



הנדון: טריומק טבליית מצופות Triumeq Film Coated Tablets

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה,

חברת גלקסוסמיתקליין ישראל בע"מ (GSK) מבקשת להודיע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר **Triumeq** בהודעה זו כלולים השינויים המהותיים בעלון לרופא ובעלון לצרכן. בעלונים ישנם שינויים נוספים.

מרכיבים פעילים וחוזקם:

Dolutegravir (as sodium) – 50 mg
Abacavir (as sulfate) – 600mg
Lamivudine – 300 mg

התוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

Triumeq is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg.
Before initiating treatment with abacavir-containing products, screening for carriage of the HLAB* 5701 allele should be performed in any HIV-infected patient, irrespective of racial origin.
Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B*5701 allele.

עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לרופא: 🚩

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

...

Effect of dolutegravir, abacavir and lamivudine on the pharmacokinetics of other medicinal products

In vivo, dolutegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe. Based on *in vivo* and/or *in vitro* data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of any major enzyme or transporter such as CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (for more information see section 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal transporters OCT2 and MATE1. *In vivo*, a 10-14% decrease of creatinine clearance (secretory fraction is dependent on OCT2 and MATE1 transport) was observed in patients. *In vivo*, dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OCT2 and/or MATE1 (e.g. fampridine [also known as dalfampridine], metformin) (see Table 1).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal uptake organic anion transporters (OAT)1 and OAT3. Based on the lack of effect on the *in vivo* pharmacokinetics of the OAT substrate tenofovir, *in vivo* inhibition of OAT1 is unlikely. Inhibition of OAT3 has not been studied *in vivo*. Dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OAT3.

In vitro, abacavir demonstrated the potential to inhibit CYP1A1 and limited potential to inhibit metabolism mediated by CYP3A4. Abacavir was an inhibitor of MATE1; the clinical consequences are not known.

...

Table 1: Drug Interactions

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration
...
Antihypertensive		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ☐ <i>In vitro</i> , abacavir inhibits CYP1A1. Concomitant	Riociguat dose may need to be reduced, consult the riociguat prescribing information for dosing recommendations.

	administration of a single dose of riociguat (0.5 mg) to HIV patients receiving Triumeq led to an approximately three-fold higher riociguat AUC _(0-∞) when compared to historical riociguat AUC _(0-∞) reported in healthy subjects.	
--	---	--

...

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

...

Breast-feeding

It is unknown whether dolutegravir Dolutegravir is excreted in human milk. Available toxicological data in animals have shown excretion small amounts. There is insufficient information on the effects of dolutegravir in milk. In lactating rats that received a single oral dose of 50 mg/kg at 10 days postpartum, dolutegravir was detected in milk at concentrations typically higher than blood neonates/infants.

Abacavir and its metabolites are excreted into the milk of lactating rats. Abacavir is also excreted into human milk.

...

4.8 Undesirable effects

...

Table 2: Tabulated summary of adverse reactions associated with the combination of dolutegravir + abacavir/lamivudine in an analysis of pooled data from: Phase IIb to Phase IIIb clinical trials or post-marketing experience; and adverse reactions to treatment with dolutegravir, abacavir and lamivudine from clinical studies and post-marketing experience when used with other antiretrovirals

Frequency	Adverse reaction
...	...
<i>Hepatobiliary disorders:</i>	
Rare:	acute hepatic failure ¹ <u>increased bilirubin²</u>
...	...
¹ This adverse reaction was identified from clinical studies or post-marketing experience for dolutegravir, abacavir or lamivudine when used with other antiretrovirals or post-marketing experience with Triumeq. ² <u>In combination with increased transaminases.</u>	

...

עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לצרכן :

2. לפני שימוש בתרופה

...

תרופות אחרות וטריומק

...

תרופות מסוימות עשויות להשפיע על אופן פעילותה של טריומק, או להעלות את הסבירות לכך שתהיינה לך תופעות לוואי. טריומק יכולה גם להשפיע על אופן פעילותן של תרופות אחרות.
ספר לרופא שלך אם אתה לוקח אחת מהתרופות שברשימה הבאה:

...

• **מתדון**, משמש כתחליף הרואין. אבקור מגביר את הקצב שבו מתדון מתפנה מהגוף. אם אתה לוקח מתדון,

תבדק לתסמיני גמילה כלשהם. יתכן ויהיה צורך בשינוי במינון המתדון שאתה מקבל.

• **ריוסיגואט (Riociguat)** המשמש לטיפול בלחץ דם גבוה בכלי הדם (עורקי הריאה) המובילים את הדם מהלב לריאות. יתכן והרופא שלך יצטרך להפחית את מינון הריוסיגואט שאתה לוקח, מכיוון שאבקור עשוי להעלות את רמות הריוסיגואט בדם שלך.

...

4. **תופעות לוואי**

...

תופעות לוואי נדירות

אלה עשויות להופיע ב- עד 1 מכל 1,000 אנשים:

- דלקת בלבלב (פנקריאטיטיס)
- פירוק רקמת שריר.
- כשל כבדי (סימנים עלולים לכלול הצהבת העור ולובן העיניים או שתן כהה מן הרגיל)

תופעות לוואי נדירות שעשויות להופיע בבדיקות דם הן:

- עליה ברמת בילירובין (בדיקת תפקודי כבד)
- עליה ברמות אנזים הנקרא עמילאז.

...

מקרא לעדכונים המסומנים :

מידע שהוסר – מסומן בקו אדום חוצה XXX

תוספת – כתב כחול

תוספת החמרה - כתב כחול – מסומן בצהוב מרקר

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

25 פתח תקוה בטלפון: 03-9297100. <https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/byDrug> וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לחברת גלקסוסמיתקליין רח' בזל

בברכה,

טניה רשקובן

רוקחת ממונה