

## ZEVUVIR® DUET DOLUTEGRAVIR 50 mg LAMIVUDINA 300 mg Comprimidos recubiertos

<span></span>	<span></span>
Venta Bajo Receta Archivada	Industria Argentina

<b>Cada comprimido recubierto contiene:</b>	
Dolutegravir (como Dolutegravir sódico).....	50,00 mg
Lamivudina.....	300,00 mg
Celulosa microcristalina 102.....	205,30 mg
Manitol .....	145,40 mg
Almidón glicolato de sodio .....	62,00 mg
Povidona PVP K30 .....	57,00 mg
Talco .....	60,36 mg
Almidón de maíz.....	36,00 mg
Croscaramelosa sódica.....	7,70 mg
Esterail fumarato de sodio.....	20,00 mg
Hipromelosa 2910/5 .....	9,72 mg
Polietilenglicol 8000.....	2,61 mg
Dióxido de titanio .....	6,51 mg
Lactosa monohidrato micronizada.....	4,80 mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones. Código ATC: J05AR25

### INDICACIONES

Zevuvir® Duet está indicado en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes mayores de 12 años y que pesen al menos 40 kg, sin resistencia conocida o sospechada a los inhibidores de la integrasa, o a la lamivudina.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Lamivudina, a través de su metabolito activo 5´-trifosfato (TP) (un análogo de lactidina), inhibe la transcriptasa inversa de VIH-1 y VIH-2 mediante la introducción de la forma monofosfato en la cadena de ADN viral, dando como resultado la terminación de la cadena.

La lamivudina trifosfato muestra considerablemente menos afinidad por las ADN polimerasas de la célula hospedadora.

### FARMACODINAMIA

#### Actividad antiviral en cultivo celular

Dolutegravir y lamivudina han demostrado inhibir la replicación de cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH en diversos tipos celulares, incluidas líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de células mono celulares de sangre periférica (por sus siglas en inglés, PBMCs) activadas y monocitos/macrófagos. La concentración de sustancia activa necesaria para inhibir a la replicación viral en un 50% (CI<sub>50</sub>: concentración inhibitoria máxima media) varió en función del virus y el tipo de la célula hospedadora.

El CI<sub>50</sub> para Dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 osciló de 0,7-2 nM. Se observaron CI<sub>50</sub> similares para aislados clínicos sin diferencias significativas entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor de CI<sub>50</sub> medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI<sub>50</sub> media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61). La mediana o media de los valores de CI<sub>50</sub> para lamivudina frente a cepas de laboratorio de VIH-1 osciló entre 0,007 y 2,3 µM. La CI<sub>50</sub> media frente a cepas de laboratorio de VIH-2 (LAV2 y EHO) osciló entre 0,16 y 0,51 µM para lamivudina. Los valores de CI<sub>50</sub> de lamivudina frente a diferentes subtipos (A-G) de VIH-1 oscilaron entre 0,001 y 0,170 µM, frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 µM y frente a aislados de VIH-2 entre 0,002 y 0,120 µM en células monocelulares de sangre periférica. Aislados de VIH-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; y subtipo C o CRF\_AC, n=13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia resultaron sensibles a lamivudina (Variaciones CI<sub>50</sub> < 3,0 veces). Aislados del Grupo O de pacientes no tratados previamente con antivirales, analizados frente a lamivudina resultaron muy sensibles).

### Efecto en el suero humano

En suero humano al 100%, la variación media de la actividad de Dolutegravir fue de 75 veces, resultando en una CI<sub>50</sub> ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo terapéutico y muestra baja unión a proteínas plasmáticas (menos del 36%).

### Resistencia

Zevuvir® Duet está indicado en ausencia de resistencia documentada o sospechas de resistencia a los inhibidores de la integrasa y a lamivudina. Para información sobre la resistencia *in vitro* y resistencia cruzada a otros agentes de los inhibidores de la integrasa e ITIAN, por favor consulte los prospectos individuales de dolutegravir y lamivudina. No se observaron resistencias emergentes a inhibidores de integrasa o ITIAN en ninguno de los doce sujetos en el grupo de dolutegravir más lamivudina o los nueve sujetos en el grupo de dolutegravir más la CDF tenofovir disoproxiol/etricitabina, que cumplieron el criterio de retirada virológica confirmada a semana 144 en estudios clínicos.

En pacientes naïve que recibieron dolutegravir + 2 ITIAN en fase Ib y fase III, no se observó desarrollo de resistencias a inhibidores de la integrasa o ITIAN (n=1.118 seguimiento de 48-96 semanas).

### Efectos en el electrocardiograma

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc con dolutegravir, con dosis aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica. No se llevó a cabo un estudio parecido con lamivudina.

#### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Al comparar la administración de un solo comprimido de 50 mg de dolutegravir- 300 mg lamivudina frente a la coadministración de 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina se alcanzó la bioequivalencia de dolutegravir respecto a la C<sub>max</sub> cuando se administran en ayunas. El ABC<sub>0-24</sub> de dolutegravir fue un 16% más alta para un solo comprimido de 50 mg de dolutegravir- 300 mg lamivudina para dolutegravir 50 mg administrado de forma concomitante con lamivudina 300 mg. Este incremento no se considera clínicamente significativa.

Al comparar la administración de un solo comprimido de 50 mg de dolutegravir- 300 mg lamivudina frente a la coadministración de 300 mg de lamivudina y 50 mg de dolutegravir se alcanzó la bioequivalencia de lamivudina respecto al ABC, cuando se administraron en ayunas. La C<sub>max</sub> de lamivudina para un solo comprimido de 50 mg de dolutegravir- 300 mg lamivudina fue un 32% mayor que lamivudina 300 mg administrada de forma concomitante con dolutegravir 50 mg. La mayor C<sub>max</sub> de lamivudina no se considera clínicamente significativa.

### Absorción

Dolutegravir y lamivudina se absorben rápidamente tras la administración oral. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir. La biodisponibilidad absoluta de lamivudina por vía oral en adultos está aproximadamente entre 80% y 85%. Para un comprimido de 50 mg de dolutegravir- 300 mg lamivudina, la mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t<sub>max</sub>) es 2,5 horas para dolutegravir y 1,0 hora para lamivudina, cuando se administra en ayunas.

La exposición a dolutegravir fue generalmente parecida entre sujetos sanos y sujetos infectados por el VIH-1. Tras la administración de dolutegravir 50 mg una vez al día a adultos infectados por el VIH-1, los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario (media geométrica [%CV]) basados en los análisis farmacocinéticos poblacionales fueron ABC<sub>(0-24)</sub> = 53,6 (27) µg.h/ml, C<sub>max</sub> = 3,67 (20) µg/ml y C<sub>min</sub> = 1,11 (46) µg/ml. Tras la administración oral de múltiples dosis de lamivudina 300 mg una vez al día durante siete días, la C<sub>max</sub> media (CV) en estado estacionario es 2,04 µg/ml (26%) y la media (CV) de ABC<sub>(0-24)</sub> es 8,87 µg.h/ml (21%).

La administración de un solo comprimido de dolutegravir 50 mg + lamivudina 300 mg junto con una comida con un alto contenido de grasa incrementó el ABC<sub>(0-24)</sub> y C<sub>max</sub> de dolutegravir, en un 33% y 21%, respectivamente, y disminuyó la C<sub>max</sub> de lamivudina en un 30% respecto a la administración en ayunas. El ABC<sub>(0-24)</sub> lamivudina no se vio afectada por una comida con alto contenido en grasa. Estas variaciones no son clínicamente significativas. Zevuvir® Duet puede ser administrado con o sin comida.

### Distribución

El volumen aparente de distribución de dolutegravir (Vd/F) es de 17 a 20 litros. Estudios con lamivudina intravenosa mostraron que la media del volumen aparente de distribución es 1,3 l/kg. Dolutegravir presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (> 99%) *in vitro*. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La tasa de concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes sanguíneos. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (< 35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo terapéutico y muestra unión limitada a proteínas plasmáticas *in vitro* (< 16% - 36% a albúmina sérica). Dolutegravir y lamivudina están presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos naïve bajo una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI<sub>50</sub>). La tasa media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente del 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el LCR de lamivudina o su relación con la eficacia clínica. Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. El ABC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fue del 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en el estado estacionario. El ABC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en el estado estacionario.

### Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A (9,7% del total de la dosis administrada en un estudio de equilibrio de masas en humanos). Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (< 1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto originario en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucuronído de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono benílico (3,0% de la dosis total). El metabolismo de lamivudina es una ruta menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina tiene lugar predominantemente por excreción renal inalterada. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10%).

### Interacciones medicamentosas

*In vitro*, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI<sub>50</sub> > 50 µM) de las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o los transportadores P-gp, BCRP, BSEP, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores.

*In vitro*, dolutegravir no fue un sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT1 humanos.

*In vitro*, lamivudina no inhibió ni indujo enzimas del CYP (como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demostró ninguna o débil inhibición de OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 o MATE2-K. Por tanto, no se espera

que lamivudina afecte a las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Lamivudina no se metabolizó de manera significativa por enzimas CYP.

### Eliminación

Dolutegravir tiene una semivida terminal de ~ 14 horas. En base al análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 L/h en pacientes infectados por el VIH. La semivida de eliminación observada de lamivudina es de 18 a 19 horas. Para pacientes que reciben 300 mg de lamivudina una vez al día, la semivida terminal intracelular de lamivudina-TP fue de 16 a 19 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico. Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min requieren una reducción de dosis.

### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH-1 tratados con dolutegravir en monoterapia, mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log<sub>10</sub> en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días tras la última dosis en el grupo de 50 mg.

### Poblaciones especiales de pacientes

#### Adolescentes

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (12 a 17 años de edad) infectados por VIH-1 y pretratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria de dolutegravir 50 mg da lugar a una exposición con dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día.

Los datos disponibles en adolescentes que reciben una dosis diaria de 300 mg de lamivudina son limitados. Los parámetros farmacocinéticos son comparables a los notificados en adultos.

### Pacientes de edad avanzada

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

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir y lamivudina en sujetos mayores a 65 años de edad son limitados.

### Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos de manera independiente para dolutegravir y lamivudina. El aclaramiento renal del principio activo inalterado es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) y los controles sanos emparejados. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

Se ha observado que en estudios con lamivudina las concentraciones plasmáticas (ABC) están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso de aclaramiento.

Basándose en los datos de lamivudina, no se recomienda el uso de Zevuvir® Duet en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

### Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos de manera independiente para dolutegravir y lamivudina. Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total de dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de dolutegravir. Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada significativamente por la disfunción hepática.

### Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas que metabolizan fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa.

En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un aclaramiento de dolutegravir un 32% más bajo y un ABC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41).

### Género

En análisis farmacocinéticos poblacionales, utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos clínicos donde dolutegravir o lamivudina se administró a adultos en combinación con otros antirretrovirales, no mostraron ningún efecto clínicamente relevante del género sobre la exposición a dolutegravir o lamivudina. No hay evidencia de que sea necesario ajustar la dosis de dolutegravir o lamivudina según los efectos del género en los parámetros farmacocinéticos.

### Raza

En análisis farmacocinéticos poblacionales, utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos clínicos donde dolutegravir se administró a adultos en combinación con otros antirretrovirales, no mostraron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos). No hay evidencia de que sea necesario ajustar la dosis de dolutegravir o lamivudina en base a los efectos de la raza en los parámetros farmacocinéticos.

#### Coinfección por Hepatitis B o C

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección por el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos con coinfección por hepatitis B son limitados.

### POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN Adultos y adolescentes (mayores de 12 años con un peso de al menos 40 kg)

La dosis recomendada de Zevuvir® Duet en adultos y adolescentes es un comprimido recubierto una vez al día.

### Ajuste de dosis

Cuando se requiera un ajuste de dosis debido a la interacción entre fármacos (por ejemplo: rifampicina, carbamecepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, Hierba de San Juan, etravirina -sin inhibidores de la proteasa potenciados, efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir), existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco. En estos casos el médico debe consultar el prospecto de dolutegravir.

### Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de Zevuvir® Duet, debe tomar Zevuvir® Duet tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de 4 horas. Si la siguiente toma es antes de 4 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

### Empleo en ancianos

Los datos disponibles de uso de Zevuvir® Duet en pacientes de 65 años de edad o mayores son limitados. No es necesario un ajuste de dosis.

### Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zevuvir® Duet en niños menores de 12 años y que pesen menos de 40 kg. No hay datos disponibles.

### Insuficiencia hepática

El ajuste de dosis no es necesario en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo que Zevuvir® Duet debería ser utilizado con precaución en estos pacientes.

### Insuficiencia renal

Zevuvir® Duet no está recomendado para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la exposición a lamivudina aumenta significativamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

### Forma de administración

Vía oral.

Zevuvir® Duet se puede tomar con o sin alimentos.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. La coadministración con medicamentos de estrecho margen terapéutico, que son sustratos del transportador 2 de cationes orgánicos (por sus siglas en inglés OCT2), incluyendo, pero no limitado a fampridina (también conocido como dalfampridina).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos disponibles sobre los efectos de la combinación de dolutegravir y lamivudina en animales.

### Carcinogénesis y mutagénesis

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos en roedores *in vivo*. Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos en bacterias, pero consistente con otros análogos de nucleósido, inhibe la replicación del ADN celular en ensayos con mamíferos *in vitro* como el ensayo de linfoma en ratón. Los resultados de dos ensayos *in vivo* de micronúcleos en rata con lamivudina fueron negativos. Lamivudina no mostró ninguna actividad genotóxica en los estudios *in vivo*. El potencial carcinogénico de la combinación de dolutegravir y lamivudina no ha sido analizado. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. En los estudios por vía oral de carcinogenicidad a largo plazo, realizados con ratas y ratones, lamivudina no mostró potencial carcinogénico.

### Estudios de toxicología reproductiva

En estudios de toxicología reproductiva en animales, se observó que dolutegravir y lamivudina atraviesan la placenta. La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenocidad (37,2 veces la exposición clínica humana de 50 mg basado en las ABC tras la administración de una dosis única en ayunas). La administración oral de dolutegravir en conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenocidad (0,55 veces la exposición clínica humana de 50 mg basado en las ABC tras la administración de una dosis única en ayunas). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,55 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en las ABC tras la administración de una dosis única en ayunas).

Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron que no eran teratogénica, pero hubo indicaciones de un aumento en las muertes embrionarias tempranas de conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. No se observó un efecto similar en ratas incluso con exposiciones sistémicas muy altas. Estudios de fertilidad realizados en ratas, han mostrado que dolutegravir o lamivudina no tiene ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

### Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad tras dosis orales repetidas en ratas

(hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 28,5 y 1,1 veces la exposición clínica humana de 50 mg tras la administración de una dosis única en ayunas basada en las ABC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m<sup>2</sup> son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m<sup>2</sup> para una dosis clínica total diaria de 50 mg.

### Transmisión del VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión del VIH.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción cutánea, síntomas constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción cutánea grave o erupción acompañada de una elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema), se debe interrumpir inmediatamente Zevuvi® Duet y el resto de los medicamentos sospechosos. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con Zevuvi® Duet u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a las pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH-1. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

### Enfermedad hepática

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de que esté siendo tratado con tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, por favor consulte también el prospecto de estos medicamentos. Zevuvir® Duet contiene lamivudina, que es activo frente a la hepatitis B. Dolutegravir no tiene esta actividad. La monoterapia con lamivudina no se considera generalmente un tratamiento adecuado para la hepatitis B, ya que el riesgo de desarrollar resistencias a la hepatitis B es alto. Si Zevuvir® Duet se usa en pacientes coinfectados con hepatitis B generalmente es necesario el uso de un antiviral adicional. Consulte las guías de tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento con Zevuvir® Duet en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de la función hepática y de los marcadores de la replicación de VHB, ya que la retirada del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

En pacientes con una disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías en la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser monitorizados de acuerdo a la práctica estándar. Si hay indicios de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

### Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados por el VIH-1 que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: *retinitis por citomegalovirus*, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* a menudo referida como PCP. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento. En algunos pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de los parámetros bioquímicos hepáticos, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos hepáticos en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C.

### Disfunción mitocondrial tras la exposición in

traciones plasmáticas de lamivudina, aunque este aumento no fue clínicamente significativo (ver Tabla 1). Dolutegravir es un inhibidor de OCT2 y MATE1, sin embargo, las concentraciones de lamivudina fueron similares con o sin la administración concomitante de dolutegravir en el análisis de un estudio transversal, indicando que dolutegravir no tiene un efecto relevante en la exposición de lamivudina *in vivo*. Lamivudina es también el sustrato del transportador de captación hepático OCT1. Como la eliminación hepática juega un papel minoritario en el aclaramiento de lamivudina, es improbable que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica.

Aunque lamivudina es sustrato de BCRP y P-gp *in vitro*, dada su alta biodisponibilidad absoluta, es improbable que los inhibidores de estos transportadores de expulsión tengan un impacto clínicamente relevante en las concentraciones de lamivudina.

**Efecto de dolutegravir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros medicamentos.**

*In vivo*, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. En base a estos datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustrato de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp. *In vitro*, dolutegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE1. *In vivo*, se observó en los pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatinina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE-1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 y/o MATE-1 (por ejemplo: fampridina -también conocido como dalfampridina-, metformina) (Ver Tabla 1).

*In vitro*, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación de aniones orgánicos (OAT 1) y OAT3. En base a la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable. No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción depende de OAT3.

*In vitro*, lamivudina actúa como inhibidor de OCT1 y OCT2; se desconocen las consecuencias clínicas.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y con medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 1. Las interacciones entre dolutegravir, lamivudina y la administración concomitante con medicamentos se incluyen en la Tabla 1 (aumento se indica como "+", disminución como "-", "i", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "ABC", concentración máxima observada como "C<sub>max</sub>"). La tabla no es exhaustiva, pero si representativa de las clases estudiadas.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b>Medicamentos antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN)</b>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 71% C <sub>min</sub> ↓ 52% C <sub>t</sub> ↑ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. Como Zevuvir® Duet es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Zevuvir® Duet durante el tiempo que dure la administración concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir + etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 11% C <sub>min</sub> ↑ 7% C <sub>t</sub> ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir + ritonavir + etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 25% C <sub>min</sub> ↓ 12% C <sub>t</sub> ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 57% C <sub>min</sub> ↓ 39% C <sub>t</sub> ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. Como Zevuvir® Duet es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Zevuvir® Duet, durante el tiempo que dure la administración concomitante con efavirenz (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis).
Nevirapina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 57% C <sub>min</sub> ↓ 39% C <sub>t</sub> ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con nevirapina. Como Zevuvir® Duet es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Zevuvir® Duet, durante el tiempo que dure la administración concomitante con nevirapina (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis.
Rilpivirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 12% C <sub>min</sub> ↑ 13% C <sub>t</sub> ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.

<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITAN)</b>		
Tenofovir disoproxilo	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 1% C <sub>min</sub> ↓ 3% C <sub>t</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔ Interacción no estudiada	No es necesario ajuste de dosis cuando Zevuvir® Duet está combinado con tenofovir, didanosina, estavudina o zidovudina.
Emtricitabina, didanosina, stavudina, tenofovir alafenamida, zidovudina		No se recomienda el uso de Zevuvir® Duet en combinación con medicamentos que contengan emtricitabina, ya que tanto lamivudina (en Zevuvir® Duet) como emtricitabina son análogos de citidina (p. ej. Riesgo de interacciones intracelulares).

<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Azazanavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ ABC ↑ 91% C <sub>min</sub> ↑ 50% C <sub>t</sub> ↑ 180% Azazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Azazanavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ ABC ↑ 62% C <sub>min</sub> ↑ 34% C <sub>t</sub> ↑ 121% Azazanavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.

Tipranavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 59% C <sub>min</sub> ↓ 47% C <sub>t</sub> ↑ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con tipranavir+ritonavir. Como Zevuvir® Duet es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Zevuvir® Duet, durante el tiempo que dure la administración concomitante con tipranavir+ritonavir (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis).
--------------------------------------	---	--

Fosamprenavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 35% C <sub>min</sub> ↓ 24% C <sub>t</sub> ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero según los datos limitados de los estudios en Fase III, no se produjo una disminución de la eficacia. No es necesario ajuste de dosis.
---	---	---

Lopinavir/ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↓ 4% C <sub>min</sub> ↔ 0% C <sub>st</sub> ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
-----------------------------------	--	----------------------------------

Darunavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 22% C <sub>min</sub> ↓ 11% C <sub>t</sub> ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
-------------------------------------	--	----------------------------------

<b>Otros agentes antivirales</b>		
Daclastavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 33% C <sub>min</sub> ↑ 29% C <sub>t</sub> ↑ 45% Daclastavir ↔	Daclastavir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática de daclastavir. No es necesario ajuste de dosis.
Ledipasvir/ sofosbuvir/ Lamivudina (con abacavir)	Lamivudina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir↔	No es necesario ajuste de dosis.
Ribavirina	Dolutegravir no estudiada Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.

<b>Productos antiféccicosos</b>		
Trimetoprima/ sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/ Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/ 300 mg dosis única)	Lamivudina: ABC ↑ 43% C <sub>min</sub> ↑ 7% Trimetoprima: ABC ↔ Sulfametoxazol: ABC ↔ (inhibición del transportador orgánico de cationes)	No es necesario ajuste de dosis.

<b>Productos antifecciosos</b>		
Trimetoprima/ sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/ Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/ 300 mg dosis única)	Lamivudina: ABC ↑ 43% C <sub>min</sub> ↑ 7% Trimetoprima: ABC ↔ Sulfametoxazol: ABC ↔ (inhibición del transportador orgánico de cationes)	No es necesario ajuste de dosis.

<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 54% C <sub>min</sub> ↓ 43% C <sub>t</sub> ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina. Como Zevuvir® Duet es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Zevuvir® Duet, cuando se administre con rifampicina (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis).
Rifabutina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↓ 5% C <sub>min</sub> ↑ 16% C <sub>t</sub> ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.

<b>Anticonvulsivantes</b>		
Carbamazepina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 49% C <sub>min</sub> ↓ 33% C <sub>t</sub> ↓ 73%	La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con estos inductores metabólicos. Como Zevuvir® Duet es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Zevuvir® Duet, durante el tiempo que dure la administración concomitante con estos inductores metabólicos (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis)
Fenobarbital / Dolutegravir Fentoina/ Dolutegravir Oxcarbazepina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	No se recomienda la administración concomitante de dolutegravir con fenobarbital, fentoina o oxcarbazepina.

<b>Antihistamínicos (antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de la histamina)</b>		
Ranitidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.
Cimetidina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa improbable.	No es necesario ajuste de dosis.

<b>Citotóxicos</b>		
Cladribina/ Lamivudina	Interacción no estudiada. <i>In vitro</i> lamivudina inhibe la fosforilación intracelular de cladribina lo que da lugar a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de cladribina en caso de combinación en el entorno clínico.	No se recomienda la administración concomitante de Zevuvir® Duet con cladribina.

<b>Miscelánea</b>		
<b>Sorbitol</b>		
Solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudina	Dosis única de la solución oral de lamivudina 300 mg. Lamivudina: ABC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>min</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evitar la administración de forma concomitante crónica de Zevuvir® Duet con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes con actividad osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Si no se puede evitar la administración concomitante crónica considere una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1.

<b>Bloqueantes de canales de potasio</b>		
Fampridina (también conocido como dalfampridina)/ Dolutegravir	Fampridina↑	La coadministración de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración. La administración concomitante de fampridina con Zevuvir® Duet está contraindicada.

<b>Antiácidos y suplementos</b>		
Antiácidos que contengan magnesio/aluminio /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 74% C <sub>min</sub> ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en el tiempo respecto a la administración de Zevuvir® Duet (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de Calcio/Dolutegravir (administración en ayunas)	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 39% C <sub>min</sub> ↓ 37% C <sub>st</sub> ↑ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	- Cuando se toma con comida, Zevuvir® Duet y los suplementos o multivitamínicos que contengan calcio, hierro o magnesio se pueden tomar a la vez. <p>- Si Zevuvir® Duet se administra en ayunas, estos suplementos se deben tomar mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de Zevuvir® Duet.</p> <p>Cuando se toma en ayunas dolutegravir junto con estos suplementos se observa una disminución de la exposición a dolutegravir. Cuando se toma con comida dolutegravir junto con suplementos de calcio o hierro se observa una exposición similar a la obtenida al administrar dolutegravir en ayunas.</p>
Multivitamínicos (que contengan calcio, hierro y magnesio)/ Dolutegravir (administración en ayunas)	Dolutegravir ↓ ABC ↓ 33% C <sub>min</sub> ↓ 35% C <sub>st</sub> ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	

<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<b>Corticosteroides</b>		
Prednisona/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ ABC ↑ 11% C <sub>min</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.

<b>Antidiabéticos</b>		
Metformina/ Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina ABC ↑ 79% C <sub>min</sub> ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina ABC ↑ 145% C <sub>min</sub> ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de Zevuvir® Duet con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con Zevuvir® Duet, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina.

<b>Medicamentos a base de plantas</b>		
Hierba de San Juan/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una exposición similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Como Zevuvir® Duet es un comprimido a dosis fija, se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas después de Zevuvir® Duet, durante el tiempo que dure la administración concomitante con la Hierba de San Juan (existe disponible una formulación de dolutegravir como monofármaco para este ajuste de dosis.

<b>Anticonceptivos orales</b>		
Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN)/ Dolutegravir	Efecto de dolutegravir: EE ↔ Efecto de dolutegravir: C <sub>min</sub> ↓ 3% C <sub>min</sub> ↓ 1% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ ABC ↓ 2% C <sub>min</sub> ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administren de forma concomitante con Zevuvir® Duet.

**Población pediátrica**
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**
**Mujeres en edad fértil**
Las mujeres en edad fértil (MEEF) deben recibir asesoramiento sobre el potencial riesgo de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir (un componente de Zevuvir® Duet), incluyendo la consideración de medidas anticonceptivas efectivas. Si una mujer planea quedar embarazada, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Zevuvir® Duet.

**Embarazo**
La seguridad y eficacia del régimen dual no se ha estudiado durante el embarazo.

La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia realizado en Botswana, muestra un pequeño aumento de defectos del tubo neural; 7 casos de 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) de madres en regímenes de tratamiento que contienen dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con 21 casos de 19.361 partos (0,11%; IC 95% 0,07%, 0,17%) de mujeres expuestas a tratamientos sin dolutegravir en el momento de la concepción.

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05 – 0,1%). La mayoría de los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo embrionario tras la concepción (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual). Si se confirma un embarazo en el primer trimestre mientras está en tratamiento con Zevuvir® Duet, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Zevuvir® Duet frente a cambiar a otro régimen antirretroviral teniendo en cuenta la edad gestacional y el período crítico de desarrollo del defecto del tubo neural.

Los datos analizados del Registro de Embarazos con Antirretrovirales no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural. En estudios de toxicología reproductiva con dolutegravir en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural.

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre indican que no hay evidencia de un aumento del riesgo de toxicidad fetal/neonatal. Zevuvir® Duet se puede utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre. No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos. Una gran cantidad de datos del uso de lamivudina en mujeres embarazadas (más de 5.200 casos de uso en el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa.

Los estudios en animales mostraron que lamivudina puede inhibir la replicación del ADN celular. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

**Disfunción mitocondrial**
Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósido y nucleótid causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes expuestos en el útero y/o postparto a análogos de nucleósido.

**Lactancia**
Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeña cantidad (se ha observado una mediana del cociente de concentración de dolutegravir leche materna/plasma materno de 0,033). No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes. Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH-1 son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH-1 no amamentan a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

**Fertilidad**
No existen datos sobre los efectos de dolutegravir o lamivudina en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir o lamivudina sobre la fertilidad masculina o femenina.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**
La influencia de Zevuvir® Duet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo y somnolencia durante el tratamiento con dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Zevuvir® Duet.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (3%), diarrea (2%), náuseas (2%) e insomnio (2%). La reacción adversa más grave notificada con dolutegravir fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves. Las reacciones adversas de los ensayos clínicos y experiencia postcomercialización se incluyen en la Tabla 2 de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), no conocida (no se puede estimar de los datos disponibles).

**Tabla 2- Resumen tabulado de las reacciones adversas a Zevuvir® Duet basado en estudios clínicos y experiencia post-comercialización con Zevuvir® Duet y sus componentes individuales.**

Frecuencia	Reacción adversa
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
Poco frecuentes	Neutropenia, anemia, trombocitopenia
Muy raras	Aplasia eritrocitaria pura
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>	
Poco frecuente	Hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmune
<b><i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i></b>	
Muy raras	Acidosis láctica
<b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>	
Frecuentes	Depresión, ansiedad, insomnio, sueños anormales
Poco frecuentes	Ideación suicida*, intento de suicidio* crisis de angustia *especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica.
Raras	Suicidio consumado* *especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo, somnolencia
Muy raras	Neuropatía periférica, parestesia
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	
Muy frecuentes	Náusea, diarrea
Frecuentes	Vómitos, flatulencia, dolor o molestia abdominal
Raras	Pancreatitis
<b><i>Trastornos hepatoiliares</i></b>	
Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
Poco frecuentes	Hepatitis
Raras	Falía hepática aguda*, incremento de bilirubina*
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	
Frecuentes	Erupción, prurito, alopecia
Raras	Angioedema
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>	
Frecuentes	Artralgia, trastornos musculares (incluido mialgia)
Raras	Rabdomiólisis
<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b>	
Frecuente	Fatiga
<b><i>Exploraciones complementarias:</i></b>	
Frecuente	Aumento de creatinfosfoquinasa (CPK), aumento de peso
Raras	Aumento de la amilasa

\*Esta reacción adversa fue identificada a través de la vigilancia poscomercialización de dolutegravir en combinación con otros antirretrovirales. La categoría de frecuencia rara fue estimada en base a los informes poscomercialización.

†En combinación con aumento de transaminasas

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Modificación del perfil bioquímico

Dolutegravir se ha asociado con aumentos en la creatinina sérica durante la primera semana de tratamiento cuando se ha administrado junto con otros medicamentos antirretrovirales. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. En el análisis agrupado de estudios clínicos se observó un cambio medio desde el momento basal de 10,3 μmol/l (rango: -36,3 μmol/l a 55,7 μmol/l) tras 48 semanas de tratamiento. Estos cambios están relacionados con el efecto inhibidor de dolutegravir en los transportadores de creatinina del túbulo renal. Los cambios no se consideran clínicamente relevantes y no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

#### Coinfección por Hepatitis B o C

En los estudios fase III con dolutegravir como único medicamento, se permitió incluir pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior de normalidad (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados por hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. En algunos sujetos coinfectados con hepatitis B y/o C se observaron, al comienzo del tratamiento con dolutegravir, aumentos en los parámetros hepáticos consistentes con un síndrome de reconstitución inmune, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado.

#### Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos como enfermedad avanzada de VIH-1 o larga exposición al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Su frecuencia es desconocida.

#### Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH-1 con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Población pediátrica

No hay datos de estudios clínicos sobre los efectos de Zevuvir® Duet en la población pediátrica. Los componentes individuales se han estudiado en adolescentes (12 a 17 años de edad). En base a los pocos datos disponibles con los monofármacos de dolutegravir o lamivudina utilizados en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adolescentes (12 a 17 años de edad), no hubo otro tipo de reacciones adversas más allá de las observadas en la población adulta.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con dolutegravir o lamivudina, aparte de las mencionadas como reacciones adversas.

No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de Zevuvir® Duet. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con monitorización apropiada, según sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se ha estudiado. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:** Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

#### CONSER