casos por 1.000 nacimientos vivos. Como la mayoría de los defectos del tubo neural ocurren dentro de las primeras 4 semanas de desarrollo fetal (aproximadamente 6 semanas después la última menstruación) este riesgo potencial afectaría a las mujeres expuestas a dolutegravir al momento de la concepción y en etapa temprana del embarazo.

Los datos analizados hasta la fecha a partir de otras fuentes, incluyendo el Registro Antirretroviral en Embarazo, ensayos clínicos, y datos post-marketing son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural con dolutegravir.

Más de 1.000 resultados de la exposición a partir del segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas no indican evidencia de un mayor riesgo de resultados adversos en el parto.

En los estudios de toxicidad reproductiva en animales con dolutegravir, no se identificaron resultados adversos del desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. (*ver Información No-Clínica*).

El uso de dolutegravir, abacavir y lamivudina durante el embarazo ha sido evaluado en el Registro Antirretroviral en Embarazo (APR) en más de 600, 2.500 y 12.500 mujeres, respectivamente (desde Julio 2019). Los datos disponibles en humanos a partir de APR no muestran un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes para dolutegravir, abacavir o lamivudina en comparación con la tasa de base (*ver Estudios Clínicos*).

En humanos, dolutegravir atraviesa fácilmente la placenta. En las mujeres embarazadas infectadas por VIH, la mediana (rango) de las concentraciones fetales de dolutegravir en el cordón umbilical fue de 1,28 (1,21 a 1,28) veces mayor comparado con las concentraciones plasmáticas periféricas maternas.

No hay suficiente información de los efectos de dolutegravir en neonatos.

Ha habido reportes de elevaciones leves y transitorias en los niveles séricos de lactato, que se pueden deber a la disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos *in utero* o peri-parto a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs). No se conoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en el lactato sérico. También ha habido informes muy raros de retraso en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a NRTI *in utero* o peri-parto. Estos hallazgos no afectan las actuales recomendaciones de uso de terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión del VIH.

Lamivudina y abacavir se asociaron con hallazgos en estudios de toxicidad reproductiva en animales. (*ver Información No-Clínica*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**Lactancia**

Los expertos en salud recomiendan que, cuando sea posible, las mujeres infectadas por VIH se abstengan de la lactancia con el fin de evitar la transmisión del VIH. En los entornos donde la alimentación con fórmula no es factible, se deben seguir las pautas de lactancia oficiales y locales y de tratamiento al considerar la lactancia materna durante la terapia antirretroviral.

Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. En un estudio aleatorizado, abierto en el que a mujeres embarazadas infectadas por VIH sin tratamiento previo se les administró un régimen basado en dolutegravir hasta dos semanas después del parto, el promedio (rango) de la relación de dolutegravir: plasma materno fue de 0,033 (0,021 a 0,050).

En un estudio después de repetir la dosis oral de lamivudina 150 mg dos veces al día (administrada en combinación con zidovudina 300mg dos veces al día) o lamivudina 300 mg dos veces al día, lamivudina fue excretada en la leche materna humana (0,5 a 8,2 microgramos/mL) en concentraciones similares a aquellas encontradas en el serum. En otros estudios después de repetir la dosis oral de lamivudina 150 mg dos veces al día (administrado ya sea en combinación con zidovudina 300 mg o como *COMBIVIR* o *TRIZIVIR*) la relación leche materna:plasma osciló entre 0,6 and 3,3. En un estudio después de repetir la administración oral de abacavir 300 mg dos veces al día (administrado como Trizivir), la relación leche materna:plasma fue de 0,9. No se llevaron a cabo estudios de farmacocinética con la administración de abacavir una vez al día. La mediana de las concentraciones séricas en lactantes de lamivudina varió entre 18 y 28 ng/mL y no fueron detectables en uno de los estudios (sensibilidad del ensayo 7 ng/mL). La mayoría de los lactantes (8 de 9) tenían niveles no detectables de abacavir (sensibilidad del ensayo 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de carbovir y trifosfato de lamivudina (metabolitos activos de abacavir y lamivudina) en lactantes alimentados por leche materna no fueron medidos, por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos parentales medidos.

**Efectos en la Habilidad para Conducir y Usar Maquinarias**

No se han llevado a cabo estudios para investigar los efectos de dolutegravir, abacavir o lamivudina, en la conducción o habilidad para operar maquinaria. No se prevé un efecto perjudicial sobre esas actividades dada la farmacología de estos fármacos. El estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de *TRIUMEQ* deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

**Reacciones Adversas**

*TRIUMEQ* contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, por lo que se puede esperar eventos adversos asociados con éstos. Para muchos de los eventos adversos enumerados, no está claro si están relacionados con el principio activo, la amplia gama de otros fármacos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH, o si son el resultado subyacente del proceso de la enfermedad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

Muchos de los eventos adversos enumerados ocurren comúnmente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, rash) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deben ser cuidadosamente evaluados para la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido *TRIUMEQ* en pacientes debido a experimentar cualquiera de estos síntomas y se ha tomado la decisión de reiniciarlo, esto debe hacerse sólo bajo supervisión médica (*ver Consideraciones Especiales luego de interrumpir la terapia con TRIUMEQ en Advertencias y Precauciones*).

Las reacciones adversas al componente de dolutegravir, abacavir o lamivudina se enumeran en las Tablas siguientes por clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ), incluyendo reportes aislados.

**Datos Ensayo Clínico**

Los datos de seguridad clínica con *TRIUMEQ* son limitados. Las reacciones adversas observadas para la combinación de dolutegravir + abacavir/lamivudina en el análisis de los datos agrupados a partir de los ensayos clínicos Fase IIb a Fase IIIb fueron generalmente consistentes con los perfiles de reacciones adversas para los componentes individuales dolutegravir, abacavir y lamivudina. Sin embargo, se observaron las siguientes reacciones adversas comunes emergentes al tratamiento con la combinación, pero no se enumeraron en la información del prescriptor para ninguno de los componentes individuales:

- **Trastorno Gastrointestinal:** distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia
- **Trastorno Sistema Nervioso:** somnolencia
- **Trastorno Psiquiátrico:** pesadillas y trastorno del sueño
- **Trastornos del Metabolismo y Nutrición:** hipertrigliceridemia e hiperglicemia

Además, se observaron con gran frecuencia fatiga e insomnio con dolutegravir + abacavir/lamivudina al compararlos con los componentes individuales. La frecuencia para fatiga e insomnio se categorizó como 'muy común' con la combinación (previamente 'común' con cada componente individual o con dolutegravir, respectivamente).

No se observó diferencia entre la combinación y los componentes individuales en la severidad para cualquier reacción adversa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

**Tabla 6 Reacciones Adversas asociadas con los componentes individuales de TRIUMEQ basados en la experiencia en estudios clínicos.**

<b>Clase Sistema de Órganos</b>	<b>Dolutegravir</b>	<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudina</b>
<b>Trastorno de la Sangre y Sistemas Linfáticos</b>			Poco frecuente: neutropenia, anemia, trombocitopenia
<b>Trastornos Sistema Immune</b>	Poco frecuente: hipersensibilidad ( <i>ver Advertencias y Precauciones</i> ), Síndrome Reconstitución Immune ( <i>ver Advertencias y Precauciones</i> )	Común: hipersensibilidad farmacológica ( <i>ver Advertencias y Precauciones</i> )	
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>		Común: anorexia	
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	Común: Insomnio, sueños anormales, depresión, ansiedad  Poco frecuente: Idea suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historial pre-existente de depresión o enfermedad psiquiátrica)		
<b>Trastorno Sistema Nervioso</b>	Muy común: dolor de cabeza  Común: mareos	Común: dolor de cabeza	Común: dolor de cabeza

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

<b>Clase Sistema de Órganos</b>	<b>Dolutegravir</b>	<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudina</b>
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	Muy común: náusea, diarrea  Común: vómitos, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdomen superior, malestar abdominal	Común: náusea, vómitos, diarrea	Común: náusea, vómitos, dolor abdomen superior, diarrea
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>	Poco común: hepatitis		Poco común: elevación transitoria en las enzimas hepáticas (AST, ALT)
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>	Común: rash, prurito		Común: rash
<b>Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración</b>	Común: fatiga	Comun: fiebre, letargo, fatiga	Común: fatiga, malestar, fiebre

### **Cambios en la Química de Laboratorio**

Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron dentro de la primera semana de tratamiento con dolutegravir y se mantuvieron estables durante las 96 semanas. En ING114467, se observó un cambio promedio de 12,6  $\mu\text{mol/L}$  (0,14 mg/dL) desde la basal luego de 96 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (*ver Farmacodinámica – Efecto en la Función Renal*).

Se observaron pequeños aumentos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no efavirenz). Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que probablemente reflejan la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de aclaramiento común (UGT1A1) (*ver Farmacocinética - Metabolismo*).

Con la terapia con dolutegravir también se han reportado elevaciones asintomáticas de creatinina fosfoquinasa (CPK) principalmente en asociación con el ejercicio.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**Población Pediátrica**

No hay datos a partir de estudios clínicos de los efectos de *TRIUMEQ* en la población pediátrica. Se han investigado los componentes individuales en lactantes, niños y adolescentes.

Basados en los datos disponibles con el uso de dolutegravir en combinación con otros agentes antirretrovirales para tratar lactantes, niños y adolescentes, no se identificaron consideraciones de seguridad adicionales más allá de aquellas observadas en la población adulta.

Las preparaciones individuales de ABC y 3TC han sido investigadas en forma separada, y como columna vertebral de nucleósido dual, en la terapia antirretroviral combinada para tratar pacientes pediátricos infectados por VIH con/sin tratamiento TAR previo (los datos disponibles sobre el uso de ABC y 3TC en niños menores de 3 meses son limitados). No se observaron otros tipos de efectos no deseados más allá de los establecidos para la población adulta.

**Datos Post-marketing**

Además de las reacciones adversas incluidas a partir de datos de ensayos clínicos, las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 7 han sido identificadas durante el uso post-aprobación de dolutegravir, abacavir, lamivudina o FDC DTG/ABC/3TC. Estos eventos han sido elegidos para su inclusión debido a una potencial conexión causal a dolutegravir, abacavir y/o lamivudina.

**Tabla 7 Reacciones Adversas basadas en experiencia post-marketing**

<b>Clase Sistema de Órganos</b>	<b>Dolutegravir</b>	<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudina</b>
Trastornos Sanguíneo y Linfático			Muy raro: aplasia pura de glóbulos rojos
Trastornos del Metabolismo y Nutrición		Común: hiperlactatemia  Raro: 1acidosis láctica	Común: hiperlactatemia  Raro: 1acidosis láctica

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

<b>Clase Sistema de Órganos</b>	<b>Dolutegravir</b>	<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudina</b>
Trastornos Sistema Nervioso			Muy raro: se ha reportado parestesia, neuropatía periférica, aunque no se conoce una relación causal con el tratamiento.
Trastornos Gastrointestinales		Raro: pancreatitis, pero una relación causal a abacavir es incierta	Raro: aumentos en la amilasa sérica, pancreatitis, aunque una relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo		Común: rash (sin síntomas sistémicos)  Muy raro: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Común: alopecia
Trastornos Músculo-esquelético y tejido conectivo	Poco común: artralgia  Poco común: mialgia		Común: artralgia, trastorno muscular  Raro: rabdomiolisis
Investigaciones	Común: aumento de peso		
<b>Eventos post-marketing observados con FDC DTG/ABC/3TC</b>			
Trastornos Hepatobiliares	Raro: Falla hepática aguda		

<sup>1</sup>Acidosis láctica (ver *Advertencias y Precauciones*)

**Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas**

*Hipersensibilidad (ver también Advertencias y Precauciones):*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

Tanto abacavir y dolutegravir se asocian con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (HSR), que fueron observados en forma más común con abacavir. La reacción de hipersensibilidad observada para cada uno de estos medicamentos (descritos a continuación) comparten algunas características comunes tales como fiebre y/o rash con otros síntomas que indican afectación multi-orgánica. El tiempo hasta el inicio en general fue de 10-14 días para las reacciones asociadas a abacavir y dolutegravir, aunque las reacciones a abacavir pueden aparecer en cualquier momento durante la terapia.

*Hipersensibilidad a Dolutegravir:*

Los síntomas han incluido rash, hallazgos constitucionales, y en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo reacciones hepáticas severas.

*Hipersensibilidad a Abacavir:*

Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad (HSR) se enumeran a continuación. Estos han sido identificados a partir de estudios clínicos o vigilancia post-marketing. Aquellos reportados en **al menos 10% de los pacientes** con una reacción de hipersensibilidad se muestran en **negrita**.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o rash (usualmente maculopapular o urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, han ocurrido reacciones sin rash o fiebre. Otros síntomas claves incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales tales como letargo y malestar.

Piel:	<b>Rash</b> (usuamente maculopapular o urticaria)
Tracto Gastrointestinal:	<b>Náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal</b> , úlceras bucales
Tracto Respiratorio:	<b>Disnea, tos</b> , inflamación de la garganta, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia respiratoria
Misceláneo:	<b>Fiebre, fatiga, malestar</b> , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológico/Psiquiátrico:	<b>Dolor de cabeza</b> , parestesia
Hematológica:	Linfopenia
Hígado/pancreas:	<b>Pruebas de función hepática elevadas</b> , insuficiencia hepática
Músculo-esquelético:	<b>Mialgia</b> , raramente miólisis, artralgia, creatinina fosfoquinasa elevada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

Urología:

Creatinina elevada, insuficiencia renal

Reiniciar abacavir después de una HSR da como resultado un rápido retorno de los síntomas en cuestión de horas. Esta recurrencia de HSR suele ser más grave que la presentación inicial y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y la muerte. Las reacciones también han ocurrido con poca frecuencia luego de reiniciar abacavir en pacientes que tenían sólo uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de suspender abacavir, y en ocasiones muy raras también se han observado en pacientes que han reiniciado la terapia sin síntomas previos de una HSR (ej. Pacientes previamente considerados tolerantes a abacavir).

Para obtener detalles sobre el manejo clínico en caso de sospecha de HSR a abacavir, consulte las Advertencias y Precauciones.

**Sobredosis****Síntomas y Signos**

Actualmente la experiencia con sobredosis de dolutegravir es limitada. La experiencia limitada con dosis únicas más altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no revelaron síntomas o signos específicos, aparte de aquellos enumerados como reacciones adversas.

No se han identificado síntomas o signos específicos luego de una sobredosis aguda con abacavir o lamivudina, aparte de aquellas enumeradas como reacciones adversas.

**Tratamiento**

El manejo posterior debe estar de acuerdo a lo clínicamente indicado o recomendado por el centro nacional de toxicología, cuando esté disponible.

Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser tratado con el monitoreo apropiado. Dado que la lamivudina puede ser dializada, la hemodiálisis puede ser utilizada en el tratamiento de una sobredosis, aunque esto no ha sido estudiado. No se sabe si abacavir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. Como el dolutegravir está altamente unido a las proteínas plasmáticas, es poco probable que su eliminación mediante diálisis sea significativa.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS****Farmacodinámica****Mecanismo de Acción**

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH al unirse al sitio activo de la integrasa y bloquear la transferencia de la cadena de integración del ácido desoxirribonucleico retroviral (ADN), esencial para la replicación del ciclo del VIH. Los ensayos bioquímicos de cadenas de transferencia utilizando integrasa purificada de VIH y ADN de sustrato pre-procesado dieron

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

como resultado valores IC<sub>50</sub> de 2,7 nM y 12,6 nM. In vitro, dolutegravir se disocia lentamente del sitio activo del ADN de tipo salvaje ( $t_{1/2}$  71 horas).

Abacavir y lamivudina son NRTIs, y son potentes inhibidores selectivos del VIH-1 y el VIH-2. Tanto abacavir como lamivudina se metabolizan secuencialmente por quinasas intracelulares al trifosfato respectivo (TP) que son la fracción activa con una vida media intracelular extendida que soportan una dosis una vez al día ( *ver Farmacocinética, Eliminación*). Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma activa de trifosfato de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (RT) del VIH. Sin embargo, su principal actividad antiviral es a través de la incorporación de la forma monofosfato en la cadena viral del ADN, lo que resulta en la terminación de la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestra una afinidad significativamente menor para las células huésped de polimerasas de ADN.

**Efectos Farmacodinámicos**

En un ensayo aleatorizado de rango de dosis, los sujetos infectados por el VIH-1 tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) demostraron una actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con disminuciones promedio desde el inicio hasta el día 11 en el ARN del VIH-1 de 1,5, 2,0, y 2,5 log<sub>10</sub> para dolutegravir 2 mg, 10 mg, y 50 mg una vez al día, respectivamente. Esta respuesta antiviral se mantuvo por 3 a 4 días luego de la última dosis en el grupo de 50mg.

**Actividad Antiviral en cultivo celular**

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) infectadas por la cepa BaL del VIH-1 o la cepa NL432 del VIH-1 dieron como resultado DTG IC<sub>50</sub>s de 0,51 nM y 0,53 nM, respectivamente y los ensayos de células MT-4 con la cepa IIB del VIH-1 dieron como resultado IC<sub>50</sub>s de 0,71 y 2,1 nM.

Cuando dolutegravir fue testeado en ensayos de PBMC contra un panel compuesto por 24 aislados clínicos del VIH-1 [grupo M (clade A, B, C, D, E, F y G) y grupo O] y 3 aislados clínicos del VIH-2, la media geométrica de IC<sub>50</sub> fue 0,20 nM y los valores IC<sub>50</sub> variaron desde 0,02 a 2,14 nM para VIH-1, mientras que la media geométrica de IC<sub>50</sub> fue 0,18 nM y los valores de IC<sub>50</sub> variaron de 0,09 a 0,61 nM para los aislados VIH-2.

**Actividad Antiviral en combinación con otros agentes antivirales**

Ningún fármaco con actividad inherente anti-VIH fue antagonista con dolutegravir (las evaluaciones in vitro se realizaron en formato de tablero de ajedrez en combinación con estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir y raltegravir). Además, los antivirales sin actividad inherente contra el VIH (ribavirina) no tuvieron efecto alguno sobre la actividad de dolutegravir.

La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se antagonizó cuando se combinó con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, el inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de proteasa (PI) amprenavir. No se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

observaron efectos antagonistas *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes testeados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

***Efecto del Serum Humano y Proteínas Séricas***

La proteína IC90 ajustada (PA-IC90) en PBMC para dolutegravir fue estimada en 64 ng/mL. La concentración de Dolutegravir para una dosis única de 50 mg en sujetos sin inhibidores de la integrasa fue de 1,20 µg/mL, 19 veces mayor que el PA-IC90 estimado. Los estudios de unión a proteínas plasmáticas *in vitro* indican que abacavir se une de manera baja a moderada (~49%) a las proteínas plasmáticas humanas en concentraciones terapéuticas. La lamivudina exhibe una farmacocinética lineal sobre el rango de dosis terapéutico y muestran una baja unión a proteínas plasmáticas (menos del 36%).

***Resistencia in vitro (dolutegravir)***

**Aislamiento del VIH1 de tipo salvaje:** No se observaron virus altamente resistentes a dolutegravir durante el trayecto de 112 días de la cepa IIB, con un cambio máximo de 4,1 veces (FC) observado para el paso virus poblacional resistentes con sustitución en las posiciones conservadas IN S153Y y S153F. El paso de la cepa NL432 del VIH-1 de tipo salvaje en presencia de dolutegravir seleccionado para sustituciones E92Q (paso de virus poblacional FC=3,1) y G193E (paso de virus poblacional FC=3,2) en el Día 56. Paso adicional viral del subtipo salvaje B, C y A/G en la presencia de dolutegravir seleccionado para R263K, G118R, y S153T.

***Resistencia in vivo (dolutegravir): pacientes sin inhibidor de integrasa***

No se aislaron mutaciones resistentes a INI ni resistencia emergente al tratamiento con la terapia base NRTI con dolutegravir 50 mg una vez al día en estudios de pacientes sin tratamiento previo (estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO y ARIA). En el estudio SAILING para pacientes con tratamiento previo (sin integrasa (n=354 en el grupo dolutegravir), se observó sustitución de integrasa emergente del tratamiento en la semana 48 en 4 de 17 sujetos con fallo virológico en el grupo de dolutegravir. De estos 4, 2 sujetos tuvieron una sustitución única de integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, 1 sujeto tuvo una sustitución polimórfica de integrasa V151V/I, con FC máxima de 0,92, y 1 sujeto tenía mutaciones de integrasa pre-existentes y se asume que tenía experiencia previa o estar infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa (*ver Estudios Clínicos*).

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

Los aislados resistentes a abacavir del VIH-1 han sido seleccionados *in vitro* e *in vivo* y se asocian con cambios genotípicos específicos en la región del codón RT (codones M184V, K65R, L74V y Y115F). Durante la selección *in vitro* de abacavir, la mutación M184V ocurrió primero y resultó en un aumento de aproximadamente dos veces en IC50, por debajo del límite clínico de abacavir de 4,5 FC. El paso continuo en concentraciones crecientes de fármacos dio lugar a la selección de mutantes RT dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes RT triple 74V/115Y/184V. Dos mutaciones conferían un 7- a 8-FC en la susceptibilidad a abacavir y se requerían combinaciones de tres mutaciones para conferir un 8-FC en susceptibilidad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

La resistencia de VIH-1 a la lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido M184I o M184V cercano al sitio activo de la RT viral. Esta variante surge tanto *in vitro* como en pacientes infectados por VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una susceptibilidad muy leve a lamivudina y reducida capacidad de replicación viral *in vitro*. M184V se asocia con un bajo nivel de aumento en la resistencia a abacavir, pero no confiere resistencia clínica para abacavir.

Los aislados resistentes a abacavir también pueden mostrar una sensibilidad reducida a lamivudina. La combinación de abacavir/lamivudina ha demostrado una disminución de susceptibilidad a los virus con la sustitución K65R con o sin sustitución M184V/I, y a los virus con sustitución L74V más M184V/I.

**Efectos en Electrocardiograma**

En un ensayo randomizado, controlado con placebo, cruzado, 42 sujetos sanos recibieron administraciones orales de dosis única de placebo, suspensión de dolutegravir 250 mg (exposiciones aproximadamente 3 veces mayores de la dosis de 50mg una vez al día en estado estacionario), y moxifloxacina (400 mg, control activo) en secuencia aleatoria. Dolutegravir no prolongó el intervalo QTc en 24 horas posterior a la dosis. Después del ajuste basal y de placebo, el cambio máximo del QTc promedio basado en el método de corrección de Fridericia (QTcF) fue 1,99 msec (IC superior del 95% 1-sided: 4,53 msec).

No se llevaron a cabo estudios similares con abacavir ni lamivudina.

**Efecto en la Función Renal**

El efecto de dolutegravir en el clearance de creatinina sérica (CrCl), la tasa de filtración glomerular (GFR) utilizando iohexol como detector y el flujo plasmático renal efectivo (ERPF) utilizando para-aminohipurato (PAH) como detector fue evaluado en un estudio abierto, randomizado, de 3 grupos, paralelo, controlado por placebo, en 37 sujetos sanos administrados con dolutegravir 50 mg comprimidos recubiertos una vez al día (n=12), 50 mg dos veces al día (n=13) o placebo una vez al día (n=12) por 14 días. Se observó una disminución leve en CrCl con dolutegravir dentro de la primera semana de tratamiento, consistente con aquella observada en los estudios clínicos. Dolutegravir en ambas dosis no tuvo un efecto significativo sobre la GFR o ERPF. Estos datos avalan los estudios *in vitro* que sugieren que los leves aumentos de creatinina observados en estudios clínicos se deben a la inhibición no-patológica del transportador catiónico orgánico 2 (OCT2) en los túbulos renales proximales, que media la secreción tubular de creatinina.

**Farmacocinética**

Se ha demostrado que los comprimidos recubiertos de TRIUMEQ son bioequivalentes con los comprimidos recubiertos de TIVICAY con comprimidos KIVEXA administrados en forma separada. Esto se demostró en un estudio de bioequivalencia, de dosis única, cruzado de dos vías de TRIUMEQ (en ayunas) versus comprimido de dolutegravir 1 x 50 mg, más comprimido de abacavir 1 x 600mg/comprimido de lamivudina 300 mg (en ayunas) en sujetos sanos (n=62).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

La biodisponibilidad relativa de abacavir y lamivudina administrada en forma de comprimidos dispersables es comparable a los comprimidos recubiertos, aunque la biodisponibilidad relativa de dolutegravir administrado en forma de comprimido dispersable es aproximadamente 1,7-veces mayor comparado con los comprimidos recubiertos. Por lo tanto, los comprimidos dispersables de *TRIUMEQ* no son directamente intercambiables con los comprimidos recubiertos (*ver Dosis y Administración*).

Se evaluó el efecto de los alimentos sobre los comprimidos dispersables de *TRIUMEQ* y no hubo efectos clínicamente significativos de una comida alta en grasas sobre la exposición a DTG, ABC o 3TC. Estos resultados indican que los comprimidos dispersables de *TRIUMEQ* pueden administrarse con o sin alimentos.

Las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir, lamivudina y abacavir se describen a continuación.

**Absorción**

Dolutegravir, abacavir y lamivudina se absorben rápidamente después de la administración oral. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir. La biodisponibilidad de abacavir y lamivudina orales en adultos es de 83% y de 80 a 85% respectivamente. El tiempo promedio hasta las concentraciones séricas máximas ( $t_{max}$ ) es alrededor de 2 a 3 horas (post dosis de la formulación en comprimidos) para dolutegravir, 1,5 horas para abacavir y 1,0 hora para lamivudina.

Después de múltiples dosis orales de dolutegravir 50mg comprimidos recubiertos una vez al día, la media geométrica de parámetros farmacocinéticos en estado estacionario son 53,6 microgramos.h/mL para un  $AUC_{24}$ , 3,67 microgramo/mL para  $C_{max}$ , y 1,11 microgramos/mL para  $C_{24}$ . Después de una dosis oral única de 600 mg de abacavir,  $C_{max}$  promedio es de 4,26 microgramos/mL y la  $AUC_{\infty}$  media es 11,95 microgramos.h/mL. Después de la administración de múltiples dosis orales de lamivudina 300 mg una vez al día por siete días la  $C_{max}$  media en estado estacionario es 2,04 microgramos/mL y la media de  $AUC_{24}$  es 8,87 microgramos.h/mL.

**Distribución**

El volumen aparente de distribución de dolutegravir (luego de la administración oral de la formulación en suspensión,  $V_d/F$ ) se estima en 12,5 L. Los estudios intravenosos con abacavir y lamivudina mostraron que el volumen aparente promedio de distribución es de 0,8 y 1,3 L/kg respectivamente.

Dolutegravir está altamente unido (aproximadamente 99,3%) a las proteínas plasmáticas humanas, de acuerdo con los datos in vitro. La unión de dolutegravir a proteína plasmática fue independiente de la concentración. Las tasas totales de concentración de radioactividad relacionada con los fármacos en sangre y plasma promediaron entre 0,441 a 0,535 lo que indica una asociación mínima de la radioactividad de los componentes celulares sanguíneos. La fracción libre de dolutegravir en plasma se estima en aproximadamente 0,2 a 1,1% en sujetos sanos, aproximadamente 0,4 a 0,5% en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 0,8 a 1,0% en sujetos con insuficiencia renal severa y 0,5% en pacientes infectados por



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

VIH-1. Los estudios de unión a proteína plasmática *in vitro* indicaron que abacavir se une de baja a moderadamente (aproximadamente 49%) a las proteínas plasmáticas humanas en concentraciones terapéuticas. La lamivudina exhibe una farmacocinética lineal sobre el rango de dosis terapéutico y muestra una baja unión a proteínas plasmáticas (menos de 36%).

Dolutegravir, abacavir y lamivudina se encuentran presente en el fluido cerebroespinal (CSF). En 12 sujetos sin tratamiento previo que recibieron un régimen de dolutegravir más abacavir/lamivudina por 16 semanas, la concentración de dolutegravir en el CSF promedió 15,4 ng/mL a la Semana 2 y 12,6 ng/mL a la Semana 16, variando de 3,7 a 23,2 ng/mL (comparable con la concentración plasmática no unida). La relación de concentración CSF:plasma de DTG osciló de 0,11 a 2,04%. Las concentraciones de Dolutegravir en el CSF superaron el IC<sub>50</sub>, lo que avala la reducción promedio desde la basal en el ARN del VIH-1 del CSF de 2,2 log después de 2 semanas y 3,4 log después de 16 semanas de terapia (*ver Farmacodinámica*). Los estudios con abacavir demuestran una relación de la CSF con AUC plasmático de 30 a 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces mayores que el IC<sub>50</sub> de abacavir de 0,08 microgramos/mL o 0,26 micromolares cuando abacavir 600 mg es administrado dos veces al día. El rango promedio de CSF/concentraciones séricas de lamivudina 2 a 4 horas luego de la administración oral fue de aproximadamente 12%. Se desconoce el verdadero alcance de la penetración de lamivudina y su relación con una eficacia clínica.

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. El AUC en el líquido cervicovaginal, tejido cervical y tejido vaginal fue del 6 a 10% del plasma correspondiente en estado estacionario. El AUC fue del 7% en el semen y 17% en el tejido rectal, del plasma correspondiente en estado estacionario.

**Metabolismo**

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de UGT1A1 con un componente menor de CYP3A (9,7% de la dosis total administrada en un estudio de balance de masa humana). Dolutegravir es el compuesto circulante principal en plasma; la eliminación renal del fármaco sin alteración es (<1% de la dosis). Cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta sin alteración en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe a la excreción no absorbida del fármaco o excreción biliar del glucoronidado conjugado, que aún puede degradarse para formar el compuesto original en la flora intestinal. Treinta y un por ciento de la dosis oral total es excretada en la orina, representada ya sea por glucurónido de éter de dolutegravir (18,9% de la dosis total), metabolito de N-desalquilación (3,6% de la dosis total), y un metabolito formado por la oxidación en el carbono benzílico (3,0% de la dosis total).

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado con menos del 2% de la dosis administrada siendo excretada por vía renal en forma inalterada. Las principales vías del metabolismo en el hombre son por alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el ácido 5'-glucurónido que representan aproximadamente el 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos se excretan en la orina.

El metabolismo de la lamivudina es una vía menor de eliminación. La lamivudina se elimina predominantemente sin variaciones por excreción renal. La probabilidad de interacciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

metabólicas con lamivudina es baja debido a la menor extensión del metabolismo hepático (menos del 10%).

**Eliminación**

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~14 horas y un clearance aparente (CL/F) de 0,56 L/hr.

La vida media promedio de abacavir es de alrededor de 1,5 horas. La vida media promedio terminal geométrica del carbovir-TP intracelular en estado estacionario es de 20,6 horas. Después de múltiples dosis orales de abacavir 300 mg dos veces al día, no hay acumulación significativa de abacavir. La eliminación de abacavir es a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y abacavir inalterado representan aproximadamente el 83% de la dosis administrada de abacavir en la orina. El remanente se elimina en las heces.

La vida media de eliminación de lamivudina observada es de 18 a 19 horas. Para los pacientes que recibieron lamivudina 300mg una vez al día, la vida media intracelular terminal de lamivudina-TP se prolongó hasta 16 a 19 horas. El clearance sistémico promedio de lamivudina es de aproximadamente 0,32 l/h/kg, predominantemente por clearance renal (superior al 70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

**Población de Pacientes Especiales****Niños**

La farmacocinética de dolutegravir comprimidos recubiertos y dispersables en lactantes, niños y adolescentes infectados por VIH-1 entre  $\geq 4$  semanas a  $< 18$  años de edad fueron evaluados en dos estudios en curso (P1093/ING112578 y ODYSSEY/201296). La media de  $AUC_{0-24h}$  y  $C_{24h}$  de dolutegravir en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 con un peso de al menos 14kg fue comparable a la de los adultos después de 50 mg una vez al día o 50 mg dos veces al día. La  $C_{max}$  media es mayor en pediatría, pero el aumento no se considera clínicamente significativo ya que los perfiles de seguridad fueron similares en pacientes pediátricos y adultos.

Los datos farmacocinéticos están disponibles para abacavir y lamivudina en niños y adolescentes que reciben los regímenes de dosis recomendada de la solución oral y formulación en comprimidos. Los parámetros farmacocinéticos son similares a los reportados en adultos. En niños y adolescentes con un peso de 14 kg hasta un peso menor a 25 kg en las dosis recomendadas, la exposición proyectada ( $AUC_{0-24h}$ ) para abacavir y lamivudina con FDC DTG/ABC/3TC comprimidos dispersables está dentro del rango del valor teórico de exposición de los componentes individuales basado en la simulación y modelación farmacocinética de la población.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**Pacientes edad avanzada**

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos de adultos infectados por el VIH-1 no mostró un efecto clínicamente relevante según la edad sobre la exposición a dolutegravir.

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

**Insuficiencia hepática**

Se han obtenido datos farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir y lamivudina en forma individual. Basado en los datos obtenidos para abacavir, TRIUMEQ no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. La farmacocinética de abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 a 6). Los resultados mostraron un aumento promedio de 1,89 veces en el AUC de abacavir y de 1,58 veces en la vida media de abacavir. Los AUC de los metabolitos no fueron modificados por la enfermedad hepática. Sin embargo, las incidencias de formación y eliminación de estos disminuyeron. Puede ser necesario una disminución de la dosis de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve. Por lo tanto, se debe utilizar la preparación separada de ZIAGEN para tratar a estos pacientes. La farmacocinética de abacavir no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Se espera que las concentraciones plasmáticas de abacavir sean variables y aumenten sustancialmente en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de TRIUMEQ en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Los datos obtenidos para lamivudina en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa y para dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática moderada muestran que la farmacocinética no se ve afectada significativamente debido a la disfunción hepática. Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. En un estudio que comparó a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh categoría B) con 8 controles pareados de adultos sanos, la exposición a la dosis única de 50 mg de dolutegravir fue similar entre los dos grupos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de dolutegravir.

**Insuficiencia renal**

Se han obtenidos datos farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir y lamivudina en forma individual. TRIUMEQ no debe ser utilizado en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 mL/min porque, aunque no se requiere ajustar la dosis de dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una reducción de la dosis para el componente de lamivudina. Por lo tanto, se debe utilizar la preparación separada de EPIVIR para tratar a estos pacientes (*ver Dosis y Administración*).

Los estudios con lamivudina muestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) aumentan en pacientes con disfunción renal debido a la disminución del clearance.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado y aproximadamente el 2% de abacavir se excreta sin cambios en la orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal terminal es similar a la de los pacientes con una función renal normal.

El clearance renal del fármaco inalterado es una vía menor de eliminación de dolutegravir. Se realizó un estudio de la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal severa ( $CL_{cr} < 30$  mL/min). No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal severa ( $CL_{cr} < 30$  mL/min) y sujetos sanos pareados. Existe información limitada de dolutegravir en pacientes dializados, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

**Polimorfismos en las enzimas de metabolización de fármacos**

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir en un rango clínicamente significativo. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recolectadas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un clearance de dolutegravir 32% menor y un AUC 46% superior comparado con sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41). Polimorfismos en CYP3A4, CYP3A5 y NR1I2 no están asociados con las diferencias en la farmacocinética de dolutegravir.

**Género**

La exposición a dolutegravir en sujetos sanos parece ser ligeramente superior (~20%) en mujeres que en hombres según los datos obtenidos en un estudio de sujetos sanos (hombres n=17, mujeres n=24). El análisis PK poblacional utilizando datos farmacocinéticos agrupados a partir de ensayos Fase IIb y III en adultos no reveló ningún efecto clínicamente relevante del género en la exposición a dolutegravir.

No existe evidencia que se requiera un ajuste de dosis de dolutegravir, abacavir o lamivudina en función de los efectos del género en los parámetros farmacocinéticos.

**Raza**

Los análisis PK poblacionales que utilizaron datos farmacocinéticos agrupados a partir de los ensayos Fase IIb y Fase III en adultos no revelaron efectos clínicamente significativos de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración de una dosis oral única en sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (USA).

No existe evidencia que se requiera un ajuste de dosis de dolutegravir, abacavir o lamivudina en función de los efectos de la raza en los parámetros PK.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**Co-infección por Hepatitis B o C**

El análisis PK poblacional indicó que la coinfección por el virus de la hepatitis C no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Existen datos farmacocinéticos limitados en sujetos con coinfección por hepatitis B (*ver Advertencias y Precauciones* para el uso de TRIUMEQ en pacientes coinfectados por hepatitis B).

**Estudios Clínicos*****Sujetos sin tratamiento previo con antirretrovirales***

La eficacia de TRIUMEQ en pacientes infectados por VIH sin tratamiento previo con antirretrovirales se basa en el análisis de datos a partir de tres estudios; SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) y FLAMINGO (ING114915).

En el estudio SINGLE, 833 sujetos fueron randomizados y recibieron al menos una dosis de dolutegravir 50 mg comprimidos recubiertos una vez al día con dosis fijas de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) o dosis fija de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Al inicio del estudio la edad promedio de los pacientes era 35 años,, 16% mujeres, 32% de raza no blanca, 7% tenía coinfección por hepatitis C y 4% corresponde al CDC Clase C, estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los resultados virológicos (incluidos los resultados por covariable basal clave) se describen a continuación.

**Tabla 8      Resultados virológicos de tratamiento aleatorizado del estudio SINGLE a las 48 Semanas (algoritmo Snapshot )**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

	<b>48 Semanas</b>	
	<b>DTG 50 mg + ABC/3TC Una vez al día N=414</b>	<b>EFV/TDF/FTC Una vez al día N=419</b>
<b>ARN - VIH1 &lt;50 copias/mL</b>	88%	81%
<b>Diferencia de Tratamiento*</b>	7,4% (95% CI: 2,5%; 12,3%)	
<b>Sin respuesta virológica†</b>	5%	6%
<b>Sin datos virológicos en la ventana de 48 semanas</b>	7%	13%
<b>Razones</b>		
Interrupción del estudio/fármaco del estudio debido a eventos adversos o muerte‡	2%	10%
Interrupción del estudio/fármaco del estudio debido a otras causas§	5%	3%
Falta de datos durante la ventana pero en estudio	0	<1%
<b>ARN - VIH-1 &lt;50 copias/mL por covariables basales</b>		
<b>Carga viral en plasma basal (copias/mL)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4+ basales(cels/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 to <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Género</b>		
Hombre	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Mujer	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Raza</b>		
Blanca	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Africana-Americana/ascendencia Africana /Otras	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Edad(años)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

\* Ajustada por factores de estratificación basal.

† Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 48 por falta o pérdida de eficacia y sujetos que tenían  $\geq 50$  copias en la ventana de las 48 semanas.

‡ Incluye a pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa o muerte en cualquier punto temporal desde el día 1 a lo largo de la ventana de análisis de la semana 48, esto dio como resultado que no hubiera datos virológicos del tratamiento durante la ventana de análisis.

§ Incluye razones tales como retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, traslado, desviación del protocolo.

Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg en forma de Kivexa/Epzicom combinación dosis fija (FDC)

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg, emtricitabina 200 mg en forma de Atripla FDC.

N.= Número de sujetos en cada grupo de tratamiento

En el análisis primario de 48 semanas en el estudio SINGLE, la proporción de pacientes con supresión virológica en el grupo de dolutegravir +ABC/3TC, fue superior al del grupo de EFV/TDF/FTC,  $p=0,003$ , la misma diferencia de tratamiento se observó en pacientes definidos por un nivel ARN del VIH basal ( $< o > 100.000$  copias/mL). El promedio de tiempo hasta la supresión viral fue 28 días en el grupo que recibió dolutegravir más ABC/3TC y 84 días en el grupo EFV/TDF/FTC ( $p=0,0001$ ). El cambio promedio ajustado en el recuento de células T CD4+ desde la basal fue 267 células/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibió dolutegravir + ABC/3TC y 208 células/mm<sup>3</sup> para el grupo EFV/TDF/FTC en SINGLE a las 48 semanas [diferencia ajustada entre los grupos (95% IC), 58,9 cels (33,4 cels a 84,4 cels),  $p<0,001$ ]. Tanto el tiempo hasta la supresión viral como el cambio desde la situación basal fueron pre especificados y ajustados para la multiplicidad.

A las 96 semanas, 80% de los participantes del estudio con el régimen DTG+ABC/3TC mostraron una carga viral indetectable ( $<50$  copias mL) vs 72%, de los participantes en (EFV/TDF/FTC) [diferencia y 95% IC 8,0% (+2,3% a +13,8%), La diferencia en el criterio de valoración se mantuvo estadísticamente significativa ( $p=0,006$ ). Las respuestas estadísticamente superiores en DTG + ABC/3TC estuvieron marcadas por una mayor incidencia de interrupción debido a EAs, independientemente del estrato de carga viral. A las 144 semanas en la fase abierta del estudio SINGLE, se mantuvo la supresión virológica, el grupo DTG + ABC/3TC (71%) fue superior al grupo EFV/TDF/FTC (63%), la diferencia de tratamiento fue de 8,3% (2,0; 14,6).

En SPRING-2, 822 adultos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de dolutegravir 50 mg comprimidos recubiertos una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos administrados como terapia dual NRTI de dosis fija (ya sea ABC/3TC o TDF/FTC). De estos sujetos, 169/411 del grupo que recibió dolutegravir y 164/411 del grupo que recibió raltegravir estaban recibiendo el régimen de base ABC/3TC. Al inicio del estudio, la edad promedio de los pacientes fue 36 años, 14% mujeres, 15% de raza no blanca, 12% tenía coinfección por hepatitis B y/o C, y 2% correspondía a CDC Clase C; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La supresión virológica general (ARN del VIH1  $<50$  copias/mL) observada con cualquier régimen de base en el grupo dolutegravir (88%) fue no inferior al grupo raltegravir (85%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada en proporción y 95% IC fue 2,5 (-2,2; 7,1). A las 96 semanas, la supresión virológica en el grupo dolutegravir (81%) también aún fue no inferior al grupo raltegravir (76%). La diferencia ajustada en proporción y 95% IC fue 4,5 (-1,1; 10,0). Las tasas de respuesta a las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

48 semanas (y 96 semanas) fueron 86% (y 74%) para dolutegravir + ABC/3TC y 87% (y 76%) para raltegravir + ABC/3TC, respectivamente.

En los estudios SINGLE y SPRING-2 de supresión virológica (ARN del VIH1 <50 copias/mL), las diferencias de tratamiento fueron comparables entre las características basales (género, raza y edad).

A lo largo de las 96 semanas en SINGLE y SPRING-2, no se aislaron mutaciones resistentes a INI o resistencia emergente al tratamiento en la terapia de base en los grupos que contienen dolutegravir. En SPRING-2, cuatro sujetos en el grupo raltegravir fallaron con mutaciones importantes de NRTI y un sujeto desarrolló resistencia a raltegravir; en SINGLE, seis sujetos en el grupo EFV/TDF/FTC fallaron con mutaciones asociadas con resistencia a NNRTI y uno desarrolló un mutación importante de NRTI .

En FLAMINGO, un estudio abierto y con control activo, 485 adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovirales fueron randomizados y recibieron al menos una dosis de dolutegravir 50 mg comprimidos recubiertos una vez al día o darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una vez al día, ambos administrados con terapia dual NRTI de dosis fija (ya sea ABC/3TC o TDF/FTC). De estos sujetos, 33% en ambos grupos estaba recibiendo el régimen de base ABC/3TC . Al inicio del estudio, la edad promedio de los pacientes era de 34 años, 15% mujeres, 28% de raza no blanca, 10% tenía coinfección por hepatitis B y/o C y 3% correspondía a CDC Clase C; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. La supresión virológica general (ARN del VIH 1 <50 copias/mL) en el grupo de dolutegravir (90%) fue superior a la del grupo DRV/r (83%) a las 48 semanas. La diferencia ajustada en proporción y 95% IC fue 7,1 (+0,9 +13,2) [p=0,025]. A las 96 semanas la supresión virológica en el grupo dolutegravir (80%) fue superior a la del grupo DRV/r (68%). El tiempo promedio hasta la supresión viral fue de 28 días en el grupo de tratamiento con DTG y 85 días en el grupo con DRV/r (p<0,001). Las tasas de respuesta a las 48 semanas fueron 90% para dolutegravir + ABC/3TC y 85% para DRV/r/ABC/3TC y a las 96 semanas fueron 82% para dolutegravir + ABC/3TC y 75% para DRV/r/ABC/3TC. Ningún sujeto del estudio presentó mutaciones de resistencia primaria emergentes al tratamiento.

Se demostró la respuesta virológica sostenida en el estudio SPRING-1 (ING112276), en el que el 88% de los pacientes que recibieron una dosis de 50 mg de dolutegravir comprimido recubierto (n=51) una vez al día tenían ARN del VIH1 <50 copias/mL, comparado con el 72% de los pacientes en el grupo efavirenz (n=50) a las 96 semanas. No se aislaron mutaciones resistentes a INI o resistencia emergente al tratamiento en la terapia de base con dolutegravir durante las 96 semanas.

***Mujeres sin tratamiento con antirretroviral previo***

En el estudio ARIA (ING117172), aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico, de grupos paralelos, de no inferioridad; 499 mujeres adultas infectadas por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo fueron randomizadas 1:1 para recibir FDC DTG/ABC/3TC comprimidos recubiertos de 50 mg/600 mg/300 mg; o atazanavir 300 mg más ritonavir 100mg más tenofovir disproxil fumarato/ emtricitabina 300 mg/200 mg (FDC ATV+RTV+TDF/FTC), todos administrados una vez al día. Las características demográficas fueron similares en todos los grupos de tratamiento, al inicio del estudio la edad promedio de los pacientes fue de 37 años,



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

45% de raza blanca, 42% afroamericano/ ascendencia africana, 93% resultó negativo para la infección por hepatitis C (VHC) y 84% de los sujetos correspondía a CDC Clase A

A las 48 semanas la supresión virológica general (ARN del VIH 1 <50 copias/mL) en el grupo FDC DTG/ABC/3TC (82%) demostró ser estadísticamente superior al grupo FDC ATV+RTV+TDF/FTC (71%). La diferencia ajustada en proporción y 95% IC estuvo entre 10,5 (3,1% a 17,8%) [p=0,005].

***Pacientes con tratamiento antirretroviral previo***

La eficacia de TRIUMEQ también está avalada por los datos a partir de un ensayo randomizado, internacional, doble ciego, con control activo, SAILING (ING111762). En el estudio SAILING, 719 adultos infectados por VIH 1 previamente tratados con TAR, sin tratamiento previo con inhibidores de la integrasa fueron aleatorizados y recibieron dolutegravir comprimidos recubiertos 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con un régimen de base (BR) seleccionado por el investigador que consiste en 2 agentes (que incluye al menos un agente completamente activo). Al inicio del estudio, el promedio de edad de los pacientes fue de 43 años, 32% mujeres, 50% de raza no blanca, 16% tenía coinfección por hepatitis B y/o C y 46% correspondía a CDC Clase C. Todos los sujetos tenían al menos dos clases de resistencia a TAR y 49% de los sujetos tenía al menos 3 clases de resistencia a TAR basal. La supresión virológica ARN del VIH-1 <50 copias/mL) en el grupo de dolutegravir (71%) fue estadísticamente superior al grupo de raltegravir (64%), a la Semana 48 (p=0,030). La diferencia de tratamiento en supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL) fue similar entre las características basales de género, raza y subtipo VIH.

En STRIIVING (201147), un estudio de 48 semanas, randomizado, abierto, con control activo, multicéntrico de no inferioridad, 555 sujetos infectados por VIH 1, con supresión virológica (ARN del VIH.1 <50 c/mL) fueron asignados aleatoriamente (1:1) para continuar con su actual régimen TAR (2 NRTI más PI, NNRTI, o INI), o cambiar a FDC ABC/DTG/3TC comprimidos recubiertos una vez al día (Cambio temprano).

La mayoría de los sujetos en la población expuesta por intención de tratar (ITT-E) eran de raza blanca (65%) y hombres (86%); la edad promedio fue de 45 años (rango 22-80). Al inicio del estudio, 31% de los sujetos tenía recuento CD4+ de <500 cel/mm<sup>3</sup>. En general, la mayoría de los sujetos tuvo resultados negativos en las pruebas de detección de infección por VHB y VHC (93%), correspondía a CDC Clase A (73%), e identificaron la actividad homosexual como un factor de riesgo del VIH (72%).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

En CAL30001 y ESS30008 ABC/3TC y ABC + 3TC se utilizaron de manera efectiva en terapia combinada para mantener la supresión viral en sujetos con tratamiento previo con bajas tasas de mutaciones de resistencia viral emergentes al tratamiento.

**Registro Antirretroviral en Embarazo**

APR recibió informes de más de 600 exposiciones a dolutegravir durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos, hasta Julio del 2019. Estos consisten en más de 370 exposiciones durante el primer trimestre, más de 230 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyó 12 y 9 anomalías congénitas, respectivamente. La prevalencia (95% IC) de anomalías entre los nacidos vivos expuestos a dolutegravir en el primer trimestre fue 3,2% (1,7%; 5,5%) y en el segundo/tercer trimestre, 3,8% (1,7%; 7,0%).

APR recibió informes prospectivos de más de 2.500 exposiciones a abacavir durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos, hasta Julio del 2019. Estos consisten en más de 1.200 exposiciones durante el primer trimestre, más de 1.300 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyó 39 y 39 anomalías congénitas respectivamente. La prevalencia (95% IC) de las anomalías entre los nacidos vivos expuestos a abacavir en el primer trimestre fue 3,1% (2,2%; 4,2%) y en el segundo/tercer trimestre 3,0% (2,1%; 4,0%).

APR recibió informes de más de 12.500 exposiciones a lamivudina durante el embarazo que resultó en nacimientos vivos hasta Julio del 2018. Estos consisten en más de 5.200 exposiciones durante el primer trimestre, más de 7.400 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyó 161 y 216 anomalías congénitas, respectivamente. La prevalencia (95% IC) de anomalía entre los nacidos vivos expuestos a lamivudina en el primer trimestre fue 3,1% (2,6%; 3,6%) y en el segundo/tercer trimestre 2,9% (2,5%; 3,3%).

Los datos disponibles a partir de APR no muestran un aumento significativo en el riesgo de anomalías congénitas importantes para dolutegravir, abacavir o lamivudina comparado con la incidencia basal en los dos sistemas de vigilancia basados en la población (Programa de Anomalías Congénitas Metropolitana de Atlanta con anomalías de 2,72 por 100 nacidos vivos y Registro de Anomalías Congénitas de Texas con 4,17 por 100 nacidos vivos).

**Niños**

En un estudio en curso, Fase I/II de 48 semanas, multicéntrico, abierto (P1093/ING112578), se evaluaron los parámetros farmacocinéticos, seguridad, tolerabilidad y eficacia de dolutegravir en regímenes combinados en lactantes, niños y adolescentes  $\geq 4$  a  $< 18$  años de edad infectados por VIH-1, la mayoría con tratamiento previo.

Dolutegravir (*Tivicay*) en combinación con otros fármacos antirretrovirales fue evaluado en sujetos sin tratamiento previo o con tratamiento previo, sin tratamiento previo con INSTI, infectados por VIH-1 de al menos 4 semanas hasta 18 años de edad en un ensayo clínico en curso abierto, multicéntrico de determinación de dosis IMPAACT P1093. Los sujetos fueron estratificados por cohorte de edad; los sujetos de 12 hasta menos de 18 años de edad fueron enrolados en Cohorte 1 y los sujetos de 6 hasta menos de 12 años de edad fueron enrolados en la Cohorte IIA. En ambas cohortes, 67% (16/24) de los sujetos que recibieron la dosis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

recomendada (determinada por peso y edad) alcanzaron un ARN del VIH-1 menor a 50 copias por mL en la Semana 48 (Algoritmo Snapshot ).

Abacavir y lamivudina una vez al día, en combinación con un tercer fármaco antirretroviral, fueron evaluados en un ensayo randomizado, multicéntrico (ARROW) en sujetos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo. Los sujetos aleatorizados con una dosificación de una vez al día (n = 331) y que pesaban al menos 25 kg recibieron abacavir 600 mg y lamivudina 300 mg, ya sea como entidades únicas o como FDC. En la semana 96, 69% de los sujetos que recibieron abacavir y lamivudina una vez al día en combinación con un tercer fármaco antirretroviral mostraron ARN del VIH-1 menor a 80 copias por mL.

**Información no clínica**

Con la excepción de una prueba de micronúcleo de rata *in vivo* negativa para la combinación de abacavir y lamivudina, no existen datos disponibles sobre los efectos de la combinación de dolutegravir, abacavir y lamivudina en animales.

**Carcinogénesis/mutagénesis**

Dolutegravir no fue mutagénico o clastogénico utilizando pruebas *in vitro* en bacterias y células de mamífero cultivadas y un ensayo *in vivo* de micronúcleo de roedores. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas.

Ni abacavir ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas bacterianas, pero al igual que muchos análogos de nucleosido mostraron actividad en pruebas *in vitro* en mamíferos, como el ensayo de linfoma en ratones. Esto es coherente con la actividad conocida de otros análogos de nucleosido. Los resultados de una prueba *in vitro* de micronúcleos de rata con abacavir y lamivudina combinados fueron negativos.

Los estudios de carcinogenicidad con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas mostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos se produjeron en la glándula del prepucio de los machos y la glándula del clitoris de las hembras de ambas especies y en el hígado vejiga urinaria, ganglios linfáticos y tejido subcutáneo de las ratas hembras.

La mayoría de estos tumores ocurrieron con la dosis más alta de abacavir de 330 mg/kg/día en ratones y 600 mg/kg/día en ratas. Estos niveles de dosis fueron equivalentes a 21 a 28 veces la exposición sistémica esperada en humanos al administrar abacavir en combinación con dolutegravir y lamivudina. La excepción fueron los tumores de la glándula del prepucio en ratones que ocurrieron con dosis de 110 mg/kg. La exposición a esta dosis es aproximadamente 5 veces la exposición sistémica humana esperada. No existe una contraparte estructural para esta glándula en humanos. Si bien se desconoce el potencial carcinogénico en humanos, estos datos sugieren que el potencial beneficio clínico compensa el riesgo carcinogénico en humanos.

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en los estudios *in vivo*. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas no mostraron potencial

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

carcinogénico en exposiciones de aproximadamente 12 a 72 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos.

**Toxicología reproductiva****Fertilidad**

Los estudios de fertilidad en ratas han demostrado que dolutegravir, abacavir y lamivudina no tienen efecto en la fertilidad hembra/macho.

Dolutegravir no afectó la fertilidad hembra/macho en ratas en dosis de hasta 1000 mg/kg/día, la dosis más alta testada (44 veces la exposición clínica humana de 50 mg al administrar dolutegravir en combinación con abacavir y lamivudina basado en el AUC).

**Embarazo**

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

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

La administración oral de dolutegravir en conejas preñadas en dosis de hasta 1000 mg/kg día desde los días 6 a 18 de gestación no provocó toxicidad del desarrollo o teratogenicidad (0,74 veces la exposición clínica humana de 50 mg al administrar dolutegravir en combinación con abacavir y lamivudina basado en el AUC). En conejos se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimento, escasa/ausencia de heces/orina, disminución del aumento de peso corporal) con 1.000 mg/kg (0,74 veces la exposición clínica humana de 50 mg al administrar dolutegravir en combinación con abacavir y lamivudina basado en el AUC).

Abacavir demostró toxicidad para el embrión y feto en desarrollo solo en ratas en dosis tóxicas de  $\geq 500$  mg/kg/día . Esta dosis es aproximadamente 28 veces la exposición terapéutica humana basado en el AUC, para dosis de 600 mg en combinación con dolutegravir y lamivudina. Los hallazgos incluyeron edema fetal, variaciones y malformaciones, reabsorciones, disminución del peso corporal fetal y aumento de mortinatos. La dosis que no presenta efectos en el desarrollo pre y post natal fue de 160 mg/kg/día. Esta dosis es equivalente a una exposición de aproximadamente 9 veces la de los humanos. No se observaron hallazgos similares en conejos.

Lamivudina no fue teratogénica en estudios con animales, pero hubo indicios de una muerte embrionaria temprana en conejos a niveles de exposición similares a las alcanzadas en humanos. Sin embargo, no hubo evidencia de pérdida embrionaria en ratas a niveles de exposición de aproximadamente 32 veces la exposición clínica (basado en Cmax).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**Toxicología y/o farmacología en animales**

El efecto del tratamiento diario prolongado con altas dosis de dolutegravir ha sido evaluado en estudios de toxicidad con dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto primario de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposiciones sistémicas de aproximadamente 38 y 1,5 veces la exposición clínica humana de 50 mg al administrar dolutegravir en combinación con abacavir y lamivudina basado en el AUC respectivamente. Dado que la intolerancia gastrointestinal (GI) se considera debido a la administración local del fármaco, las métricas de mg/kg o mg/m<sup>2</sup> son determinantes para cubrir la seguridad para esta toxicidad. La intolerancia GI en monos ocurrió a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (basado en 50 kg en humanos), y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m<sup>2</sup> para una dosis clínica diaria total de 50 mg.

Se observó una degeneración miocárdica leve en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas fueron equivalentes a 7 a 21 veces la exposición humana a 600 mg al administrar abacavir en combinación con dolutegravir y lamivudina. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

**INFORMACION FARMACEUTICA****Lista de Excipientes**Núcleo del Comprimido

Acesulfamo de potasio  
Crospovidona  
Manitol  
Celulosa microcristalina  
Povidona K29/32  
Celulosa microcristalina silicificada  
Glicolato sódico de almidón de papa  
Estearil fumarato de sódico  
Sabor a frutillas con crema  
Sucralosa

Recubrimiento del comprimido**Opadry II Amarillo (85F220169) contiene:**

Oxido de hierro amarillo  
Macrogol/PEG  
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado  
Talco  
Dioxido de titanio

**Vida Util**

La fecha de vencimiento se indica en el empaque.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIUMEQ COMPRIMIDOS DISPERSABLES**

---

**Almacenamiento****De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco bien cerrado. No retire el desecante.

**Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos dispersables de *TRIUMEQ* se proporcionan en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco opaco con tapa rosca de polipropileno a prueba de niños, y sello térmico de inducción de polietileno. Se incluye desecante de silicagel.

Se incluye un vaso dosificador en el empaque

**Incompatibilidades**

No se han identificado incompatibilidades.

**Uso y Manejo**

Consulte el prospecto de instrucciones para obtener información completa con ilustraciones.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

**Número de versión: GDS17/IPI03**