

## ZEVUVIR<sup>®</sup> DOLUTEGRAVIR 50 mg Comprimidos recubiertos

### Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

#### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

**Cada comprimido recubierto contiene:**
Dolutegravir (como Dolutegravir sódico).....50,00 mg
Manitol ..... 145,40 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102) .....60,00 mg
Povidona PVP K30 ..... 15,00 mg
Almidón glicolato de sodio .....21,00 mg
Esterail fumarato de sodio.....6,00 mg
Hipromelosa 2910/5 .....2,925 mg
Polietilenglicol 8000.....0,810 mg
Talco .....3.600 mg
Dióxido de titanio ..... 0,180 mg
Lactosa monohidrato micronizada .....1,449 mg
Óxido de hierro amarillo (Cl N° 77492) .....0,036 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral.

Código ATC: J05AX12

#### INDICACIONES

Dolutegravir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovira­les para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años y que pesen al menos 20 kg, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

##### Acción Farmacológica

##### Mecanismo de acción

Dolutegravir es un agente antiviral contra el VIH.

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de ésta 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.

#### FARMACODINAMIA

##### Efectos farmacodinámicos

##### Actividad antiviral en cultivo celular

El *Cl*<sub>50</sub> para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2nM. Se observaron *Cl*<sub>50</sub> 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 *Cl*<sub>50</sub> medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La *Cl*<sub>50</sub> 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 anti-retrovirales probados: estavudina, 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 *Cl*<sub>50</sub> ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml.

#### Resistencia

##### Resistencia in vitro

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIB durante el pasaje a lo lar­go de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, resultando en un cambio en sen­sibilidad (FC=Fold Change) máximo de 4 veces (rango 2-4).

Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con do­lutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se selecciona­ron mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secun­daria para dolutegravir).

En otros experimentos de selección utilizando aislados clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislados (después de 20 se­manas y en adelante). En aislados del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos ais­lados. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pa­cientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensi­bilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (FC 10), pero no fue detectada en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa Fase III.

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mu­ta­ciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/ elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece inalterada (FC <2 vs virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde se observa un FC de 5-10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también fue verificado en los experimentos de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores >10.

No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (FC vs virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta.

Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron setecientos cinco aislados con mutaciones de resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con ral­tegravir. Dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos.

#### Resistencia in vivo

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibido­res de la integrasa, ni a la clase INTI (n=1.118, seguimiento de 48-96 sema­nas). En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + lamivudina en estudios clínicos hasta la semana 96 (n=716), no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI. En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa en un ensayo clínico, se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un tratamiento de base (TB) seleccionado por el investigador.

De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I con un FC máximo de 0,92 y uno de los sujetos te­nía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido trata­do previamente con inhibidores de la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada *in vitro* (ver arriba).

En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa en un ensayo clínico, se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1).

La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo nor­malmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o his­tórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observa­das fueron L74I (n=1), N155H (n=2).

Un ensayo clínico estudió dolutegravir (más el tratamiento de base optimiza­do) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INIs en el cribado en 30 sujetos.

Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en el ensayo.

En pacientes pediátricos con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa se observó la sustitución del inhibidor de la inte­grasa G118R en 5/159 pacientes tratados con dolutegravir, dado en combi­nación con un tratamiento de base seleccionado por el investigador.

De estos cinco, 4 participantes tenían sustituciones adicionales asociadas a la integrasa de la siguiente manera: L74M, E138E/K, E92E/Q y T66I. Cuatro de los 5 participantes con G118R emergente tenían datos fenotípicos dispo­nibles. Dolutegravir FC (cambio de veces en comparación con el virus de ti­po salvaje) para estos cuatro participantes varió de 6 a 25 veces.

#### Efectos en el electrocardiograma

No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis aproxi­madamente tres veces superiores a la dosis clínica.

#### FARMACOCINÉTICA

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 (CV<sub>v</sub>%) para el AUC y la *C*<sub>max</sub> osciló entre 20 y 40% y para la *C*<sub>v</sub> 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 (CV<sub>v</sub>%) es menor que la va­riabilidad entre sujetos.

#### Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de *T*<sub>max</sub> de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido.

#### Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Dolutegravir puede tomarse con o sin los alimentos. Los alimentos aumenta­ron el grado de absorción y disminuyeron la velocidad de absorción de do­lutegravir. Los alimentos con contenido graso bajo, moderado o alto aumenta­ron el AUC (0-∞) de dolutegravir un 33%, 41% y 66%, aumentaron la *C*<sub>max</sub> 46%, 52% y 67% y prolongaron la *T*<sub>max</sub> hasta 3, 4 y 5 horas con respecto a la 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente. 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

Según los datos *in vitro*, dolutegravir se une ampliamente (≥ 99%) a las pro­teínas plasmáticas humanas. El volumen aparente de distribución en pa­cientes infectados por el VIH es de 17l a 20l, en base a un análisis farmacocoi­nético poblacional. La unión es independiente de las concentraciones plas­máticas 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 *Cl*<sub>50</sub>).

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.

#### Metabolismo y eliminación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través del UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (1% de la dosis). Luego de una dosis oral única dolutegravir, el 53% de la dosis oral total se excreta intacta 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 original en el lumen del intes­ti­no. El 32% de la dosis oral total se excreta en la orina representado por un éter de glucorónido de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencilíco (3,0% de la dosis total) y su producto hidrolítico de N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencilíco (3,0% de la dosis total).

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~ 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.

#### Interacciones medicamentosas

*In vitro*, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (*Cl*<sub>50</sub> > 50 µM) de las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosil-transferasa (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 u OCT1.

#### Linealidad/No linealidad

La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la do­sis. Tras la administración oral de dolutegravir comprimidos recubiertos se observó, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, se evidenció un aumento en la exposición dosis proporcional a dolutegravir de 25 mg a 50 mg. Con un comprimido recubierto de 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente se duplicó en com­paración con un comprimido recubierto con película de 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 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 después de la última dosis en el grupo de un comprimido recubierto 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, administrada como un comprimido recubierto, 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 eficaia de la dosis de 100 mg dos veces al día administrada como comprimidos recubiertos. 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

##### Pacientes pediátricos (6 a 18 años)

Se evaluó la farmacocinética de dolutegravir administrado una vez al día co­mo comprimidos recubiertos en niños y adolescentes con edades de 6 años hasta 18 años, con un peso de al menos 20 kg, infectados por el VIH-1. La exposición plasmática simulada en estado estacionario a dosis diarias en función del rango de peso se resume en la Tabla 1.

Rango de pesos (kg)	Dosis una vez al día (mg)	Parámetro PK	Media geométrica ( 90% IC)	
		<i>C</i> <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg <sup>2</sup> /h/ml)	<i>C</i> <sub>24h</sub> (ng/ml)
20 a <25	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4.690)
25 a <30	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4.250)
30 a <35	50	6,20 (3,54; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4.020)
≥35	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3.310)
<b>Objetivo: Media geométrica</b>			<b>46 (37-134)</b>	<b>995 (697-2.260)</b>

#### Pacientes ancianos

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que la edad no tiene ningún efecto clínicamen­te relevante sobre la farmacocinética de 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. En un estudio sobre la farmacocinética de una dosis única de 50 mg de dolutegravir comprimidos recubiertos, 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 es metabolizado y eliminado principalmente por el hígado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntaje de Child-Pugh A o B). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa (Puntaje de Child-Pugh C) sobre la farmacocoi­nética de dolutegravir.

Por lo tanto, no se recomienda dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### 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 con un metabolismo reducido frente a dolute­gravir, presentaron un aclaramiento 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.

#### Género

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que el género no tiene ningún efecto clíni­camente relevante sobre la exposición de dolutegravir.

#### Raza

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos indicaron que la raza no tiene ningún efecto clíni­camente relevante sobre la farmacocinética de dolutegravir.

#### Coinefcción con Hepatitis B o C

Los análisis poblacionales usando datos farmacocinéticos agrupados de los estudios en adultos no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de la coinefcción por VHC, sobre la farmacocinética de dolutegravir. Hubo escasos datos sobre la coinefcción por VHB.

#### Resistencia a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa derivada del tratamiento

Se ha reportado que la sustitución de resistencia a INSTI derivada del trata­miento más frecuente fue la T97A. Otras sustituciones de resistencia a INSTI derivadas frecuentemente incluyeron L74 M, I o V, E138K o A, G140S, Q148H/R o K; M154I o N155H. En los aislamientos de 1 a 3 pacien­tes, aparecieron sustituciones E92Q, Y143R o C/H, S147G, V151A y E157E/Q en cada uno.

En los aislamientos con sustituciones de resistencia a INSTI derivadas al mo­mento del fracaso, la mediana del cambio de dolutegravir en veces, desde la referencia fue de 61 veces (rango: 0,75 a 209). También se observó resistencia a uno o más fármacos de base en el régimen de dolutegravir dos veces al día.

##### Resistencia cruzada: Cepas de VIH-1 y VIH-2 mutantes de sitio dirigido, resistentes a inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa

Se evaluó la susceptibilidad de dolutegravir contra virus del VIH-1 mutantes de sitio dirigido resistentes a INSTI (con sustituciones únicas y con 2 o más sustituciones), y virus del VIH-2 mutantes de sitio dirigido, resistentes a INSTI. Las sustituciones únicas de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y con­firieron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (ran­go: 2,3 veces a 3,6 veces de la referencia). Las combinaciones de sustituciones múltiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R o K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 y las sustituciones en E138/G140/Q148, mostraron una disminución de la susceptibilidad a dolutegravir > 2 veces (rango: 2,5 veces a 21 veces de la referencia). En las mutantes del VIH-2, las combinaciones de sustituciones A153G/N155H/S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D, confirieron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 4 veces y las E92Q/N155H y G140S/Q148R mostraron disminuciones de la susceptibilidad a dolutegravir de 8,5 veces a 17 veces, respectivamente.

##### Cepas resistentes a inhibidores de la transcriptasa reversa y a inhibidores de proteasas

Comparado con la cepa de tipo salvaje, dolutegravir demostró una actividad antiviral equivalente contra 2 clones mutantes del VIH-1 resistentes a NNRTI, 3 resistentes a NRTI y 2 resistentes a PI.

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### Forma de administración

Zevuvir<sup>®</sup> se administra por vía oral.

Zevuvir<sup>®</sup> puede tomarse con o sin alimentos. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, Zevuvir<sup>®</sup> debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148). Para reducir el riesgo de atragantamiento, los pacientes no deben tragar más de un comprimido a la vez.

#### POSOLOGÍA

Zevuvir<sup>®</sup> debe ser prescrito por médicos con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

#### Adultos

***Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la integrasa.***

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) por vía oral, una vez al día.

En esta población se debe administrar dolutegravir dos veces al día cuando se administra junto con otros medicamentos (p. ej. efavirenz, nevirapina, ti-

pranavir/ritonavir o rifampicina). Por favor, consulte la sección Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias.

#### *Pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica)*

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) dos veces al día. En presencia de resistencia documentada que incluye Q148 + ≥2 mutacio­nes secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, la modelización sugiere que se puede considerar una dosis mayor para pacientes con opciones de tratamiento limitadas (menos de 2 agentes activos) debido a la resistencia multi clase avanzada.

La decisión de utilizar dolutegravir para tales pacientes debe ser considera­da en base al patrón de resistencia a la integrasa.

#### Pacientes pediátricos de 6 años a 18 años que pesen al menos 20 kg

La dosis recomendada de dolutegravir en pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia a los inhibidores de la integrasa, es de 50 mg una vez al día. Los pacientes deben ser capaces de tragar los comprimidos enteros. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, no hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de Zevuvir<sup>®</sup>, debe tomar Zevuvir<sup>®</sup> 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.

#### Posología en poblaciones especiales

##### Embarazo

Mujeres adolescentes y adultas en edad fértil se deben realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

#### Empleo en ancianos

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.

#### Empleo en insuficiencia renal

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.

#### Empleo en insuficiencia hepática

**Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias**

***Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir***

Se deben evitar todos los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir, en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 2). La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 2).

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 2).

***Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes***

*In vivo*, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, 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 sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp. *In vitro*, dolutegravir inhibe el transportador 2 renal de cationes orgánicos (OCT2) y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE) 1. *In vivo*, se observó en 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 2).

*In vitro*, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación, transportadores de aniones orgánicos (OAT1) 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 dependa de OAT3. Las interacciones establecidas a teoricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 2.

**Tabla de interacciones**

Las interacciones entre dolutegravir y la administración concomitante con medicamentos se incluyen en la tabla 2 (aumento se indica como “↑”, disminución como “↓”, ningún cambio como “↔”, área bajo la curva de concentración versus tiempo como “AUC”, concentración máxima observada como “C<sub>max</sub>”, concentración al final del intervalo de dosificación como “Cr”.

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir y/o del fármaco concomitante	Comentario clínico
<b>Agentes antivirales anti-VIH1</b>		
<i>Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% Cr ↓ 88% Etravirina ↔ (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 (ver en tabla más adelante).
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% Cr ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% Cr ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% Cr ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (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 ↓ (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 administra junto 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 ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% Cr ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.

<i>Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% Cr ↑ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↓ 50% Cr ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (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 ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% Cr ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (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 ↓ AUC ↓ 59% Cr ↑ 47% Cr ↑ 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 dosveces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa <i>se debe evitar esta combinación</i> .
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% Cr ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>tr</sub> ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% Cr ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.
<b>Otros agentes antivirales</b>		
Daclastavir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% Cr ↓ 45% Daclastavir ↔	Daclastavir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclastavir. No es necesario ajuste de dosis.
<b>Otros agentes</b>		
<i>Bloqueantes de canales de potasio</i>		
Fampridina	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 dolutegravir está contraindicada.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% Cr ↓ 73%	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	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)	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. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan	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 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. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.

<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio/magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% (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 ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>tr</sub> ↓ 9% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Administrar Dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contengan calcio, hierro o preparados multivitamínicos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>tr</sub> ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitamínicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>tr</sub> ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	

<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% Cr ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145% C <sub>max</sub> ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e intermumpa la coadministración de dolutegravir 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 dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada, dado el aumento de la concentración de metformina.

<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% Cr ↓ 72% (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 ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. 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.
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% Cr ↓ 30% (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</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 administran de forma concomitante con dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% Cr ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis.

**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 riesgo potencial de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir, incluyendo la utilización 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 dolutegravir.

***Test de embarazo***

Se debe realizar test en pacientes adolescentes y adultas en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

***Anticoncepción***

Las pacientes adolescentes y adultas en edad reproductiva, deben evitar utilizar dolutegravir al momento de la concepción, a lo largo del primer trimestre de embarazo, debido al riesgo potencial de defectos en el tubo neural.

Es importante advertir a las adolescentes y adultas en edad reproductiva que toman dolutegravir que deben usar en forma habitual un método anti-conceptivo efectivo.

***Embarazo***

La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia, 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 contenían 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 casos 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 dolutegravir, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con dolutegravir frente a cambiar a otro régimen antirretroviral, teniendo en cuenta la edad gestacional y el periodo crítico de desarrollo del defecto del tubo neural.

Los datos analizados en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural. En estudios de toxicología reproductiva en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales. Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición a dolutegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo indican que no hay evidencia de un aumento del riesgo de toxicidad fetal/neonatal. Dolutegravir se puede utilizar únicamente cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto, durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

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.

***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. Se recomienda que las madres con infección por VIH1 no amamanten a bebes, para evitar el riesgo de transmisión posnatal de la infección por el VIH-1. Debido a la posibilidad de transmisión del VIH (en niños HIV negativos), el desarrollo de resistencia viral (en niños HIV positivos) y a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes similares a aquellas observadas en adultos, debe instruirse a las madres de no amamantar si están recibiendo dolutegravir.

***Fertilidad***

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir en la fertilidad humana, ya sea masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina.

***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo durante el tratamiento con dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de dolutegravir.

***Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad***

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, dos veces al día basada en elAUC).

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que dolutegravir atraviesa 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 teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana, dos veces al día, basada en elAUC).

La administración oral de dolutegravir a conejas hembras 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 elAUC). En conejas, 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 elAUC).

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir 75 mg/kg/día, dio lugar a dos muertes de crías.

Durante el periodo 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 periodo de postdestete. La exposición sistémica a dolutegravir en esta dosis (basada en elAUC) fue ~ 17 a 20 veces más alta que en los seres humanos, a la exposición pediátrica recomendada.

No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos.

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 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<sup>2</sup> son apropiadas para cubrir con seguridad esta

toxicidad. La intolerancia gastrointestinal 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<sup>2</sup> para una dosis de dos veces al día.

**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 3 reacciones adversas:**

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir, se incluyen de acuerdo el sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/100), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000), raras (≥ 1/1000 a <1/10000), muy raras (< 1/10000).

<b>Trastorno del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad Síndrome de reconstitución inmune**	Poco frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio, sueños anormales Depresión Ansiedad Crisis de angustia Pensamientos suicidas* o intento de suicidio* (*especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica) Suicidio consumado* (*especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea Mareo	Muy frecuentes Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos Flatulencias Dolor abdominal, dolor abdominal alto Molestias abdominales Diarrea	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o creatilo aminotransferasa (AST) Hepatitis Insuficiencia hepática aguda, incremento de bilirrubina***	Frecuentes Poco frecuentes Raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Prurito, erupción	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia Mialgia	Poco frecuentes Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Fatiga	Frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento CPK, aumento de peso	Frecuentes

*\*\*vea más adelante bajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"*
*\*\*\*se observó en combinación con aumento de transaminasas, como parte de trastornos hepatoiliares*

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

***Alteraciones 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***

Se ha observado que 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. En algunos casos, sujetos infectados con hepatitis B y/o C presentaron un aumento en los parámetros hepáticos consistentes con un síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado.

***Síndrome de reconstitución inmne***

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARCo), 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.

***Parámetros metabólicos***

Durante el tratamiento antirretroviral puede aumentar el peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre.

***Población pediátrica***

Los datos disponibles de estudios clínicos en curso en niños y adolescentes de 4 semanas a 18 años, con un peso de al menos 3 kg, que recibieron la dosis recomendada de comprimidos recubiertos una vez al día, indican que no se produjeron reacciones adversas adicionales, más allá de las observadas en la población adulta.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

Se debe realizar un control posterior conforme indique el médico o según lo recomendado por el Centro de Toxicología.

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosificación con Dolutegravir. Si ocurre una sobredosificación, debe controlarse al paciente y proporcionar el tratamiento estándar de sostén que corresponda. Como dolutegravir se usa ampliamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que sea eliminado en forma significativa 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.

**CONSERVACIÓN**

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

**PRESENTACIÓN**

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

Especialidad Médical Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 58930

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 y acondicionado 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."*

**Este producto está bajo un plan de gestión de riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.**

**ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN**

Ante cualquier inconveniente con el producto comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

Fecha de última revisión: 24/10/2023

<p><b>Laboratorios RICHMOND</b></p> <p><b>Sin T.A.C.C.</b></p> <p>Este Medicamento es Libre de Gluten</p>	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--