# ZEVUVIR®L PACK

## DOLUTEGRAVIR 50 mg - Comprimidos recubiertos
## LAMIVUDINA 300 mg - Comprimidos recubiertos

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico): .....50 mg

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina (Tipo 102), Povidona PVP K30, Almidón glicolato de sodio, Estearil fumarato de sodio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato micronizada, Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492), .....c.s.

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Lamivudina:.....300 mg

Excipientes:Talco,Povidona Almidón de maíz, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina PH 102, Estearato de magnesio, Hidroxipropil metil celulosa, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato micronizada, Laca amarillo ocaso 35-0446.....c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento del HIV.

Código ATC: J05AR

**INDICACIONES**

ZEVUVIR® L PACK está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por HIV-1 en adultos y sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y que no tengan sustituciones conocidas asociadas a resistencia a dolutegravir y lamivudina.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Dolutegravir**

***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.

***Efectos farmacodinámicos***

Actividad antiviral en cultivo celular

El CI50 para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante 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 $CI_{50}$ medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La $CI_{50}$ media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con dolutegravir y otros antirretrovirales probados: stavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir.

Además, no se observó ningún efecto antagonista entre dolutegravir y adefovir, y la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

Efecto en el suero humano

En 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una $CI_{50}$ ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml.

***Resistencia***

Resistencia *in vitro*

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución fare resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones.

**Lamivudina**

***Mecanismo de acción***

Lamivudina es un análogo de nucleósido cíclica tiene actividad frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de la Hepatitis B (VHB). Se metabiliza intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato. Su principal meca-nismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibidora selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

***Resistencia***

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antirretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy escasos y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina, sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y stavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso <4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

***Eficacia clínica y seguridad***

En ensayos clínicos, lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral VIH-1 e incrementos en el recuento de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de eficacia indican que lamivudina en combinación con zidovudina da lugar a una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Los estudios clínicos evidencian que lamivudina más zidovudina retrasa la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. Lamivudina ha sido extensamente empleada como parte del tratamiento antirretroviral combinado junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTI) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

La evidencia clínica de un ensayo en pacientes pediátricos que recibieron lamivudina con otros medicamentos antirretrovirales (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha demostrado que el perfil de resistencia observado en pacientes pediátricos es similar al observado en adultos, en cuanto a las sustituciones genotípicas detectadas y su frecuencia relativa.

Los niños que recibieron comprimidos de lamivudina desarrollaron resistencia viral con menor frecuencia que los niños que recibieron lamivudina en solución oral.

El tratamiento antirretroviral múltiple que incluye lamivudina ha sido eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) así como en pacientes que presentan virus con la mutación M184V.

Continúa investigándose la relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a lamivudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB. Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente ha mostrado eficacia una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH coinfectados con VHB.

**FARMACOCINÉTICA**

**Dolutegravir**

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (Cvb%) para el AUC y la $C_{máx}$ osciló entre ~20 y 40% y para la Cr desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la PK de dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

No hubo diferencias de biodisponibilidad entre 1 comprimido de 50 mg frente a 5 comprimidos de 10 mg. Por lo tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no debe ser administrada como cinco comprimidos de 10 mg.

***Absorción***

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de $T_{máx}$ de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido.

Los alimentos aumentaron el grado y ante-riorizan la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el AUC(0-∞) de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la $C_{máx}$ en un 46%, 52% y 67% y prolongó la $T_{máx}$ a 3, 4 y 5 horas respectivamente desde las 2 horas en condiciones de ayuno. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar dolutegravir con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

***Distribución***

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*.

El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 l a 20 l, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La 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 celulares de la sangre. 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.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente 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 $CI_{50}$). Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

***Biotransformación***

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es bajo (<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 padre 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 glucurónido de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

***Interacciones medicamentosas***

*In vitro*, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI50>50 µM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridinadifosfatoglucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 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 humano de OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT 1.

***Eliminación***

Dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas. En base a análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 L/h en pacientes infectados por el VIH.

***Linealidad/No linealidad***

La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Tras la administración oral de formulaciones en comprimidos, dolutegravir mostró, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, aparece un aumento en la exposición dosis proporcional a dolutegravir de 25 mg a 50 mg, para la formulación en comprimidos. Con 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente se duplicó en comparación con 50 mg una vez al día.

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

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log10 en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

La modelización PK/PD utilizando datos combinados de ensayos clínicos en pacientes con resistencia en la integrasa sugieren que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia en la integrasa y con opciones de tratamiento limitadas debido a la resistencia multi clase avanzada. La proporción de respondedores (<50 copias/ml de ARN HIV-1) en la semana 24 fue predicha para aumentar en torno a 4-18% en los sujetos con Q148 + ≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Aunque estos resultados simulados no han sido confirmados en ensayos clínicos, esta dosis alta puede considerarse en presencia de las mutaciones secundarias Q148 + ≥2 de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I en pacientes con tratamientos generales limitados debido a la resistencia multi clase avanzada. No hay datos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de la dosis de 100 mg dos veces al día. El tratamiento concomitante con atazanavir incrementa notablemente la exposición de dolutegravir y no se debe utilizar en combinación con dosis altas, ya que no se ha establecido la seguridad a la exposición resultante de dolutegravir.

***Poblaciones especiales de pacientes***

Niños

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (entre 12 y <18 años de edad) infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria oral de dolutegravir 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg por vía oral una vez al día. La farmacocinética se evaluó en 11 niños de 6 a 12 años de edad y demostró que la dosis de 25 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 20 kg y la dosis de 35 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 30 kg resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la de los adultos. Además, los modelos farmacocinéticos poblacionales y los modelos de simulación demostraron que la dosificación de los comprimidos de dolutegravir sobre una base de rangos de peso (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) en niños de al menos 6 años de edad pesando al menos 15 kg proporciona una exposición comparable a la observada en adultos (50 mg), con el menor rango de peso de 15 a < 20 kg correspondiente a 20 mg diarios.

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 en sujetos de >65 años de edad son limitados.

Insuficiencia renal

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) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

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 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.

***Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos***

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de 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 aumento de dolutegravir un 32% más bajo y un AUC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41).

***Género***

Los estudios realizados hasta la fecha no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del género en la exposición a dolutegravir.

***Raza***

Los estudios realizados en adultos no revelaron 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).

***Coinfección con Hepatitis B o C***

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

**Lamivudina**

***Absorción***

Lamivudina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre 80% y 85%. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio ($t_{máx}$) hasta las concentraciones séricas máximas ($C_{máx}$) es de aproximadamente una hora.

La $C_{máx}$ y la $C_{ión}$ medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2 µg/ml (24%) y 0,09 µg/ml (27%), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 µg.h/ml (18 %). A una dosis terapéutica de 300 mg/ml vez al día, la $C_{máx}$ y la $C_{ión}$ medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) y 8,9 µg.h/ml (21%), respectivamente.

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la $t_{máx}$ y a una menor $C_{máx}$ (reducida en un 47%). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semisólida o de líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión se basa en los datos fisicoquímicos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13% de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

***Distribución***

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 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.

Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (<16 % - 36 % a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Los escasos datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/covalanzare sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

***Biotransformación***

La fracción activa, lamivudina trifosfato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (de 5 a 7 horas). Se ha demostrado que 300 mg de lamivudina administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta a la $AUC_{ss}$ y $C_{máx}$ del trifosfato intracelular, en 60 voluntarios sanos adultos.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

***Eliminación***

Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. El régimen posológico recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min se indica en la sección de posología.

Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40% en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal. La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal debe evaluarse cuidadosamente.

***Poblaciones especiales***

Niños

Los comprimidos de 300 mg no son adecuados para niños con un peso menor a 25 kg porque requieren dosis menores.

En general, la biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58-66%) se reduce en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. En niños, la administración de comprimidos administrados de forma concomitante con otros antirretrovirales en comprimidos provoca mayores AUC_ y $C_{máx}$ de lamivudina en plasma que cuando se administra la solución oral de forma concomitante con otros antirretrovirales en solución oral.

Los niños que reciben comprimidos orales de lamivudina de acuerdo a la pauta posológica recomendada logran una mayor exposición plasmática a lamivudina que los niños que reciben la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg y la formulación en comprimidos tiene una mayor biodisponibilidad. Los estudios farmacocinéticos en pediatría han demostrado, tanto con la solución oral como con los comprimidos, que la dosis administrada una vez al día y la dosis administrada dos veces al día proporcionan un AUC_ equivalente, para una misma dosis total diaria.

***Embarazo***

Tras la administración oral, la farmacocinética de lamivudina en mujeres que están al final del embarazo es parecida a mujeres que no están embarazadas.

**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Se debe administrar a pacientes adultos 1 comprimido recubierto de dolutegravir 50 mg junto con 1 comprimido recubierto de lamivudina 300 mg.

Ambos comprimidos recubiertos pueden tomarse con o sin alimentos.

**Dolutegravir**

***Dosificación recomendada cuando dolutegravir se administra junto con ciertas drogas***

La dosis de dolutegravir (50 mg) es insuficiente cuando se coadministra con drogas enumeradas en Tabla 1, pudiendo disminuir las concentraciones de dolutegravir. Por lo tanto, se recomienda el siguiente régimen de dosificación:

*Tabla 1 - Dosis recomendadas para dolutegravir cuando se coadministra con ciertas drogas*

| Droga coadministrada | Recomendación de dosis |
|---|---|
| Carbamazepina, rifampicina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, Hierba de San Juan | Se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, luego de 12 horas de la administración de los comprimidos recubiertos contenidos en Zevuvir® L Pack (dolutegravir y lamivudina) |

***Dosis olvidadas***

Si el paciente olvida tomar una dosis de dolutegravir, debe tomar dolutegravir 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.

***Pacientes con edad avanzada***

Hay datos insuficientes sobre pacientes de 65 años y mayores, y no hay evidencia de que requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes.

***Población pediátrica***

No se estableció aún la seguridad y eficacia de dolutegravir en menor de 6 años o con menos de 15 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de integrasa.

***Insuficiencia renal***

No se requiere ajuste de dosis con insuficiencia renal leve, moderada o grave (Clearance de creatinina <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en pacientes que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencia farmacocinéticas en esta población.

***Insuficiencia hepática***

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C), por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

**Lamivudina**

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos se deben tragar, preferiblemente, sin partir.

***Población pediátrica***

Debido a que requieren ajuste a dosis menores, no se recomienda el uso de lamivudina 300 mg en niños de peso menor a 25 kg.

***Pacientes con edad avanzada***

No se disponen de datos específicos, pero se recomienda tener cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

***Insuficiencia renal***

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso del aclaramiento. Por ello, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min el médico tomará las medidas indicadas, optando por continuar con Zevuvir L PACK o considerando la administración de un tratamiento diferente.

***Insuficiencia hepática***

La farmacocinética de lamivudina no se ve afectada por la disfunción hepática por lo que no es necesario un ajuste de dosis.

**CONTRAINDICACIONES**

**Dolutegravir**

Hipersensibilidad a dolutegravir o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con dofetilida.

**Lamivudina**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS**

**Dolutegravir**

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, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

***Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés***

La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta.

***Reacciones de hipersensibilidad***

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción, 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 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 dolutegravir y el resto de medicamentos sospechosos. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con dolutegravir u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

***Síndrome de reconstitución inmune***

En pacientes infectados por el VIH 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 jiroveci*.

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (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 con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C.

Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (también/dése a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B.

***Infecciones oportunistas***

Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

***Interacciones medicamentosas***

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reduzcan la exposición a dolutegravir (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina. La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto, es importante monitorizar la función renal cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina estadío 3a [CICr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

***Osteonecrosis***

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

**Lamivudina**

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, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

No se recomienda el uso de lamivudina como monoterapia.

***Alteración renal***

En pacientes con alteración renal moderada a grave, la semivida plasmática terminal de lamivudina aumenta, debido a una disminución del aclaramiento, por consiguiente, la dosis deberá ajustarse.

***Terapia triple con nucleósidos***

Ha habido informes de una elevada tasa de falla virológica y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando lamivudina se combinaba con tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, así como con tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en un régimen de una vez al día.

***Infecciones oportunistas***

Los pacientes que reciben lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y, por tanto, deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

***Pancreatitis***

Raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con lamivudina deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

***Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero***

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en grado variable, siendo más marcado con la stavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia).

Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

***Peso y parámetros metabólicos***

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y de glucosa 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, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

***Síndrome de reconstitución inmune***

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta 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 reac

*Tabla 2 - Interacciones medicamentosas*

| Medicamentos por áreas terapéuticas | Interacción Cambio en la media geométrica (%) | Recomendaciones relativas a la administración concomitante |
|---|---|---|
| **Agentes antivirales VIH-1** | | |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa | | |
| Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 71%<br>$C_{max}$ ↓ 52%<br>Ct ↓ 88%<br>Etravirina ↔<br>(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI. |
| Lopinavir/ritonavir + etravirina | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 11%<br>$C_{max}$ ↑ 7%<br>Ct↑ 28%<br>LPV ↔<br>RTV ↔ | No es necesario ajuste de dosis. |
| Darunavir/ritonavir + etravirina | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 25%<br>$C_{max}$ ↓ 12%<br>Ct ↓ 36%<br>DRV ↔<br>RTV ↔ | No es necesario ajuste de dosis. |
| Efavirenz | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 57%<br>$C_{max}$ ↓ 39%<br>Ct ↓ 75%<br>Efavirenz ↔<br>(controles históricos)<br>(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz. |
| Nevirapina | Dolutegravir ↓<br>(No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina. |
| Rilpivirina | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 12%<br>$C_{max}$ ↑ 13%<br>Ct ↑ 22%<br>Rilpivirina ↔ | No es necesario ajuste de dosis. |
| **Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa** | | |
| Tenofovir | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 1%<br>$C_{max}$ ↓ 3%<br>Ct ↓ 6%<br>Tenofovir ↔ | No es necesario ajuste de dosis. |
| **Inhibidores de la proteasa** | | |
| Atazanavir | Dolutegravir ↑<br>AUC ↑ 91%<br>Cmin ↑ 50%<br>Ct ↑ 180%<br>Atazanavir ↔<br>(controles históricos)<br>(inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir debido a la falta de datos. |
| Atazanavir/ritonavir | Dolutegravir ↑<br>AUC ↑ 62%<br>$C_{max}$ ↑ 34%<br>Ct ↑ 121%<br>Atazanavir ↔<br>Ritonavir ↔<br>(inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir debido a la falta de datos. |
| Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV) | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 59%<br>$C_{max}$ ↓ 47%<br>Ct ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación. |
| Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV) | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 35%<br>$C_{max}$ ↓ 24%<br>Ct ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A). | No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa.<br>En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir. |
| Nelfinavir | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado) | No es necesario ajuste de dosis. |
| Darunavir/ritonavir | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 22%<br>$C_{max}$ ↓ 11%<br>C24 ↓ 38%<br>(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario ajuste de dosis. |
| Lopinavir/ritonavir | Dolutegravir ↔<br>AUC ↓ 4%<br>$C_{max}$ ↔ 0%<br>C24 ↓ 6% | No es necesario ajuste de dosis. |
| **Otros agentes antivirales** | | |
| Boceprevir | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 7%<br>$C_{max}$ ↑ 5%<br>Cτ ↑ 8%<br>Boceprevir ↔<br>(controles históricos) | No es necesario ajuste de dosis. |
| Daclatasvir | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 33%<br>$C_{max}$ ↑ 29%<br>Cτ ↑ 45%<br>Daclatasvir ↔ | Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis. |
| **Antiarrítmicos** | | |
| Dofetilida | Dofetilida ↑<br>(No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2) | La administración concomitante de dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la potencial toxicidad, amenazante para la vida, causada por la alta concentración de dofetilida. |
| **Anticonvulsivantes** | | |
| Carbamazepina | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 49%<br>$C_{max}$ ↓ 33%<br>Ct ↓ 73% | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina. |
| Oxcarbazepina<br>Fenitoína<br>Fenobarbital | Dolutegravir ↓<br>(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 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 estos inductores metabólicos. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos. |
| **Agentes antimicóticos azoles** | | |
| Ketoconazol<br>Fluconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado) | No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado. |
| **Medicamentos a base de plantas** | | |
| Hierba de San Juan | Dolutegravir ↓<br>(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 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. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan. |
| **Antiácidos y suplementos** | | |
| Antiácidos que contengan aluminio /magnesio | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 74%<br>$C_{max}$ ↓ 72%<br>(Complejo de unión a iones polivalentes) | Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir). |
| Suplementos de calcio | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 39%<br>$C_{max}$ ↓ 37%<br>C24 ↓ 39%<br>(Complejo de unión a iones polivalentes) | Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir). |
| Suplementos de hierro | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 54%<br>$C_{max}$ ↓ 57%<br>C24 ↓ 56%<br>(Complejo de unión a iones polivalentes) | |
| Multivitamínicos | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 33%<br>$C_{max}$ ↓ 35%<br>C24 ↓ 32%<br>(Complejo de unión a iones polivalentes) | |
| **Corticosteroides** | | |
| Prednisona | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 11%<br>$C_{max}$ ↑ 6%<br>Cτ ↑ 17% | No es necesario ajuste de dosis. |
| **Antidiabéticos** | | |
| Metformina | Metformina ↑<br>Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día:<br>Metformina<br>AUC ↑ 79%<br>$C_{max}$ ↑ 66%<br>Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día:<br>Metformina<br>AUC ↑ 145 %<br>$C_{max}$ ↑ 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 dolutegravir con metformina.<br><br>En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina. |
| **Antimicobacterianos** | | |
| Rifampicina | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 54%,<br>$C_{max}$ ↓ 43%<br>Cτ ↓72%<br>(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación. |
| Rifabutina | Dolutegravir ↔<br>AUC ↓ 5%<br>$C_{max}$ ↑ 16%<br>Cτ ↓ 30%<br>(inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A) | No es necesario ningún ajuste de dosis. |
| **Anticonceptivos orales** | | |
| Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN) | Dolutegravir ↔<br>EE ↔<br>AUC ↑ 3%<br>$C_{max}$ ↑ 1%<br>NGMN ↔<br>AUC ↓ 2%<br>$C_{max}$ ↓ 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 administran de forma concomitante con dolutegravir. |
| **Analgésicos** | | |
| Metadona | Dolutegravir ↔<br>Metadona ↔<br>AUC ↓ 2%<br>$C_{max}$ ↔ 0%<br>Cτ ↓ 1% | No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos. |

**Población pediátrica**
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.
***Lamivudina***
Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.
La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es baja, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal.
La administración de 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y toxoplasmosis.
Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, en especial cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina.
Se observó un modesto incremento de la $C_{máx}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; no obstante, la exposición general (AUC) no se modificó significativamente. Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.
Debido a similitudes, lamivudina no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina.
Lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico.
Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina. Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina.
En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con otros medicamentos metabolizados por este sistema (por ej. Ips).
La administración conjunta de una solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) con una sola dosis de 300 mg de lamivudina solución oral dio lugar a reducciones dosis dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC∞) y del 28%, 52% y 55% en la $C_{máx}$ de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de lamivudina con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Se debe considerar un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**
***Dolutegravir***
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*. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas.
Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).
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 teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).
La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). 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 (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).
En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir dio lugar a dos muertes de crías a 75 mg/kg/día. Durante el período predestete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras durante el período de posdestete. La exposición sistémica a dolutegravir en esta dosis (basada en el AUC) fue aproximadamente 17-20 veces más alto que en los seres humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. En el estudio de desarrollo pre/posalumbramiento en ratas, se observó una disminución del peso de la descendencia en desarrollo durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre (aproximadamente 27 veces la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada).
Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por 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 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en las AUC, 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$^2$ son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 15 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m$^2$ para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.
***Lamivudina***
La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto con reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos apreciados clínicamente relevantes, fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia.
Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón.
Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituirá un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.
En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina administrada sola con zidovudina combinada con lamivudina, con exposiciones equivalentes a las humanas. El estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.
Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre.
Un estudio de fertilidad realizado en ratas, ha mostrado que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

**Dolutegravir**
***Mujeres en edad fértil***
Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir. Las MEEF que estén tomando dolutegravir deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.
***Embarazo***
Los datos preliminares de un estudio de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin dolutegravir (0,1%). 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%). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa.
Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre. Dolutegravir solo se debe utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.
En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales.

**Lamivudina**
***Embarazo***
Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia para reducir el riesgo de la transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas. Se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de lamivudina en los seres humanos.
Más de 1.000 casos de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre y más de 1.000 casos durante el segundo y tercer trimestre, indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal.
Lamivudina se puede utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario. En base a esos datos, el riesgo malformativo es poco probable en los seres humanos.
En pacientes coinfectadas con hepatitis, que están siendo tratadas con lamivudina y que posteriormente se quedan embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una reaparición de la hepatitis al discontinuar el tratamiento con lamivudina.
***Disfunción mitocondrial***
Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos.

**Lactancia**
***Dolutegravir***
Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.
***Lamivudina***
Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero. 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 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 no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

**Fertilidad**
***Dolutegravir***
No existen datos sobre los efectos de dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina.
***Lamivudina***
Estudios en animales mostraron que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad .

**Empleo en ancianos**
***Dolutegravir***
Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes.
***Lamivudina***
No se disponen de datos específicos, pero se recomienda tener cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

**Empleo en pediatría**
***Dolutegravir***
No se establecido aún la seguridad y eficacia de dolutegravir en niños menores de 6 años o con menos de 15 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de la integrasa.
***Lamivudina***
Debido a que requieren ajuste a dosis menores, no se recomienda el uso de lamivudina 300 mg en niños de peso menor a 25 kg.

**Insuficiencia renal**
***Dolutegravir***
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población.
***Lamivudina***
Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso del aclaramiento. Por ello, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min el médico tomará las medidas indicadas, optando por continuar con Zevuvir® L PACK o considerando la administración de un tratamiento diferente.

**Insuficiencia hepática**
***Dolutegravir***
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
***Lamivudina***
La farmacocinética de lamivudina no se ve afectada por la disfunción hepática por lo que no es necesario un ajuste de dosis.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**
***Dolutegravir***
Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo 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 dolutegravir.
***Lamivudina***
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**
La reacción adversa más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas (13%), diarrea (18%) y cefalea (13%).

**Tabla de reacciones adversas**
Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir y lamivudina se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta en las Tablas 3 y 4. 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).
**Dolutegravir**

*Tabla 3 - Reacciones adversas de dolutegravir*

| | | |
|---|---|---|
| **Trastornos del sistema inmunológico** | Poco frecuentes | Hipersensibilidad<br>Síndrome de reconstitución inmune ** |
| **Trastornos psiquiátricos** | Frecuentes | Insomnio<br>Sueños anormales<br>Depresión<br>Ansiedad |
| | Poco frecuentes | Pensamientos suicidas*, intentos de suicidio*<br>*especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica. |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Mareo |
| **Trastornos gastrointestinales** | Muy frecuentes | Náuseas<br>Diarrea |
| | Frecuentes | Vómitos<br>Flatulencia<br>Dolor abdominal alto<br>Dolor abdominal<br>Molestia abdominal |
| **Trastornos hepatobiliares** | Poco frecuentes | Hepatitis |
| | Raras | Falla hepática aguda |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Frecuentes | Erupción<br>Prurito |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Poco frecuentes | Artralgia<br>Mialgia |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Frecuentes | Fatiga |
| **Exploraciones complementarias** | Frecuentes | Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)<br>Aumento de creatinfosfoquinasa (CPK) |

** *vea más adelante bajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".*

**Descripción de reacciones adversas de dolutegravir seleccionadas**
***Anomalías de laboratorio***
Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el momento inicial de 9,96 µmol/L después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables por varios tratamientos de base. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.
***Coinfección con Hepatitis B o C***
En estudios Fase III se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con 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 aumentos en las analíticas hepáticas consistentes con síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado.
***Síndrome de reconstitución inmune***
En pacientes infectados por el VIH 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 autoinmunitarios (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***
En base a los limitados datos disponibles en niños y adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg), no hubo tipos de reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.
**Lamivudina**

*Tabla 4 - Reacciones adversas de lamivudina*

| | | |
|---|---|---|
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | Poco frecuentes | Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia. |
| | Muy raras | Aplasia eritrocitaria pura. |
| **Trastornos del metabolismo y la nutrición** | Muy raras | Acidosis láctica |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Frecuentes | Dolor de cabeza, insomnio. |
| | Muy raras | Neuropatía periférica (o parestesia). |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | Frecuentes | Tos, síntomas nasales. |
| **Trastornos gastrointestinales** | Frecuentes | Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea. |
| | Raras | Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero. |
| **Trastornos hepatobiliares** | Poco frecuentes | Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT). |
| | Raras | Hepatitis |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Frecuentes | Erupción cutánea, alopecia. |
| | Raras | Angioedema |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Poco frecuentes | Artralgia, alteraciones musculares |
| | Raras | Rabdomiolisis |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Frecuentes | Fatiga, malestar general, fiebre |

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral
Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.
Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

**SOBREDOSIFICACIÓN**
**Dolutegravir**
Actualmente la experiencia sobre sobredosis con dolutegravir es limitada.
La limitada experiencia con dosis únicas altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los incluidos como reacciones adversas.
No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.

**Lamivudina**
La administración de dosis muy elevadas de lamivudina, en estudios de toxicidad aguda con animales, no causó toxicidad en ningún órgano. Se dispone de escasos datos sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y los pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos después de dichas sobredosis.
En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que se requiera. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

**CONSERVACIÓN**
Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30 °C en su envase original.

**PRESENTACIÓN**
Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg.
Los comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg son biconvexos, lisos, recubiertos, de color amarillo claro, con la inscripción "DO" en una de sus caras.
Los comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg son anaranjados, oblongos, biconvexos, lisos, con grabado "LM" en una de sus caras.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**
**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58.930 y Certificado Nº 47.107

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.
Elaborado en: Laboratorios Richmond S. A. C. I. F.

*"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."*

Fecha de última revisión: 06/04/20

Laboratorios RICHMOND

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

042331-02