ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN POM Schedule: S2 NS2 PP Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar de manera segura y efectiva los comprimidos de DOLUTEGRAVIR, EMTRICITABINA Y TENOFOVIR ALAFENAMIDA. Consulte la

nformación completa de prescripción de los comprimidos de DOLUTEGRAVIR, EMTRICITABINA Y TENOFOVIR

Comprimidos de DOLUTEGRAVIR. EMTRICITABINA y TENOFOVIR ALAFENAMIDA. para uso oral ADVERTENCIA: AGRAVAMIENTO AGUDO DE LA HEPATITIS B DESPUÉS DEL TRATAMIENTO Consulte la información completa de prescripción para obtener la advertencia completa en recuad.

Se han informado agravamientos agudos graves de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados con (VHB) que han suspendido productos que contienen emtricitabina (FTC) y/o tenofovir disoproxilo fumarato (TDF), y pueden ocurrir al suspender los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Se debe monitorear de cerca la función hepática en estos pacientes. Si es apropiado, puede cor necesario iniciar y na tercaia antigrica larga (p. 16 panatitis R. (5. 1) ser necesario iniciar una terapia antiviral para la hepatitis B. (5.1)

Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, una combinación de dolutegravir (inhibidor de la transferencia de cadena integrasa [INSTI]), emtricitabina (FTC), y tenofovir alafenamida (TAF), (ambos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos del VIH), están indicadas en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg (1). <u>Limitaciones de uso:</u>

Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no está recomendado como único tratamiento conjiminuos de doitegravi, entricitadina y tentoriori aderiamina no esta recomendado contro unico tradimento en pacientes con sustituciones asociadas a resistencia a inhibidores de la integrasa o en aquellos con sospecha clínica de resistencia a inhibidores de la transferencia de la cadena de la integrasa, ya que la dosis de dolutegravir en los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida contenida en este producto no es suficiente para estas subpoblaciones. Consulte la información para prescribir dolutegravir. (1)

---DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-Prueba de embarazo: Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir en adolescentes y adultos con potencial de gestación. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3) Pruebas: Antes de iniciar o al comenzar el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, se debe realizar la prueba de infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Antes del

inicio y durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, se deben evaluar, con la frecuencia clínica apropiada, los niveles de creatinina sérica, la depuración estimada de creatinina, la glucosa y las proteínas en orina. En pacientes con enfermedad renal crónica, también se recomienda evaluar los niveles de fósforo sérico. (2.1) La dosis recomendada es un comprimido tomado por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, en adultos y pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 kg. (2.2)

Insufficiencia renal: comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no se recomiendan en pacientes con un aclaramiento estimado de creatinina inferior a 30 mL por minuto. (2.3) --FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES--

Comprimidos: 50 mg de dolutegravir, 200 mg de emtricitabina y 25 mg de tenofovir alafenamida (3) ---CONTRAINDICACIONES-

Reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir (4) Coadministración con dofetilida (4)

----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Se han reportado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupciones cutáneas, hallazgos constitucionales y, en ocasiones, disfunción de órganos, incluida lesión hepática. Suspenda inmediatamente los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y otros agentes sospechosos si

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO ADVERTENCIA: AGRAVAMIENTO AGUDO POST TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

INDICACIONES Y USO

2.1 Pruebas antes del inicio y durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y

tenofovir alafenamida

Dosis recomendada en adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg (55 lb)

No recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa

2.4 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave 3 FORMAS FARMACEÚTICAS Y CONCENTRACIONES

CONTRAINDICACIONES

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Agravamiento Agudo Severo de la Hepatitis B en Pacientes Coinfectados con VHB Reacciones de hipersensibilidad

Toxicidad embrio-fetal

Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas.

5.6 Síndrome de reconstitución inmunitaria
5.7 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal
5.8 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos6.2 Experiencia post Comercialización

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efecto de Dolutegravir en la farmacocinética de otros agentes

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir, (FTC) o (TAF) Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas 7.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con los comprimidos de Dolutegravir, FTC

7.5 Medicamentos que afectan la función renal

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN ADVERTENCIA: EXACERBACIÓN AGUDA POSTRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B Se han notificado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (VHB) en pacientes infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) que han interrumpido productos que contienen emtricitabina (FTC) y/o tenofovir disoproxilo fumarato (TDF), y estas pueden ocurrir con la interrupción del tratamiento con Comprimidos

de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida Se debe monitorear estrechamente la función hepática, tanto clínica como mediante análisis d laboratorio, durante al menos varios meses en los pacientes infectados por VHB que suspendan e tratamiento con Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida (ver *Advertencia*: y precauciones (5.1)].

Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 kg.

Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no está recomendado como único tratamiento en pacientes con sustituciones asociadas a resistencia a inhibidores de la integrasa o en aquellos con sospecha clínica de resistencia a inhibidores de la transferencia de la cadena de la integrasa, ya que la dosis de dolutegravir en los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida contenida en este producto no es suficiente para estas subpoblaciones. Consulte la información para

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN 2.1 Pruebas antes del inicio y durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y

Realice pruebas de embarazo antes del inicio de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos en edad fértil. [Ver Advertencias y Precauciones (5.4), Uso En Poblaciones Antes de iniciar el tratamiento, comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida los pacientes deben ser evaluados para detectar la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) [Ver Advertencias y Precauciones

Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, se debe evaluar, de acuerdo con un esquema clínicamente apropiado, la creatinina sérica, la depuración estimada de creatinina, la glucosa urinaria y las proteínas en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también se debe evaluar el fósforo sérico 2.2 Dosis recomendada en adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg (55 lb)

Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida es un medicamento en combinación de dosis fija que contiene 50 mg de dolutegravir, 200 mg de Emtricitabina (FTC) y 25 mg de tenofovir alafenamida (TAF). La dosis recomendada de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida es un comprimido tomado oralmente una vez al día con o sin alimentos en adultos y pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 kg (55 lbs) y una eliminación de creatinina mayor o igual a 30 mL por minuto.

La seguridad y eficacia de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida coadministrados con un inhibidor de proteasa del VIH-1 que se administra con ritonavir o cobicistat no se ha establecido en sujetos pediátricos que pesan menos de 35 kg.

2.3 No recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa No se recomienda la comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con una eliminación de creatinina estimada por debajo de 30 mL por minuto. [Advertencias y Precauciones (5.7), Uso En

Poblaciones Específicas (8.6)1. 2.4 No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no se recomiendan en pacientes con

insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh C) [Uso En Poblaciones Específicas (8.7)]. 3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, 50 mg / 200 mg / 25 mg son comprimidos recubiertos con una película en forma de cápsula de color blanco a blanco hueso, con la inscripción "147" en un lado y 'H' en el otro lado. Cada comprimido contiene 50 mg de Dolutegravir (equivalente a 52,6 mg de dolutegravir sódico), 200 mg de Emtricitabina y 25 mg de Tenofovir alafenamida (equivalente a 28,043 mg de tenofovir alafenamida hemifumarato)

4. CONTRAINDICACIONES Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida están contraindicados en pacientes: con reacción de hipersensibilidad previa a la ingesta de dolutegravir o a cualquier otro componente de este producto [Ver Advertencias y Precauciones (5.2)].

recibiendo dofetilida debido al aumento potencial de las concentraciones plasmáticas de dofetilida y el riesgo de eventos graves y/o potencialmente mortales con el uso concomitante de dolutegravir [Interacciones

Medicamentosas (7)1. 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Agravamiento Agudo Severo de la Hepatitis B en Pacientes Coinfectados con VHB

Todos los pacientes deben ser evaluados para determinar la presencia de infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) antes o al iniciar el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovi alafenamida [Ver Dosis y Administración (2.1)].

Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (p. ej., descompensación hepática y fallo hepático) en pacientes coinfectados con VHB que han suspendido productos que contienen FTC y/o tenofovir disoproxilo fumarato (TDF), y pueden ocurrir con la interrupción de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Los pacientes coinfectados con VHB que suspendan este tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida deben ser monitoreados de cerca con seguimientos clínicos y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es apropiado, puede ser necesario iniciar la terapia antihepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede llevar a la descompensación hepática y el fallo hepático. A los pacientes no infectados por el VHB se les debe ofrecer la vacunación. 5.2 Reacciones de hipersensibilidad Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con el uso de dolutegravir, un componente de los comprimidos

de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, caracterizadas por erupción cutánea, síntomas constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluida la lesión hepática. Los eventos se informaron en menos del 1% de los sujetos que recibieron dolutegravir en los ensayos clínicos de fase 3. Suspender de immediato los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y otros agentes sospechosos si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluida, entre otras, erupción cutánea grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas o descamación de la piel, ampollas orales o lesiones, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad para respirar). Se debe monitorear el estado clínico, incluidas las aminotransferasas hepáticas, y se debe iniciar la terapia adecuada. El retraso en la suspensión del tratamiento con comprimidos de dolutegravir uede iniciar la terapia decuada. El retraso en la suspension de tratalimento con cominimios de obiologíavir, entricitation y tenofovir alafenamida u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede resultar en una reacción potencialmente mortal. comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida está contraindicado en pacientes que havan presentado previamente una reacción de hipersensibilidad al dolutegravir o a cualquiera de los componentes de este producto.

Se han reportado eventos adversos hepáticos en pacientes que reciben un esquema terapéutico que contiene dolutegravir. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden presentar un mayor riesgo de empeoramiento o de desarrollo de elevaciones de transaminasas durante el uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida (ver Reacciones adversas (6.1)). En algunos casos, las elevaciones de transaminasas fueron compatibles con el síndrome de reconstitución inmunitaria o con reactivación de la hepatitis B, particularmente con patientes en los que se había suspendido el tratamiento antiviral contra la hepatitis. Se han reportado casos de toxicidad hepática, incluyendo elevaciones en los parámetros bioquímicos hepáticos, hepatitis y falla hepática aguda en pacientes que recibían un esquema terapéutico con dolutegravir sin antecedentes de enfermedad hepática ni otros factores de riesgo identificables. Se ha informado daño hepático inducido por medicamentos que llevó a trasplante hepático en pacientes tratados con la combinación de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Se recomienda realizar una monitorización de la henatotoxicidad durante el tratamiento

5.4 Toxicidad embrio-fetal Un estudio observacional en curso ha mostrado una asociación entre dolutegravir, uno de los componentes de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, y un aumento del riesgo de defectos del embarazo. Dado que la relación entre los tipos de defectos del tubo neural reportados y el uso de dolutegravir aún no se comprende completamente, se debe informar a los adolescentes y adultos con potencial reproductivo, incluyendo aquellos que estén intentando concebir activamente, sobre el posible aumento del riesgo de defectos del tubo neural asociado al uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Se deben cer utor retar a sociato a los de comprimidos de dolutegravir, emiricatanta y enofovir atalenamida. Se deben evaluar los riesgos y beneficios de comprimidos de dolutegravir, emtricitationa y tenofovir atalenamida y discutir con el paciente si se debe considerar un tratamiento alternativo en el momento de la concepción, durante el primer trimestre del embarazo o si el embarazo se confirma durante dicho trimestre [Uso En Poblaciones Específicas

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con comprimidos de dolutegravir emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos con potencial reproductivo [Ver Dosis y Administración (2.1)1. Se debe orientar a los adolescentes y adultos con potencial reproductivo sobre el uso constante de métodos anticonceptivos eficaces [Uso En Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)].

comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida puede considerarse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para la mujer embarazada y 5.5 Riesgo de Reacciones Adversas o Pérdida de Respuesta Virológica Debido a Interacciones

El uso concomitante de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y otros medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a [Contraindicaciones (4), Drug Interactions (7.3)]:

Pérdida del efecto terapéutico de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y

posible desarrollo de resistencia. Posibles reacciones adversas clínicamente significativas debido a mayores exposiciones a los medicamentes debido a mayores exposiciones de concomitantes. Para los medicamentos concomitantes para los cuales la interacción puede mitigarse, consulte la Tabla 4

para conocer las medidas para prevenir o manejar estas posibles y conocidas interacciones medicamentosas significativas, incluidas las recomendaciones de dosificación. Considere el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante la terapia con comprimidos de dolutegravir, entricitabina y tenofovir alafenamida; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida; y monitoree las reacciones adversas asociadas con los medicamentos 5.6 Síndrome de Reconstitución Inmunitaria

Se ha informado acerca del síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo dolutegravir y FTC, dos componentes de los comprinidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas immunológicos responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía

por Pneumocystis iirovecii [PCP] o tuberculosis), lo que puede requerir una evaluación y tratamiento adicionales. Los trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) también se han informado en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento 5.7 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal Se han reportado casos de deterioro de la función renal en la etapa postcomercialización, incluyendo insuficiencia

renal aguda, tubulopatía renal proximal (TRP) y síndrome de Fanconi con productos que contienen TAF. Si bien la mayoría de estos casos presentaban posibles factores de confusión que podrían haber contribuido a los eventos renales reportados, también es posible que dichos factores havan predispuesto a los pacientes a efectos adversos relacionados con tenofovir [ver Reacciones adversas (6.1, 6.2)]. Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no se recomienda en pacientes con

depuración estimada de creatinina inferior a 30 mL por minuto debido a que los datos disponibles en esta Los pacientes que toman prodrogas de tenofovir con función renal deteriorada y aquellos que toman agentes nefrotóxicos, incluyendo los antiinflamatorios no esteroides, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones

Antes de iniciar o al momento de iniciar el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, y durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida según un cronograma clínicamente apropiado, se debe evaluar la creatinina sérica, la depuración estimada de creatinina, la glucosa en orina y las proteínas en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal creatinina, la glucosa en orma para proteina en orma en todos los pacientes. En pacientes con ententecarrenta crónica, también se debe evaluar el fósforo sérico. Se debe suspender el uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en aquellos pacientes que desarrollen disminuciones clínicamente

significativas de la función renal o evidencia de síndrome de Fanconi. 5.8 Acidosis Láctica y Hepatomegalia Grave con Esteatosi

Se ha informado acerca de la acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluida FTC, un componente de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, y tenofovir DF, otro profármaco de tenofovir. sola o en combinación con otros antirretrovirales. Se debe suspender el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clinicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia

aparecen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad, ya que un retraso en la suspensión del tratamiento puede resultar en una reacción potencialmente mortal. (5.2)
Se ha reportado hepatotoxicidad en pacientes que reciben esquemas terapéuticos que contienen dolutegravir. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o de desarrollar niveles elevados de transaminasas. Se recomienda realizar monitoreo de la función repática. (5.3)

Puede ocurrir toxicidad embriofetal cuando se utiliza en el momento de la concepción y durante el embarazo temprano. Se deben evaluar los riesgos y beneficios del uso de las comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, y discutir con el paciente si se debe considerar un tratamiento alternativo desde el momento de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo, o si se confirma el embarazo durante el primer trimestre, debido al riesgo de defectos del tubo neural. Se debe asesorar a os adolescentes y adultos con potencial de gestación sobre el uso constante de métodos anticonceptivos eficaces. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3) titución inmunitaria se ha informado en pacientes tratados con terapia antirretrovira

combinada. (5.6) Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal: Evaluar el aclaramiento de creatinina, la glucosa en la orina y la proteína en la orina en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y monitorear durante el tratamiento. Controlar el fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica. (5.7) Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis: Suspender el tratamiento en pacientes que desa síntomas o hallazgos de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. (5.8)

-----REACCIONES ADVERSAS--Dolutegravir: Las reacciones adversas más comunes, de intensidad moderada a grave y con una incidencia de al menos el 2% (en aquellos que recibieron dolutegravir en cualquier ensayo en adultos), son insomnio, atiga, dolor de cabeza y diarrea. (6.1) común (incidencia igual o mayor al 10%, de todas las categorías) es la náusea. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHOSAS, comuníquese con Hetero Labs Limited al 1-866-495-1995 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch. -INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS La coadministración de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con otros

medicamentos puede alterar la concentración de otros fármacos, y otros medicamentos pueden alterar las concentraciones de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Las posibles interacciones medicamentosas deben considerarse antes y durante el tratamiento. (4, 7, 12.3) ----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -Embarazo: Evaluar los riesgos y beneficios de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir

alafenamida y dialogar con la paciente para determinar si debe considerarse un tratamiento alternativo en el momento de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo, o si se confirma el embarazo durante el primer trimestre, debido al riesgo de defectos del tubo neural. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)

Mujeres y hombres en edad fértil: Se recomiendan pruebas de embarazo y anticoncepción en adolescentes y adultos en edad fértil Se debe aconsejar a los pacientes sobre el uso constante de métodos anticonceptivos Insuficiencia hepática: No se recomienda el uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofov alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh C). (8.7)

Consulte la sección 17 para INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la etiqueta aprobada poi

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo Lactancia Mujeres y hombres en edad fértil 8.4 Uso Pediátrico

8.5 Uso Geriátrico 8.6 Insuficiencia rena 8.7 Insuficiencia hepática 10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA 12.1 Mecanismo de Acción 12.2 Farmacodinámica 12.3 Farmacocinética

12.4 Microbiología 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS 14.1 Sujetos adultos14.2 Sujetos pediátricos

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no están listadas

de elevaciones marcadas de transaminasas)

Trastornos Musculoesqueléticos: Miositis

6. REACCIONES ADVERSAS Las siguientes reacciones adversas graves a medicamentos se mencionan en otras secciones del etiquetado: guientes reactiones adversas graves a frecucamentos se interiorial en disco-texacerbación Aguda Severa de la Hepatitis [Advertencias y Precauciones (5.1)]. Reacciones de Hipersensibilidad [Ver Advertencias y Precauciones (5.2)].

Hepatotoxicidad [Ver Advertencias y Precauciones (5.3)]. Sindrome de Reconstitución Inmune [Ver Advertencias y Precauciones (5.6)].

Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal [Ver Advertencias y Precauciones (5.7)]. Acidosis láctica y Hepatomegalia Severa con Esteatosis [Ver Advertencias y Precauciones (5.8)].

6.1 Experiencia en Ensavos Clínicos Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en ensayos clínicos en sujetos adultos Sujetos sin Tratamiento Previo: La evaluación de la seguridad de dolutegravir en sujetos infectados con VIH-1 y sin tratamiento previo se basa en el análisis de datos de dos ensayos internacionales, multicéntricos, doble ciego, SPRING-2 (ING113086) y SINGLE (ING114467).

En SPRING-2, 822 los sujetos fueron asignados al azar y recibieron al menos una dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día o raftegravir 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con tratamiento fijo de inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTI) dual (ya sea abacavir sulfato y lamivudina o emtricitabina/tenofovir). Hubo 808 sujetos incluidos en los análisis de eficacia y seguridad. A lo largo de 96 semanas, la tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción fue del 2% en ambos grupos de tratamiento. En el estudio SINGLE, 833 sujetos adultos fueron asignados aleatoriamente para recibir al menos una dosis de

adversos que llevaron a la interrunción del tratamiento fue del 4 % en los sujetos que recibieron dolutegravir 50 amg una vez al día más abacavir y lamivudina en dosis fija, y del 14 % en los sujetos que recibieron efavirenz/ emtricitabina/tenofovir DF en dosis fija una vez al día. Las reacciones adversas emergentes durante el tratamiento (AR) de intensidad moderada a grave observadas en al menos el 2% de los sujetos del grupo de tratamiento con dolutegravir en los ensayos SPRING-2 y SINGLE insomnio (3 %), cefalea (2 %) y fatiga (2 %).

dolutegravir 50 mg junto con una dosis fija de abacavir y lamivudina una vez al día, o una dosis fija de efavirenz/ emtricitabina/tenofovir DF una vez al día (el tratamiento del estudio se mantuvo enmascarado hasta la semana 96 y en formato abierto desde la semana 96 hasta la semana 144). Hasta la semana 144, la tasa de acontecimientos

Además, se informó insomnio de Grado 1 en el 1% y menos del 1% de los sujetos que recibieron dolutegravi y raltegravir, respectivamente, en SPRING-2; mientras que, en SINGLE, las tasas fueron del 7% y 4% para dolutegravir y efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF, respectivamente. Estos eventos no limitaron el tratamiento. Sujetos Experimentados en el Tratamiento, Inhibidores de la Transferencia del Filamento de Integrasa-Sin Tratamiento Previo: En un ensayo doble ciego internacional y multicéntrico (ING111762, SAILING), 719 adultos infectados con VIH-1 y experimentados en el tratamiento antirretroviral fueron aleatorizados y recibieron dolutegravir de 50 mg una vez al día o raltegravir de 400 mg dos veces al día con el régimen de fondo seleccionado por el investigador que consistía en hasta 2 agentes, incluido al menos un agente totalmente activo. A las 48 semanas, las tasas de eventos adversos que llevaron a la interrupción fueron del 3% en los sujetos que recibieron dolutegravir de 50 mg una vez al día + régimen de fondo y del 4% en los sujetos que recibieron raltegravir de 400 mg dos veces al día + régimen de fondo.

El único AR emergente del tratamiento de intensidad moderada a grave con al menos una frecuencia del 2% en cualquiera de los grupos de tratamiento fue la diarrea, del 2% (6 de 354) en los sujetos que recibieron dolutegravi de 50 mg una vez al día + régimen de fondo y del 1% (5 de 361) en los sujetos que recibieron raltegravir de 400 mg dos veces al día + régimen de fondo. Reacciones Adversas Menos Comunes Observadas en Ensayos con Sujetos Sin Tratamiento Previo y

Experimentados en el Tratamiento: Los siguientes AR ocurrieron en menos del 2% de los sujetos no experimentados o experimentados en el tratamiento que recibieron dolutegravir en un régimen de combinación en cualquier ensayo. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad y evaluación de la relación causal potencial. Trastornos Gastrointestinales: Dolor abdominal, malestar abdominal, flatulencia, dolor abdominal superior, Trastornos Hepatobiliares: Hepatitis

Trastornos Psiquiátricos: Ideación suicida, intento, comportamiento o consumación. Estos eventos se observaron principalmente en sujetos con antecedentes preexistentes de depresión u otras enfermedades psiquiátricas. Trastornos Renales y Urinarios: Insuficiencia renal Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: Prurito Anomalías de Laboratorio: Suietos Sin Tratamiento Previo: Se presentan en la Tabla 1 las anormalidades seleccionadas en laboratorio (Grados

2 a 4) con un empeoramiento del grado desde el inicio y representando la toxicidad del pero grado en al menos el 2% de los sujetos en SINGLE. La variación media desde el inicio observada para los valores seleccionados de lípidos se presenta en la Tabla 2. La tabulación en paralelo se presenta con el fin de simplificar la presentación; no deben realizarse comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias en el diseño de los estudios Anomalías de Laboratorio Seleccionadas (Grados 2 a 4) en Sujetos Sin Tratamiento Previo en los Ensayos SPRING2 (Análisis de la Semana 96 ª) y SINGLE (Análisis de la Semana 144 ª).

ərni	Nu-Z	SINGLE		
Dolutegravir 50 mg Una Vez al Día + 2 NRTIs (n = 403)	Raltegravir 400 mg Dos Veces al Día + 2 NRTIs (n = 405)	Dolutegravir + Abacavir y Lamivudina Una Vez al Día (n = 414)	Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir DF Una Vez al Día (n = 419)	
4% 2%	4% 2%	3% 1%	5% <1%	
5%	3%	3%	4%	
3%	2%	1%	3%	
3% <1%	2% <1%	<1% <1%	<1% <1%	
2% 7%	5% 4%	5% 7%	3% 8%	
6% <1%	6% 2%	9% 2%	6% <1%	
7% 2%	7% 5%	11% 5%	11% 4%	
4% 2%	3% 2%	4% 3%	5% 3%	
	Dolutegravir 50 mg Una Vez al Día + 2 NRTIs (n = 403) 4% 2% 5% 3% <1% 2% 7% 6% <1% 7% 2% 4%	Dolutegravir 50 mg Una Vez al Día + 2 NRTIs (n = 403)	Dolutegravir 50 mg Una Vez al Día + 2 NRTIs (n = 403)	

ALT = Alanina aminotransferasa: AST = Aspartato aminotransferasa, LSN = Límite superior de lo normal Tabla 2. Cambio Promedio desde el Nivel Inicial en Valores de Lípidos en Ayunas en Sujetos sin Tratamiento

Previo en SPRING-2 (Análisis de la Semana 96ª) y SINGLE (Análisis de la Semana 144ª)								
	SPRI	NG-2	SINGLE					
Anomalía de Laboratorio Término Preferido Lípido	Dolutegravir 50 mg una vez al día + 2 NRTIs (n = 403)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + 2 NRTIs (n = 405)	Dolutegravir 50 mg + sulfato de abacavir y lamivudina una vez al día (n = 414)	Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir DF una vez al día (n = 419)				
Colesterol (mg/dL)	8,1	10,1	24,0	26,7				
Colesterol HDL (mg/dL)	2,0	2,3	5,4	7,2				
Colesterol LDL (mg/dL)	5,1	6,1	16,0	14,6				
Triglicéridos (mg/dL)	6,7	6,6	13,6	31,9				
IDI - lia a contata da alta da co	Ideal IDI - Passant	efere de bele desertale	a .					

HDL = lipoproteína de alta densidad: LDL = lipoproteína de baja densidad. ^a Los sujetos que estaban tomando agentes reductores de lipidos al inicio fueron excluidos de estos análisis (19 sujetos en cada brazo en SPRING-2, y en SINGLE: Dolutegravir + FDC de abacavir sulfato y lamivudina n = 30 v FDC de efavirenz/emtricitabina/tenofovir df n = 27). Noventa v cuatro sujetos iniciaron un agente reductor de ipidos después del inicio; se utilizaron sus últimos valores en ayunas durante el tratamiento (antes de comenzar el agente) sin importar si suspendieron el agente (SPRING-2: Dolutegravir n = 9, raltegravir n = 13; SINGLE: Dolutegravir + FDC de abacavir sulfato y lamiyudina n = 36 y FDC de efavirenz/emtricitabina/tenofovir df: n = 36). Suietos Experimentados en Tratamiento, Inhibidores de la Transferencia de Cadena de Integrasa-sin tratamiento previo: Las anomalías de laboratorio observadas en SAILING fueron generalmente similares en comparación con las observaciones en los ensavos de sujetos sin tratamiento previo (SPRING-2 y SINGLE).

coinfección del virus de la hepatitis B y/o Ć, siempre que las pruebas iniciales de la química hepática no excedieran 5 veces el límite superior de la normalidad. En general, el perfil de seguridad en sujetos con coinfección del virus de la hepatitis B y/o C fue similar al observado en sujetos sin coinfección de hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de ALT y AST fueron más altas en el subgrupo con coinfección del virus de la hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. Las anomalías de ALT de Grados 2 a 4 en sujetos coinfectados con hepatitis B y/o C en comparación con sujetos monoinfectados por VIH que recibieron dolutegravir se observaron en un 18% vs. 3% con la dosis diaria de 50 mg y 13% vs. 8% con la dosis diaria de 50 mg y 13% vs. 8% con la dosis diaria de 50 mg y 100 mg elevaciones de la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmunológica en algunos sujetos con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir, especialmente cuando se retiró la terapia antihepatitis [Ver Advertencias y Precauciones (5.3)]. Cambios en la Creatinina Sérica: Se ha demostrado que el dolutegravir aumenta la creatinina sérica debido

Coinfección con el Virus de la Hepatitis B v/o C; En los ensavos de Fase 3, se permitió la inscripción de sujetos con

da la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal [Ver Farmacología clínica (12.2)]. Aumentos en la creatinina sérica ocurrieron dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y permanecieron estables hasta las 96 semanas. En sujetos sin tratamiento previo, se observó un cambio promedio desde el inicio de 0,15 mg por dL (rango: -0,32 mg por dL a 0,65 mg por dL) después de 96 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables por los NRTI de fondo y fueron similares en sujetos con experiencia en el tratamiento. FTC v TAF: Reacciones Adversas en Ensayos Clínicos de FTC+TAF con EVG+COBI en Adultos con Infección por VIH-1 sin

Tratamiento Previo En ensavos combinados de 48 semanas en suietos adultos infectados nor VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovirales, la reacción adversa más común en sujetos tratados con emtricitabina (FTC) + TAF con EVG+COBI (N=866) (incidencia mayor o igual al 10%, todos los grados) fue la náusea (10%). En este grupo de tratamiento, el 0,9% de los sujetos suspendieron FTC+TAF con EVG+COBI debido a eventos adversos durante el período de tratamiento de 48 semanas [consultar Estudios Clínicos (14)]. El perfil de seguridad fue similar en adultos con infección por VIH-1 suprimidos virológicamente que cambiaron a FTC+TAF con EVG+COBI (N=799). Los sujetos adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales tratados con FTC+TAF con EVG+COBI experimi aumentos medios de 30 mg/dL en el colesterol total, 15 mg/dL en el colesterol LDL, 7 mg/dL en el colesterol HDL v 29 mg/dL en los triglicéridos después de 48 semanas de uso. Pruebas de Laboratorio Renal En dos ensayos de 48 semanas en adultos infectados con VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovirale

tratados con FTC+TAF con EVG+COBI (N=866) con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) inicial mediana de 115 mL por minuto, la creatinina sérica media aumentó en 0,1 mg por dL desde el inicio hasta la semana 48. La proporción media de proteína a creatinina en orina (UPCR) fue de 44 mg por gramo en el inicio y en la semana 48. En un ensayo de 48 semanas en adultos suprimidos virológicamente tratados con TDF que cambiaron a FTC+TAF con EVG+COBI (N=959) con una eGFR inicial media de 112 mL por minuto, la creatinina sérica media fue similar al inicio y la mediana de UPCR fue de 61 mg por gramo en el inicio y 46 mg por gramo en la semana 48. En estos ensayos clínicos, se observaron acontecimientos adversos renales graves rupciones del tratamiento debido a reacciones adversas renales en menos del 1 % de los participantes tratados con FTC + TAF junto con EVG + COBI. En un ensayo de 24 semanas en adultos con insuficiencia renal (eGFR inicial de 30 a 69 mL por minuto) que

recibieron FTC+TAF con EVG+COBI (N=248), la creatinina sérica media fue de 1,5 mg por dL tanto en el inicio como en la semana 24. La mediana de UPCR fue de 161 mg por gramo en el inicio y 33 mg por gramo en la semana 24. El tratamiento con FTC + TAF junto con EVG + COBI se interrumpió de forma permanente por deterioro de la función renal en 2 de 80 sujetos (3 %). Ffectos en la Densidad Mineral Ósea En el análisis combinado de dos ensayos de 48 semanas en adultos infectados con VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovirales, la densidad mineral ósea (RMD) desde el inicio hasta la semana 48 fue evaluada mediante

absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). La BMD media disminuyó desde el inicio hasta la semana 48 en un -1,30% con FTC+TAF con EVG+COBI en la columna lumbar y -0,66% en la cadera total. El 10% de los sujetos con FTC+TAF con EVG+COBI experimentaron disminuciones de BMD del 5% o más en la columna lumbar. El 7% de los sujetos con FTC+TAF con EVG+COBI experimentaron disminuciones de BMD del 7% o más en el cuello femoral. La significancia clínica a largo plazo de estos cambios en la BMD no se conoce. En 799 suietos adultos suprimidos virológicamente tratados con TDF que cambiaron a FTC+TAF con EVG+COBI

en la semana 48 la BMD media aumentó (1,86% columna lumbar, 1,95% cadera total). El 1% de los sujetos con FTC+TAF con EVG+COBI experimentaron disminuciones de BMD del 5% o más en la columna lumbar. El 1% de los sujetos con FTC+TAF con EVG+COBI experimentaron disminuciones de BMD del 7% o más en el cuello femoral. Experiencia en ensayos clínicos en población pediátrica:

La seguridad y farmacocinética de dolutegravir en pacientes pediátricos con infección por VIH-1 fue evaluada en

el ensayo IMPAACT P1093 y en subestudios farmacocinéticos basados en rangos de peso del ensayo ODYSSEY. IMPAACT P1093 es un ensayo multicéntrico, abierto, no comparativo, en curso, que incluye a pacientes pediátricos infectados por VIH-1 con edades comprendidas entre 4 semanas y menos de 18 años [ver Estudios clínicos (14.2)]. ODYSSEY es un ensayo abierto, aleatorizado, de no inferioridad, también en curso, diseñado para evaluar la seguridad, eficacia y parámetros farmacocinéticos de dolutegravir más dos ITIN (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido) en comparación con el tratamiento estándar en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 menores de 18 años. En conjunto, los datos de seguridad en estos estudios pediátricos fueron similares a los observados en adultos, sin diferencias clínicamente significativas en la exposición a dolutegravir [ver Farmacología clínica (12.3)]. FTC v TAF:

El perfil de seguridad de FTC + TAF en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg se basa en un ensayo clínico abierto en sujetos pediátricos con infección por VIH-1, sin tratamiento antirretroviral previo, de entre 12 y menos de 18 años y con un peso mínimo de 35 kg, durante 48 semanas (N = 50; Cohorte 1), y en sujetos con supresión virológica de entre 6 y menos de 12 años con un peso mínimo de 25 kg (N = 52; Cohorte 2). Los sujetos recibieron FTC + TAF junto con EVG + COBI durante 48 semanas. Con excepción de una disminución en el recuento medio de células CD4+ observada en la cohorte 2, la seguridad de esta combinación fue similar a la

Efectos en la Densidad Mineral Ósea En los sujetos de la cohorte 1 (adolescentes de 12 a menos de 18 años sin tratamiento previo; al menos 35 kg), la DMO media aumentó desde el inicio hasta la semana 48, un +4,2 % en la columna lumbar y un +1,3 % en el cuerpo total menos cabeza (TBLH). Los cambios medios en las puntuaciones Z de la DMO con respecto al inicio fueron de -0,07 para la columna lumbar y de -0,20 para el TBLH en la semana 48. Un sujeto presentó una pérdida significativa (al menos un 4 %) de la DMO en la columna lumbar en la semana 48.

Entre los sujetos de la cohorte 2 (niños virológicamente suprimidos (de 6 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 25 kg), la DMO media aumentó desde el inicio hasta la semana 48, +3.9 % en la columna umbar y +4,2 % para TBLH. Los cambios medios desde los puntajes Z de la DMO iniciales fueron -0,24 para la columna lumbar y -0,19 para TBLH en la semana 48. Seis sujetos tuvieron una pérdida significativa (al menos 4 %) de la DMO en la columna lumbar en la semana 48 y 2 sujetos también tuvieron una pérdida de DMO en TBLH de al menos un 4 % en la semana 48.

Cohorte 2: Niños virológicamente suprimidos (6 hasta 12 años; pesando al menos 25 kg) La Cohorte 2 evaluó a sujetos pediátricos (N=52) que estaban virológicamente suprimidos y que cambiaron de su

régimen antirretroviral a FTC+TAF con EVG+COBI. Aunque todos los sujetos tenían una carga viral de ARN VIH-1 <50 copias/mL, hubo una disminución desde el inicio en el recuento de células CD4+ en la semana 24. El recuento de células CD4+ medio inicial y el cambio medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ y en el porcentaje de CD4 desde la semana 2 hasta la semana 48 se presentan en la Tabla 3. Todos los sujetos mantuvieron sus recuentos de células CD4+ por encima de 400 células/mm3 Tabla 3. Cambio medio en la cuenta y porcentaje de CD4+ desde el inicio hasta la semana 48 en pacientes pediátricos virológicamente suprimidos de 6 a <12 años que cambiaron a FTC+TAF con EVG+COBI.

Cambio Medio desde el Inicio Semana Semana Semana Semana 2 4 12 24 24 Semana 24 Inicio 961 -117 -114 -112 -118 Recuento de células -62 -66 CD4+ (células/mm³) $(275.5)^{a}$ CD4% 38 (6,4) a +0,3% -0,1% -0,8% -0,8% -1,0% -0,6% a. Media (DE)

Cambios desde el Inicio en los Recuentos de Células CD4-

6.2 Experiencia Post comercialización Además de las reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso postcomercialización. Dado que estas reacciones se informan voluntariamente en una

población desconocida, no siempre se puede estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Trastornos Hepatobiliares Insuficiencia hepática aguda, hepatotoxicidad

Aumento de peso

Psiquiátrico Psiquiátrico

Ansiedad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Angioedema, urticaria y exantema

Insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal y síndrome de Fanconi

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS 7.1 Efecto de Dolutegravir en la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales de cationes orgánicos, OCT2 ($\mathrm{Cl}_{50}=1,93~\mu\mathrm{M}$) y el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 50 (MATE) 1 ($\mathrm{Cl}_{50}=6,34~\mu\mathrm{M}$). In vivo, dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina al inhibir OCT2 y posiblemente MATE1. Dolutegravir puede aumentar

las concentraciones plasmáticas de fármacos eliminados a través de OCT2 o MATE1 (dofetilida, dalfampridina y metformina, Tabla 4) [Ver Contraindicaciones (4) y Interacciones Medicamentosas (7.3)]. In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales, transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 ($\text{Cl}_{50} = 2,12 \, \mu\text{M}$) y OAT3 ($\text{Cl}_{50} = 1,97 \, \mu\text{M}$). Sin embargo, *in vivo*, dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de tenofovir o para-aminohipurato, sustratos de OAT1 y OAT3.

CYP2C8, 50 CYP2C9, CYP2C19, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato (UDP)-glucuronosil tránsferasa 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, glicoproteína P (P-gp), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de polipéptidos de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP)2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Según estos datos y los resultados de los ensayos de interacción medicamentosa, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores. 7.2 Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir. FTC o TAF

Dolutegravir: Dolutegravir, un componente de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, se metaboliza por UGT1A1, con cierta contribución de CYP3A. Los fármacos que inducen estas enzimas y transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto

La coadministración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir Etravirina redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero el efecto de etravirina se mitigó mediante la coadministración de lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir, y se espera que se mitigue mediante atazanavir/ritonavir (Tabla 4) [Interacciones Medicamentosas (7.3) y Farmacología Clínica (12.3)]. In vitro, dolutegravir no fue un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

FTC y TAF: TAF, uno de los componentes de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, es un sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Los medicamentos que afectan significativamente la actividad de P-gp y BCRP pueden provocar alteraciones en la absorción de TAF (ver Tabla 4). Se espera que los medicamentos que inducen la actividad de P-gp disminuyan la absorción de TAF, lo que da lugar a una reducción de la concentración plasmática de TAF, lo que podría provocar la pérdida del efecto terapéutico de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y el desarrollo de resistencia. La coadministración de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben P-gp y BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de TAF. TAF no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C9n i UGT1A1. TAF es un inhibidor débil de CYP3A *in vitro*. TAF no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A *in vivo*.

7.3 Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas No se realizaron estudios de interacción medicamentosa con dolutegravir y la combinación a dosis fija de citabina y tenofovir alafenamida, ni con la combinación a dosis fija de los tres componentes A continuación, se proporciona información sobre posibles interacciones medicamentosas con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida (ver Tabla 4).

Estas recomendaciones se basan en estudios de interacción farmacológica o en interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial riesgo de efectos adversos graves o pérdida de eficacia [Ver Contraindicaciones (4) y ver Farmacología clínica (12.3)].

Tabla 4. Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas para Dolutegravir: Puede Recomendarse Modificaciones en la Dosis o Régimen Basándose en Ensayos de Interacción Medicamentosa o en Interacciones Predichas. Comentario Clínico Efecto sobre la Medicamento Concentración de Dolutegravir, TAF Clase: Nombre del y/o Medicamento Medicamento Agentes Antivirales para el VIH-1 Inhibidor de la No se recomienda el uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con etravirina sin la coadministración de atazanavi transcriptasa inversa no **eósido:** Etravirina ^a ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir.

Si es necesaria la coadministración con efavirenz

Una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir debe administrarse, separada por 12 horas de la toma de

↓ Dolutegravir

Inhibidor de la

ranscriptasa inversa no iucleósido: Efavirenz ^a

comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovi alafenamida [ver Dosificación y administración (2.3)]. Evite la coadministración con comprimidos de Inhibidor de la ↓Dolutegravir transcriptasa inversa no nucleósido: Nevirapina dolutegravir, emtricitabina v tenofovir alafenamida debido a la falta de datos para hacer recomendaciones de dosificación Si es necesaria la coadministración con fosamprenavir/ ritonavir, Una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir Inhibidor de la proteasa: ↓Dolutegravir debe administrarse, separada por 12 horas de la toma de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y enofovir alafenamida. Tipranavir/ritonavir La coadministración de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con dolutegravir adicional no se recomienda debido al componente TAF Otros agentes Antiarritmicos: La coadministración está contraindicada con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. [Ver Contraindicaciones (4)]. ↑ Dofetilida ↓ TAF **Antimicobacterianos** La coadministración de comprimidos de dolutegravir. Rifabutina emtricitabina y tenofovir alafenamida con rifabutina o rifapentina no se recomienda. Rifapentina Rifampina^a Asimismo, no se recomienda la coadministración de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofov alafenamida con rifampicina, debido a la reducción significativa en la exposición del componente TAF. Considere un anticonvulsivo alternativo. En caso de que Carbamazepina 1 la coadministración sea necesaria, debe administrarse una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir. separada por 12 horas de la toma de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Oxcarbazepina Evite la coadministración con comprimidos de Fenobarbital debido a la falta de datos para hacer recomendaciones **Productos herbolarios** Evite la coadministración con comprimidos de Hierba de San Juan dolutegravir, emtricitabina v tenofovir alafenamida debido a la falta de datos para hacer recomendaciones de dosificación. Medicamentos que ↓Dolutegravir Administre los comprimidos de dolutegravir. emtricitabina y tenofovir alafenamida 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contengan contienen catio polivalentes (por ejemplo Mg o Al): cationes polivalentes. Antiàcidosa o Laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos tampo Cuando se administra con alimentos, comprimidos Suplementos orales de calcio o hierro. de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida pueden tomarse al mismo tiempo que suplemento o multivitamínicos que contengan calcio o hierro. que contengan calcio o En condiciones de ayuno, los comprimidos deben tomarse 2 horas antes o 6 horas después de ingeri suplementos que contengan calcio o hierro. Bloqueador de canales de **↑**Dalfampridina Los niveles elevados de dalfampridina aumentan el riesgo de convulsiones. Los posibles beneficios de tomar dalfampridina de forma concomitante con potasio: dalfampridina

para evaluar el beneficio y el riesgo del uso a Consulte la Tabla 10 o la Tabla 11 de Farmacología clínica (12.3) para conocer la magnitud de la interacción.

↑Metformina

comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovi alafenamida deben evaluarse frente al riesgo de

Consulte la información para prescribir de metformina

convulsiones en estos pacientes.

7.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con los comprimidos de dolutegravir. FTC Basándonos en los resultados de ensayos de interacción con medicamentos, las siguientes drogas pueden administrarse junto con dolutegravir sin necesidad de ajustar la dosis: atazanavir/ritonavir, darunav daciatasvir, elbasvir/grazoprevir, metadona, midazolam, omeprazol, anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol, prednisona, rifabutina, rilpivirina, sofosbuvir/velpatasvir y tenofovir [Ver Farmacología Clínica (12.3)].

Según estudios de interacción farmacológica realizados con emtricitabina y tenofovir alafenamida, no se han observado ni se prevén interacciones farmacológicas clínicamente significativas al combinar emtricitabina y tenofovir alafenamida con los siguientes fármacos antirretrovirales: atazanavir con ritonavir o cobicistat, darunavi con ritonavir o cobicistat, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir, rilpivirina y sofosbuvir. Tampoco se han observado ni se prevén interacciones farmacológicas clínicamente significativas al combinar emtricitabina y tenofovir alafenamida con los siguientes fármacos; buprenorfina, itraconazol. ketoconazol, lorazepam, metadona, midazolam, naloxona, norbuprenorfina, norgestimato/ 7.5 Medicamentos que Afectan la Función Renal

Debido a que el FTC y tenofovir se elimina principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de tenofovir alafenamida con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de

FTC, tenofovir y otros medicamentos eliminados por los riñones, lo que podría aumentar el riesgo de reacciones adversas. Algunos ejemplos de medicamentos eliminados por secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina)

Medicamentos

y AINEs de dosis alta o múltiples [Ver Advertencias y Precauciones (5.7). 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS Resumen de riesgos Datos preliminares de un estudio observacional han identificado un posible aumento del riesgo de defectos del tubo neural cuando se administra dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir. Dado que los defectos relacionados con el cierre del tubo neural ocurren desde la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación, los embriones expuestos a dolutegravir desde el momento de la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación están en riesgo potencial. Se debe aconsejar a los adolescentes y adultos con potencial reproductivo, incluidos aquellos que están intentando quedar embarazados, sobre el posible riesgo de defectos del tubo neural asociado con el uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Es necesario evaluar los riesgos y beneficios de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y discutir con la paciente si debe considerarse

un tratamiento alternativo desde el momento de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo, o si se confirma un embarazo durante dicho trimestre. La evaluación beneficio-riesgo debe considerar factores como la viabilidad de cambiar a otro esquema antirretroviral, tolerabilidad, capacidad de mantener la supresión viral y el riesgo de transmisión del VIH-1 al lactante, frente al riesgo de defectos del tubo neural asociados con la exposició intrauterina a dolutegravir durante períodos críticos del desarrollo fetal [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]. Los datos disponibles del Registro de Embarazo Antirretroviral (APR, por sus siglas en inglés) no muestran diferencias estadísticamente significativas en el riesgo general de defectos congénitos mayores para emtricitabina (FTC) o tenofovir alafenamida (TAF) en comparación con la tasa de referencia de defectos congénitos mayores del 2,7 % en una población de referencia de los Estados Unidos según el Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (ver Datos). La tasa de aborto espontáneo para medicamentos individuales no se informa en

Existen datos humanos insuficientes sobre el uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovi alafenamida durante el embarazo para evaluar de forma concluyente el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos o aborto espontáneo. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores en la población indicada. En la población general de los EE. UU., se estima que la tasa de fondo de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %.

En estudios de reproducción en animales, no se observó evidencia de resultados adversos en el desarrollo con dolutegravir a exposiciones sistémicas (AUC) inferiores (en conejos) y aproximadamente 27 veces superiores en ratas) a la exposición en humanos con la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en nglés) de dolutegravir (ver Datos). No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF) se administraron nor separado durante el período de organogénesis a iones 60 y 108 veces mayores (ratones y conejos, respectivamente) a la exposición de FTC recomendad r a exposiciones equivalentes o hasta 53 veces mayores (ratas y conejos, respectivamente) que la exposición a TAF en la dosis diaria recomendada de ETC y TAF [*ver Datos*]. De igual manera, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando FTC fue administrada a ratones durante la lactancia a exposiciones de aproxim 60 veces mayores que la exposición a la dosis diaria recomendada de FTC. Tampoco se observaron efectos adversos en la descendencia cuando TDF fue administrado durante la lactancia a exposiciones de tenofovir de nadamente 14 veces la exposición diaria recomendada de TAF.

Datos Datos en humanos

<u>Dolutegravir</u>: En un estudio de vigilancia de resultados de nacimientos realizado en Botsuana, se reportaron 7 casos de defectos del tubo neural entre 3,591 nacimientos (0,19 %) en mujeres expuestas a esquemas que contenían dolutegravir en el momento de la concepción. En comparación, las tasas de prevalencia de defectos

del tubo neural fueron de 0,11 % (21/19,361 nacimientos) en el grupo sin dolutegravir y de 0,07 % (87/119,630 mediano $^{\circ}$ nacimientos) en el grupo de mujeres no infectadas por VIH. Los siete casos reportados con dolutegravir incluyeror 3 casos de mielomeningocele, 2 de encefalocele y uno de anencefalia y uno de iniencefalia. En el mismo estudio no se identificó un aumento del riesgo de defectos del tubo neural en mujeres que iniciaron dolutegravir durante el embarazo. Se observaron 2 casos de defectos del tubo neural entre 4,448 nacimientos (0,04 %) de mujeres que comenzaron tratamiento con dolutegravir durante el embarazo, en comparación con 5 casos entre 6,748 nacimientos (0,07 %) de mujeres que iniciaron esquemas sin dolutegravir durante el embarazo. Los riesgos reportados de defectos del tubo neural por grupo de tratamiento se basaron en análisis interinos del estudio de vigilancia en curso en Botsuana. Se desconoce si las características basales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Las tendencias observadas en la asociación podrían cambiar conforme se acumulen más datos. Los datos analizados hasta la fecha de otras fuentes, incluidos el Registro de Embarazo Antirretroviral (APR), ensayos clínicos y datos de farmacovigilancia postcomercialización, son insuficientes para abordar de manera concluyente el riesgo de defectos del tubo neural asociado al uso de dolutegravir.

un mayor riesgo de resultados adversos en el nacimiento. Con base en informes prospectivos al APR de 842 exposiciones a dolutegravir durante el embarazo que dieron como resultado nacidos vivos (incluidas 512 expuestas en el primer trimestre), la prevalencia de defectos en nacidos vivos fue del 3,3 % (IC del 95 %: 1,9 % a 5,3 %) después de la exposición en el primer trimestre a regímenes que contenían dolutegravir y del 4,8 % (IC del 95 %: 2,8 % a 7,8 %) después de la exposición en el segundo o tercer trimestre a regímenes que contenían dolutegravir. En la población de referencia de los Estados Unidos del programa Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), la tasa de defectos congénitos de base fue del 2,7 %.

Los datos del estudio de vigilancia de resultados de nacimientos descrito anteriormente, así como de fuentes

ción con más de 1,000 embarazos expuestos durante el segundo y tercer trimestre, no indican

Se ha demostrado que el dolutegravir atraviesa la placenta. En un ensayo clínico realizado en Uganda y Sudáfrica en mujeres durante el último trimestre del embarazo que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día, la relación mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fetal con respecto al plasma periférico materno fue de 1,21 (rango: 0,51-2,11) (n = 15).

FTC y TAF: Los reportes prospectivos del Registro Antirretroviral del Embarazo (APR, por sus siglas en inglés) sobre defectos congénitos mayores en embarazos expuestos a FTC y TAF se comparan con la tasa de defectos congénitos mayores de referencia en EE. UU. Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso del MACDP Contignitios filayores de feterencia en Ecc. Las initiaciones instruorios de la Cristian de Company (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program) como grupo comparador externo. La población del MACDP no es específica de una enfermedad, evalúa a mujeres y recién nacidos de una zona geográfica limitada y no incluye resultados de nacimientos ocurridos antes de las 20 semanas de gestación.

<u>FTC</u>: Según los reportes prospectivos presentados al APR, en más de 5,400 embarazos expuestos a regímenes que contenían FTC que resultaron en nacimientos vivos (incluyendo más de 3,900 exposiciones durante el primer trimestre y más de 1,500 durante el segundo/tercer trimestre), la prevalencia de defectos congénitos en nacimientos vivos fue del 2,6 % (10 95 %: 2,2 % a 3,2 %) tras la exposición durante el primer trimestre y del 2,7 % (1C 95 %: 1,9 % a 3,7 %) tras la exposición durante el segundo/tercer trimestre a regímenes que contenían FTC. TAF: Con base en informes prospectivos al APR de más de 660 exposiciones a regímenes que contenían TAF durante el embarazo que dieron como resultado nacidos vivos (incluidos más de 520 expuestos en el primer trimestre y más de 130 expuestos en el segundo/tercer trimestre), la prevalencia de defectos de nacimiento en nacidos vivos fue del 4,2% (IC del 95%: 2,6% a 6,3%) y 3,0% (IC del 95%: 0,8% a 7,5%) después de la exposición en el primer y segundo/tercer trimestre, respectivamente, a regímenes que contenían TAF.

<u>Dolutegravir</u>. Se administró dolutegravir por vía oral hasta 1,000 mg/kg al día a ratas y conejos preñados en los días de gestación 6 a 17 y 6 a 18, respectivamente, y a ratas en los días de gestación 6 a 20/lactancia/postparto. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal (ratas y conejos) o pre/postnatal (ratas) a las dosis más altas probadas. Durante la organogénesis, las exposiciones sistémicas (AUC) a dolutegravir en conejos eran inferiores a la exposición en humanos a la DMRH y en ratas eran aproximadamente 27 veces la exposición en humanos a la DMRH. En el estudio de desarrollo pre/postnatal de la rata, se observó una disminución del pesc icia durante la lactancia a una dosis tóxica para la madre (aproximadamente 27 veces la

ETC: La FTC se administró por vía oral a ratones preñados (a dosis de 250 mg/kg/día, 500 mg/kg/día o 1,000 mg/kg/día) y a conejas preñadas (a dosis de 100 mg/kg/día, 300 mg/kg/día o 1,000 mg/kg/día) durante el período de organogénesis (desde los días 6 a 15 de gestación en ratones, y del 7 al 19 en conejos). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con FTC en ratones, cor exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores, ni en conejos, con exposiciones aproximadamente 108 veces superiores a las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada. En un estudio de desarrollo pre/ postnatal con FTC, se administraron a ratones dosis de hasta 1,000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en la descendencia expuesta diariamente desde antes del nacimiento (in útero) hasta la madurez sexual, con exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces

superiores a las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada. IAF. TAF se administró por vía oral a ratas gestantes (25, 100 o 250 mg/kg/día) y conejos (10, 30 o 100 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los días de gestación 6 a 17 y 7 a 20, respectivamente). No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal en ratas y conejos a exposiciones a TAF aproximadamente similare: (ratas) y 53 (conejos) veces más altas que la exposición en humanos a la dosis diaria recomendada de FTC y TAF.
TAF se convierte rápidamente en tenofovir; las exposiciones de tenofovir observadas en ratas y conejos fueron 59
(ratas) y 93 (conejos) veces más altas que las exposiciones humanas a tenofovir a la dosis diaria recomendada. Dado que TAF se convierte rápidamente en tenofovir y se observó una exposición más baja a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de TAF en comparación con la administración de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF, cotro profármaco para tenofovir), se realizó un estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas solo con TDF. Se administración dosis de hasta 600 mg/kg/día durante la lactancia; no se observaron efectos adversos en la descendencia el día de gestación 7 [y día de lactancia 20] a exposiciones de tenofovir de aproximadamente 14 [21] veces más altas que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada de FTC y TAF. 8.2 Lactancia

Resumen de riesgos Dolutegravir está presente en la leche humana No se sabe si el dolutegravir afecta la producción de leche hum ni si tiene efectos en el lactante. Con base en datos limitados, Se ha demostrado que FTC está presente en la leche materna humana; no se sabe si TAF está presente en la leche materna humana. Se ha demostrado que el tenofovir está presente en la leche de ratas lactantes y monos rhesus después de la administración de TDF (ver Datos). No se sabe si TAF está presente en la leche de animales

No se sabe si la FTC y TAF afectan la producción de leche o tienen efectos en el niño lactante. Debido al potencial de: 1) transmisión del VIH (en bebés VIH-negativos); 2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH-positivos); y 3) reacciones adversas en un niño lactante similares a las observadas en adultos, se debe instruir a las madres para que no amamanten si están recibiendo esta comb

TAF: Tenofovir alafenamida, estudios en ratas y monos han demostrado que el tenofovir se secreta en la leche. El tenofovir se excretó en la leche de ratas lactantes después de la administración oral de TDF (hasta 600 mg/kg/día en hasta aproximadamente el 24% de la concentración plasmática mediana en los animales con la dosis más alta en el día 11 de lactancia. El tenofovir se excretó en la leche de monos lactantes después de una dosis subcutánea única (30 mg/kg) de tenofovir a concentraciones de hasta aproximadamente el 4% de la concentración plasmática, dando como resultado una exposición (AUC) de aproximadamente el 20% de la exposición plasmática.

8.3 Mujeres y Hombres en Edad Fértil en adolescentes y adultos con potencial reproductivo que actualmente reciben tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y que están intentando concebir activamente o si se confirma un embarazo durante el primer trimestre, se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de continuar con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y discutir con el paciente si debe considerarse un tratamiento alternativo [ver Advertencias y precauciones (5.4), Uso en poblaciones

Se recomienda realizar una prueba de embarazo en adolescentes y adultos con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida [Ver Dosis y Administración (2.1)]. Anticoncepción: Los adolescentes y adultos en edad fértil deben evitar el uso de dolutegravir en el momento de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo debido al riesgo potencial de defectos del tubo neural.

Prueba de embarazo

8.5 Uso Geriátrico

pacientes que requieren diálisis.

mediante diálisis peritoneal.

emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida fumarato (TAF).

prácticamente insoluble en cloruro de metileno.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

FTC v TAF

8.4 Uso Pediátrico La seguridad y eficacia de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida para el tratamiento La seguridad y elimination de de de la infección por VIII-1 en pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 kg se establecieron mediante estudios con los componentes individuales [ver Reacciones adversas (6.1), Farmacocinética clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2), comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida es un to de combinación a dosis fija que no puede ajustarse para pacientes pediátricos con un peso corpora No se ha establecido la seguridad y eficacia de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida

coadministrado con un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que se administre junto con ritonavir o cobicistat en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 35 kg [ver Dosis y vía de administración (2.2)].

Dolutegravir Los ensayos clínicos de dolutegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución al administrar dolutegravir a pacientes de edad avanzada, dada la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como de enfermedades concomitantes o tratamiento con otros medicamentos[Ver Farmacología Clínica (12.3)].

En los ensayos clínicos, 80 de los 97 sujetos inscritos con edad igual o superior a 65 años recibieron FTC + TAF con EVG + COBI. No se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia entre los sujetos de edad avanzada y los adultos entre 18 y menos de 65 años. 8.6 Insuficiencia renal Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no está recomendado en pacientes con deterioro renal grave (depuración estimada de creatinina inferior a 30 mL por minuto), ya que se trata de una combinación a dosis fija y no es posible ajustar la dosis de los componentes individuales. No se recomienda realizar ajustes de dosis de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración estimada de creatinina mayor o igual a 30 mL por minuto). [Ver Dosis Y Administración (2.3) y Farmacología clínica 12.3)]. No se dispone de información suficiente para recomendar una dosificación adecuada de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en

8.7 Insuficiencia hepática No se requiere ajuste de dosis para pacientes con deterioro hepático leve a moderado (puntuación Child-Pugh A o B). No se ha estudiado el efecto del deterioro hepático grave (puntuación Child-Pugh C) en la farmacocinética de dolutegravir. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dolutegravir en pacientes con deterioro hepático grave [Ver Dosis Y Administración (2.4) y Farmacología clínica 12.3)]. 10. SOBREDOSIS

estándar según sea necesario. Dolutegravir: Dolutegravir está altamente unido a proteínas plasmáticas, por lo que es poco probable que se elimine significativamente mediante diálisis FTC: Existe una experiencia clínica limitada a dosis superiores a la dosis recomendada de FTC. En un estudio de from Landing a clinica, se administraron dosis únicas algentores a la dosis recomendad de Fro. El un estudio de framacología clínica, se administraron dosis únicas de FrO de 1200 mg (6 veces la dosis de FrO), a 11 sujetos. No se informaron reacciones adversas graves. Los efectos de dosis más altas no se conocen. El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de FTC durante un período de diálisis de 3 horas, comenzando dentro de las 1,5 horas de la dosificación de FTC (velocidad de flujo sanguineo de 400 mL por minuto y velocidad de flujo de dializado de 600 mL por minuto). No se sabe si el FTC puede eliminarse

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y

tenofovir alafenamida. En caso de sobredosis, se debe monitorear al paciente y aplicar tratamiento de asistencia

TAF. Existe una experiencia clínica limitada a dosis superiores a la dosis recomendada de TAF. Se administró una dosis única de 125 mg de TAF (5 veces la dosis de TAF de 25 mg) a 48 sujetos sanos; no se informaron reacciones adversas graves. Los efectos de dosis más altas son desconocidos. El tenofovir se elimina eficientemente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. 11. DESCRIPCIÓN Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida contienen dolutegravir sódico (DTG),

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de dolutegravir (equivalente a 52,6 mg de dolutegravir sódico), 200 mg de emtricitabina y 25 mg de tenofovir alafenamida (equivalente a 28,043 mg de tenofovir alafenamida hemifumarato. Además, cada comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, povidona, almidón sódico glicolato y estearato de sodio fumárico. El recubrimiento de la película contiene polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio. Dolutegravir, como dolutegravir sódico, es un inhibidor de la integrasa del VIH. El nombre químico de dolutegravir sódico es Sodio (4R, 12as)-9-((2,4-difluorobencil) carbamoil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2Hpirido[1',2':4,5] pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olato $La fórmula \ empírica \ es \ C_{20} H_{18} F_2 N_3 NaO_5 \ y \ el \ peso \ molecular \ es \ de \ 441,36 \ g \ por \ mol. \ Tiene \ la \ siguiente \ fórmula$

El dolutegravir sódico es un polvo de color blanco, blanco hueso o amarillo claro, muy ligeramente soluble en metanol y prácticamente insoluble en acetonitrilo

La Emtricitabina, cuvo nombre químico es FTC, es (2R-cis)-4-Amino-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan 5-il]-2(1H)-pirimidinona. La FTC es el enantiómero (-) de un análogo tio de citidina, que difiere de otros análogos de citidina en que tiene un átomo de flúor en la posición 5. La FTC tiene una fórmula molecular de C_eH₁₀FN₂O₂S y un peso molecular de 247,25 y presenta la siguiente

La emtricitabina (FTC) es un polvo blanco a blanco hueso, libremente soluble en agua y en metanol, y

El tenofovir alafenamida se presenta como hemifumarato de tenofovir alafenamida, cuyo nombre químico es

isopropil N-{(S)-({[(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-propil]oxi}metil)(fenoxi)fosforil}-L-alaninato (2E)-2-El hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene la fórmula empírica $C_{46}H_{62}N_{12}O_{14}P_2$ y un peso molecular de 1068.39. Su fórmula estructural es la siguiente: NH₂

El hemifumarato de tenofovir alafenamida es un polvo blanco a blanco hueso, soluble en dimetilformamida y ligeramente soluble en metanol

12.1 Mecanismo de Acción Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida es una combinación a dosis fija de los medicamentos antirretrovirales contra el VIH-1: dolutegravir. FTC y TAF [ver Microbiología (12.4)]. 12.2 Farmacodinámica Efectos del dolutegravir en el Electrocardiograma: En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y de cruce, 42 sujetos sanos recibieron administraciones

de Fridericia (QTcF) para dolutegravir fue de 2,4 msec (IC superior unilateral del 95%; 4,9 msec). Dolutegravir no prolongó el intervalo QTc durante las 24 horas posteriores a la dosis. Efectos de la FTC o el TAF sobre el electrocardiograma En un estudio exhaustivo de intervalo QT/QTc realizado en 48 sujetos sanos, el TAF administrado a la dosis recomendada o a una dosis aproximadamente 5 veces superior a la recomendada no tuvo efecto sobre el intervalo QT/QTc ni prolongó el intervalo PR. Se desconoce el efecto del otro componente de la combinación de emtricitabina y tenofovir alafenamida, ETC, o de la combinación de ETC y TAF sobre el intervalo OT.

orales únicas de placebo, suspensión de dolutegravir 250 mg (exposiciones aproximadamente 3 veces la dosis diaria de 50 mg en estado estable) y moxifloxacino 400 mg (control activo) en secuencia aleatoria. Después de la corrección de línea base y placebo, el cambio máximo medio del intervalo QTc basado en el método de corrección

Efectos del dolutegravir sobre la función renal El efecto de dolutegravir sobre la función renal se evaluó en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado de 3 brazos, paralelo, y abierto en sujetos sanos (n = 37) que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (n = 12), dolutegravir 50 mg dos veces al día (n = 13) o placebo una vez al día (n = 12) durante 14 días. Se observó una disminución en el aclaramiento de creatinina, determinado mediante la recolección de orina de 24 horas, con ambas dosis de dolutegravir después de 14 días de tratamiento en sujetos que recibieron 50 mg una vez al día (disminución del 9%) y 50 mg dos veces al día (disminución del 13%). Ninguna de las dosis de dolutegravir tuvo un efecto significativo en la tasa de filtración glomerular real (determinada por el aclaramiento del fármaco de prueba, johexol) o el flujo plasmático renal efectivo (determinado por el aclaramiento del fármaco de prueba para-aminohippurato) en comparación con el placebo. 12.3 Farmacocinética

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida: Las exposiciones sistémicas medias de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida a partir de los comprimidos combinados (50 mg/200 mg/25 mg) fueron comparables con las observadas tras la administración de comprimidos Tivicay de ViiV Healthcare (que contienen 50 mg de dolutegravir) y comprimidos Descovy de Gilead Sciences, Inc. (que contienen 200 mg de emtricitabina y 25 mg de tenofovir alafenamida), respectivamente, cuando se administraron dosis únicas a sujetos sanos en iones de ayuno. No se ha determinado el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de esta combinación a dosis fija de

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción Dolutegravir: Las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir se evaluaron en sujetos adultos sanos y en sujetos adultos infectados con VIH-1. La exposición a dolutegravir fue generalmente similar entre sujetos sanos y sujetos infectados con VIH-1. Las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de dolutegravir en adultos infectados por VIH-1 se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Estimaciones de parámetros farmacocinéticos en estado estable de dolutegravir en adultos infectados con el VIH-1

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida.

Parámetro

	Media geométrica (%CV)					
AUC _(0-24h) (mcg·h/mL)	53,6 (27)					
C _{máx} (mcg/mL)	3,67 (20)					
C _{mín} (mcg/mL)	1,11 (46)					
Jespués de la administración oral de dolutegravir, se observaron concentraciones plasmáticas máximas 1 a 3 poras después de la dosis. Con la administración una vez al día, se alcanza el estado estable farmacocinético e proximadamente 5 días, con ratios de acumulación promedio para AUC, C _{máx} y C _{24h} que varían de 1,2 a 1,5.						
Dolutagravir de un cuetrato da l	olutegravir es un sustrato de P-an <i>in vitra</i> . La hiodisponibilidad absoluta de dolutegravir no se ha establecido					

50 mg una vez al día

Dolutegravir se une fuertemente (igual o mayor al 98,9%) a las proteínas plasmáticas humanas según datos in vivo y la unión es independiente de la concentración plasmática de dolutegravir. El volumen aparente de distribución (Vd/F) después de la administración diaria de 50 mg se estima en 17,4 L según un análisis farmacocinético poblacional

Líquido cefalorraquídeo (LCR): En 12 sujetos no tratados previamente con dolutegravir 50 mg diarios más por mL a 18,3 ng por mL) de 2 a 6 horas después de la dosis después de 16 semanas de tratamiento. La relevancia clínica de este hallazgo no se ha establecido.

Dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una eliminación aparente (CL/F) de 1,0 L por hora según análisis farmacocinético poblacional. Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de UGT1A1 con alguna contribución de CYP3A

En un meta análisis de ensayos con sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n = 7) que confieren un metabolismo deficiente de dolutegravir tuvieron un 32% menos de eliminación de dolutegravir y un 46% más de AUC en comparación con los sujetos con genotipos asociados con un metabolismo normal a través de UGT1A1

Después de una sola dosis oral de [14C] dolutegravir, el 53% de la dosis oral total se excretó sin cambios en las heces. El treinta y uno por ciento de la dosis oral total se excretó en la orina, representado por un glucurónido de éter de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total) y su producto de N-des alquilación hidrolítica (3,6% de la dosis total). La eliminación renal del fármaco sin cambios fue baja (menos del 1% de la dosis).

FTC y TAF: Las propiedades farmacocinéticas (PK) de los componentes de FTC y TAF se proporcionan en la Tabla 6. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de dosis múltiples de FTC y TAF y su metabolito tenofovir se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 6 Propiedades Farmacocineticas de los Componentes de Emtricitabina y Tendrovir Ala						
Tabla 6 Propiedades Farmacocinéticas de los Componentes de Emtricitabina y Tenofovir Al						

	Emtricitabina	Tenofovir alafenamida	
Absorción			
T _{máx} (h)	3	1	
Efecto de una comida rica en grasas (respecto al ayuno) ^a	Índice AUC = 0,91 (0,89, 0,930) Índice C _{máx} = 0,74 (0,69, 0,78)	Índice AUC = 1,75 (1,64, 1,88) Índice C _{máx} = 0,85 (0,75, 0,95)	
Distribución % Unido a proteínas plasmáticas humanas	<4	~ 80%	
Fuente de datos sobre unión a proteínas	In vitro	Ex vivo	
Índice sangre-plasma	0,6	1,0	
Metabolismo			
Metabolismo	No metabolizado significativamente	Cathepsina A ^b (PBMCs) CES1 (hepatocitos) CYP3A (mínimo)	
Eliminación			
Principal vía de eliminación	Filtración glomerular y secreción tubular activa	Metabolismo (>80% de la dosis oral)	
t _{1/2} (h) ^c	10	0,51	
% de la dosis excretada en orina ^d	70	<1,0	
% de la dosis excretada en heces d	13,7	31,7	

PBMCs= células mononucleares de sangre periférica; CES1 = carboxilesterasa 1 Los valores se refieren al índice geométrico medio (comida rica en grasas/ayuno) en parámetros farmacocinéticos y (intervalo de confianza del 90%). Comida alta en calorías/grasa = ~800 kcal, 50% de

In vivo, TAF se hidroliza dentro de las células para formar tenofovir (metabolito principal), que se fosforila para formar el metabolito activo, difosfato de tenofovir. Estudios in vitro han demostrado que TAF se metaboliza a tenofovir por catepsina A en PBMCs y macrófagos; y por CES1 en hepatocitos. La exposición a TAF no se vio afectada al administrarse conjuntamente con el inductor moderado de CYP3A, efavirenz. Los valores de t1/2 se refieren a la semivida plasmática terminal mediana. Nótese que el metabolito farmacológicamente activo, difosfato de tenofovir, tiene una semivida de 150-180 horas dentro de las

Administración en estudios de balance de masa: FTC (administración de una sola dosis de [14C] emtricitabina después de dosis múltiples de emtricitabina durante diez días); TAF (administración de una sola dosis de [¹⁴C] tenofovir alafenamida).

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de emtricitabina, tenofovir alafenamida y su netabolito tenofovir después de la administración oral con alimentos en adultos infectados con el

0.16 (51.1)

0.02 (26.1)

Emtricitahina³

2.1 (20.2)

C_{máx} (mcg por mL)

AL	oc _{tau} (mcg.n por mc)	11,7 (10,0)	0,21 (71,6)	0,29 (27,4)					
C_{tr}	_{rough} (mcg por mL)	0,10 (46,7)	No Aplicable	0,01 (28,5)					
CV=	CV=Coeficiente de variación; NA=No aplicable.								
a.	 De análisis farmacocinético intensivo en un ensayo de fase 2 en adultos infectados con el VIH tratados con FTC+TAF y EVG+COBI. 								
b.	 De análisis farmacocinético poblacional en dos ensayos en adultos infectados con el VIH no tratados previamente, tratados con FTC+TAF con EVG+COBI (N=539). 								
C.									

previamente, tratados con FTC+TAF con EVG+COBI (N=841). poblaciones específicas Pacientes pediátricos: comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida es un producto en combinación a dosis fija que no puede ajustarse para pacientes con un peso inferior a 25 kg (55 libras). Dolutegravir: La farmacocinética de dolutegravir se evaluó en el ensayo IMPAACT P1093 y en dos subestudios

farmacocinéticos basados en bandas de peso del ensavo ODYSSEY. La media del AUCO-24h y de la C24h de dolutegravir en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 fue comparable a la observada en adultos tras la ón de 50 mg una vez al día o 50 mg dos veces al día. ETC y TAF: Las exposiciones de FTC y TAF logradas en 23 sujetos pediátricos de entre 6 y menos de 12 años y con un peso de al menos 25 kg (55 lbs) que recibieron FTC+TAF con EVG+COBI fueron mayores (20 a 80% para AUC) que las exposiciones logradas en adultos tras la administración de este régimen de dosificación; sin embargo, el aumento no se consideró clínicamente significativo (Tabla 8).

Tabla 8.	Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de múltiples dosis de emtricitabina, tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir después de la administración oral de FTC+TAF con EVG+COBI en sujetos pediátricos infectados con VIH de 6 a menos de 12 años a							
Parámetro Emtricitabina Tenofovir Tenofovir Medio (CV%) alafenamida								
C _{máx} (m	ncg por mL)	3,4 (27,0)	0,31 (61,2)	0,03 (20,8)				

Medio (CV%)	Emiricitabina	alafenamida	Tenolovir
C _{máx} (mcg por mL)	3,4 (27,0)	0,31 (61,2)	0,03 (20,8)
AUC _{tau} (mcg.h por mL)	20,6 ^b (18,9)	0,33 (44,8)	0,44 (20,9)
C _{trough} (mcg por mL)	0,11 (24,1)	No Aplicable	0,02 (24,9)
CV=Coeficiente de Variación; NA=No Aplicable a. A partir de análisis intensivos de farmacociné	itica en un ensayo en	n pacientes pediátrico	os no tratados

previamente con infección por el VIH-1 (N=23)

Las exposiciones medias de TAF en 24 sujetos pediátricos de 12 hasta 18 años que recibieron FTC+TAF con EVG+COBI disminuyeron (23% para el AUC), y las exposiciones de FTC fueron similares en comparación con las exposiciones alcanzadas en adultos no tratados previamente tras la administración de este régimen de dosificación. No se cree que las diferencias en la exposición a TAF sean clínicamente significativas según las relaciones exposición-respuesta (Tabla 9).

Tabla 9. Parámetros Farmacocinéticos de Múltiples Dosis de Emtricitabina, Tenofovir Alafenamida y su Metabolito Tenofovir Después de la Administración Oral de FTC+TAF con EVG+COBI en Sujetos Pediátricos Infectados por el VIH de 12 hasta 18 años ^a

Parámetro Medio (CV%)	Emtricitabina	Tenofovir alafenamida	Tenofovir
C _{máx} (mcg por mL)	2,3 (22,5)	0,17 (64,4)	0,02 (23,7)
AUC _{tau} (mcg.h por mL)	14,4 (23,9)	0,20 ^b (50,0)	0,29 ^b (18,8)
C _{trough} (mcg por mL)	0,10 ^b (38,9)	No Aplicable	0,01 (21,4)

A partir del análisis intensivo de PK en un ensayo en pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 suprimida virológicamente (N=24)

Pacientes Geriátricos: <u>Dolutegravir</u>. El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del dolutegravir. FTC y TAF: La farmacocinética de FTC y TAF no ha sido completamente evaluada en adultos mayores (65 años o más). El análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados con VIH en ensayos de Fase 2 y Fase 3 de FTC+TAF y EVG+COBI mostró que la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en las exposiciones a TAF hasta

los 75 años [ver uso en poblaciones específicas (8.5)]. Pacientes con Deterioro Renal: Comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no está recomendado en pacientes con deterioro renal grave (depuración estimada de creatinina inferior a 30 mL por minuto), porque los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son una combinación a dosis fija y no es posible ajustar la dosis de los componentes individuales. [Ver dosis y administración (2,3)] Pacientes con Deterioro Hepático: Dolutegravir: En un ensayo comparando 8 sujetos con deterioro hepático moderado (Puntuación de Child-Pugh B) con 8 controles sanos emparejados, la exposición al dolutegravir a partir de una dosis única de 50 mg fue similar entre los dos grupos. El efecto del deterioro hepático grave (Puntuación de Child-Pugh C) en la farmacocinética del dolutegravir no ha sido estudiado.

FTC: La farmacocinética de FTC no ha sido estudiada en sujetos con deterioro hepático; sin embargo, FTC no se oliza significativamente por enzimas hepáticas, por lo que el impacto del deterioro hepático debería ser TAF: No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética del tenofovir en sujetos con deterioro hepático en sujetos con deterioro leve a moderado (Clase A y B de Child-Pugh).

Cointección VHB/VHC: Dolutegravir: Los análisis poblacionales utilizando datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en adultos indicaron que la coinfección con VHC no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del dolutegravir. Hubo datos limitados sobre la coinfección con VHB. FTC y TAF; La farmacocinética de FTC y TAF no ha sido completamente evaluada en sujetos coinfectados con virus de la hepatitis B y/o C. Género y raza: Dolutegravir: Los análisis poblacionales con datos farmacocinéticos agrupados de ensayos clínicos en adultos indicaron que el género y la raza no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la exposición a

FTC y TAF: Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, no existen diferencias clínicamente significativas

Los ensayos de interacción medicamentosa descritos se llevaron a cabo con dolutegravir, emtricitabina y/o tenofovir alafenamida como entidades individuales, no se han realizado ensayos de interacción medicamentosa utilizando la combinación de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

Dolutegravir: Los efectos del dolutegravir sobre la exposición de los medicamentos coadministrados se resumen en la Tabla 10 y los efectos de los medicamentos coadministrados sobre la exposición del dolutegravir se resumen Las recomendaciones de dosificación como resultado de interacciones medicamentosas establecidas y otras

interacciones potencialmente significativas con dolutegravir se proporcionan en la tabla 4 [ver *Interacciones* Tabla 10. Resumen del efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de medicamentos coadm

Índice de Media Geométrica (IC del 90%)

de Parámetros Farmacocinéticos del

Medicamento(s) y Dosis	Dosis de Dolutegravir	n	Medicamento Coadministrado con/sin Dolutegravir Sin Efecto = 1,00			
			C _{máx}	AUC	C_{τ} or C24	
Elbasvir 50 mg una vez al día	50 mg dosis única	12	0,97 (0,89, 1,05)	0,98 (0,93; 1,04)	0,98 (0,93; 1,03)	
Etinilestradiol 0,035 mg	50 mg dos veces al día	15	0,99 (0,91 a 1,08)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)	
Grazoprevir 200 mg una vez al día	50 mg dosis única	12	0,64 (0,44, 0,93)	0,81 (0,67; 0,97)	0,86 (0,79; 0,93)	
Metformina 500 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	15 ^a	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	-	
Metformina 500 mg dos veces al día	50 mg dos veces al día	15 ^a	2,11 (1,91 a 2,33)	2,45 (2,25 a 2,66)	_	
Metadona 16 a 150 mg	50 mg dos veces al día	11	1,00 (0,94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)	
Midazolam 3 mg	25 mg una vez al día	10	-	0,95 (0,79 a 1,15)	-	
Norelgestromina 0,25 mg	50 mg dos veces al día	15	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)	
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	16	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)	
Sofosbuvir 400 mg una vez al día Metabolito (GS-331007)	50 mg una vez al día	24	0,88 (0,80, 0,98) 1,01 (0,93, 1,10)	0,92 (0,85; 0,99) 0,99 (0,97; 1,01)	NA 0,99 (0,97; 1,01)	
Tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	15	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)	

Velpatasvir 100 mg una vez al día 24 0,94 0,91 0,88 al día 24 (0,86, 1,02) (0,84; 0,98) (0,82; 0,94)

al día			(0,86, 1,02)	(0,84; 0,98)	(0,82; 0,94)	
El número de sujetos representa						
abla 11. Resumen del Efecto de	Medicamentos Coadm	inistrad	os en la Farma	cocinética de D	olutegravir	
Medicamento(s) Coadministrado(s) y Dosis	Dosis de Dolutegravir n		90%) de Pa de Dolutegr	de Media Geométrica (IC del Parámetros Farmacocinéticos egravir con/sin Medicamentos inistrados Sin Efecto = 1,00		
			C _{máx}	AUC	$\mathbf{C}_{ au}$ or \mathbf{C}_{24}	
Atazanavir 400 mg una vez al día	30 mg una vez al día	12	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)	
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día	30 mg una vez al día	12	1,34 (1,25 a 1,42)	1,62 (1,50 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)	
Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	15	0,89 (0,83 a 0,97)	0,78 (0,72 a 0,85)	0,62 (0,56 a 0,69)	
Efavirenz 600 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)	
Elbasvir/grazoprevir 50/200 mg una vez al día	50 mg dosis única	12	1,22 (1,05; 1,40)	1,16 (1,00; 1,34)	1,14 (0,95; 1,36)	
Etravirine 200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	16	0,48 (0,43 a 0,54)	0,29 (0,26 a 0,34)	0,12 (0,09 a 0,16)	
Etravirina + darunavir/ritonavir 200 mg + 600/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	9	0,88 (0,78 a 1,00)	0,75 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)	
Etravirina + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	8	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	12	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	15	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)	
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	16	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)	
Tenofovir 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	15	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)	
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	14	0,54 (0,50 a 0,57)	0,41 (0,38 a 0,44)	0,24 (0,21 a 0,27)	
Antiácido (MAALOX) administración simultánea	50 mg dosis única	16	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)	
Antiácido (MAALOX) 2 h después de dolutegravir	50 mg dosis única	16	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)	
Carbonato de calcio 1.200 mg administración simultánea (en ayunas)	50 mg dosis única	12	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)	
Carbonato de calcio 1.200 mg administración simultánea (con alimentos)	50 mg dosis única	11	1,07 (0,83 a 1,38)	1,09 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)	
Carbonato de calcio 1.200 mg 2 h después de dolutegravir	50 mg dosis única	11	1,00 (0,78 a 1,29)	0,94 (0,72 a 1,23)	0,90 (0,68 a 1,19)	
Carbamazepina 300 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	16ª	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)	
Fumarato ferroso 324 mg administración simultánea (en ayunas)	50 mg dosis única	11	0,43 (0,35 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,44 (0,36 a 0,54)	
Fumarato ferroso 324 mg administración simultánea (con alimentos)	50 mg dosis única	11	1,03 (0,84 a 1,26)	0,98 (0,81 a 1,20)	1,00 (0,81 a 1,23)	
Fumarato ferroso 324 mg 2 h después de dolutegravir	50 mg dosis única	10	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,77 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)	
Multivitamínico (una vez al día) administración simultánea	50 mg dosis única	16	0,65 (0,54 a 0,77)	0,67 (0,55 a 0,81)	0,68 (0,56 a 0,82)	
Omeprazol 40 mg una vez al día	50 mg dosis única	12	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)	
Prednisona 60 mg una vez al día con reducción	50 mg una vez al día	12	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,06 a 1,28)	
Rifampicina(a) 600 mg una	50 mg dos veces	11	0,57	0,46	0,28	

Medicamento(s) Coadministrado(s) y Dosis	Dosis de Dolutegravir	n	90%) de Pa de Dolutegr	Media Geométr rámetros Farma avir con/sin Me strados Sin Efe	acocinéticos edicamentos
			C _{máx}	AUC	$\mathbf{C}_{\scriptscriptstyle{\mathrm{T}}}$ or \mathbf{C}_{24}
Rifampicina(b) 600 mg una vez al día ^c	50 mg dos veces al día	11	1,18 (1,03 a 1,37)	1,33 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)
Rifabutina 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	9	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)

El número de sujetos representa el número máximo de sujetos evaluados b La comparación es rifampicina tomada con dolutegravir 50 mg dos veces al día en comparación con lutegravir 50 mg dos veces al día. c La comparación es rifampicina tomada con dolutegravir 50 mg dos veces al día en comparación con dolutegravir 50 mg una vez al día.

FTC y TAF: Los efectos de los fármacos coadministrados sobre la exposición a TAF se muestran en la Tabla 12 y los efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida o sus componentes sobre la exposición a fármacos nistrados se muestran en la Tabla 13 lestos estudios se realizaron con emtricitabina y tenofovir alafenamida a dosis fija o con los componentes de emtricitabina y tenofovir alafenamida a dosis fija (TO o TAF) administrados solos]. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, consulte Interacciones medicamentos (7).

Tabla 12 Interacciones medicamentosas: Cambios en los narámetros farmacocinéticos de TAF en presencia

Medicamento administrado conjuntamente	Medicamento(s) administrado(s) Dosis (una vez al día) (mg)	Dosis de Tenofovir Alafenamida (una vez al día) (mg)	N	Índice Medio de Parámetros Farmacocinéticos de TAF (IC del 90%); Sin efecto = 1,00		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir	300 (+100 ritonavir)	10	10	1,77 (1,28; 2,44)	1,91 (1,55; 2,35)	NC
Cobicistat	150	8	12	2,83 (2,20; 3,65)	2,65 (2,29; 3,07)	NC
Darunavir	800 (+150 cobicistat)	25 ^b	11	0,93 (0,71; 1,21)	0,98 (0,80; 1,19)	NC
Darunavir	800 (+100 ritonavir)	10	10	1,42 (0,96; 2,09)	1,06 (0,84; 1,35)	NC
Dolutegravir	50	10	10	1,24 (0,88; 1,74)	1,19 (0,96; 1,48)	NC
Efavirenz	600	40 ^b	11	0,78 (0,58; 1,05)	0,86 (0,72; 1,02)	NC
Lopinavir	800 (+200 ritonavir)	10	10	2,19 (1,72; 2,79)	1,47 (1,17; 1,85)	NC
Rilpivirine	25	25	17	1,01 (0,84; 1,22)	1,01 (0,94; 1,09)	NC
Sertralina	50 (administrada como dosis única)	10°	19	1,00 (0,86; 1,16)	0,96 (0,89; 1,03)	NC

NC = No calculado Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos. b. Estudio realizado con FTC/TAF.

c. Estudio realizado con FTC+TAF con EVG+COBL

Tabla 13. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para el medicamento coadministrado en presencia de una dosis fija Emtricitabina y Tenofovir alafenamida o los componentes individuales^a

Medicamento Coadministrado	Medicamento(s) Coadministrado(s) Dosificación (una	Dosificación de Tenofovir Alafenamida (una vez al	N	Índice Medio de Parámetros Farmacocinéticos del Medicamento Coadministrado (IC del 90%); Sin efecto = 1,00		
	vez al día) (mg)	día) (mg)		C _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir	300 +100 ritonavir	10	10	0,98 (0,89; 1,07)	0,99 (0,96; 1,01)	1,00 (0,96; 1,04)
Darunavir	800 +150 cobicistat	25 ^b	11	1,02 (0,96; 1,09)	0,99 (0,92; 1,07)	0,97 (0,82; 1,15)
Darunavir	800 +100 ritonavir	10	10	0,99 (0,91; 1,08)	1,01 (0,96; 1,06)	1,13 (0,95; 1,34)
Dolutegravir	50 mg	10	10	1,15 (1,04; 1,27)	1,02 (0,97; 1,08)	1,05 (0,97; 1,13)
Lopinavir	800 +200 ritonavir	10	10	1,00 (0,95; 1,06)	1,00 (0,92; 1,09)	0,98 (0,85; 1,12)
Mideralous	2,5 (dosis única, oral)	25	18	1,02 (0,92; 1,13)	1,13 (1,04; 1,23)	NC
Midazolam ^c	1 (dosis única, intravenosa)	25	10	0,99 (0,89; 1,11)	1,08 (1,04; 1,14)	NC
Rilpivirine	25	25	16	0,93 (0,87; 0,99)	1,01 (0,96; 1,06)	1,13 (1,04; 1,23)
Sertralina	50 (dosis única)	10 ^d	19	1,14 (0,94; 1,38)	0,93 (0,77; 1,13)	NC

a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos b. Estudio realizado con FTC/TAF.

 c. Un sustrato sensible de CYP3A4 d. Estudio realizado con FTC+TAF con EVG+COBI.

12.4 Microbiologí

Mecanismo de Acción

Dolutegravir: El dolutegravir inhibe la integrasa del VIH al unirse al sitio activo de la integrasa y bloquear el paso de transferencia de cadena de la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es eser el ciclo de replicación del VIH. En ensayos bioquímicos de transferencia de cadena utilizando integrasa ndo integrasa del VIH-1 purificada y ADN de sustrato preprocesado, se obtuvieron valores de $\rm Cl_{50}$ de 2,7 nM y 12,6 nM. FTC: FTC, un análogo sintético de nucleósido de citidina, se fosforila mediante enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. Emtricitabina 5'-trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al

competir con el sustrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato y al incorporarse en el ADN viral naciente, lo que esulta en la terminación de la cadena. Emtricitabina 5′-trifosfato es un inhibidor débil de las ADN polimeras $\beta,\, \epsilon$ de mamíferos y de la ADN polimerasa γ mitocondrial. TAF: La TAF es un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de monofosfato de 2'-desoxiadenosina). La exposición plasmática a TAF permite su permeación en las células y luego TAF se convierte intracelularmente en tenofovir mediante hidrólisis por la catepsina A. Posteriormente, el tenofovir se fosforila por quinasas celulares hasta convertirse en el metabolito activo difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la replicación

del VIH-1 mediante su incorporación en el ADN viral por la transcriptasa inversa del VIH, lo que resulta en la Tenofovir tiene actividad contra el VIH-1. Estudios de cultivos celulares han demostrado que tanto el tenofovir como la FTC pueden fosforilarse por completo cuando se combinan en células. El difostato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas de ADN mamíferas que incluyen la polimerasa de ADN mitocondrial γ , y no hay

evidencia de toxicidad para las mitocondrias en cultivos celulares. Actividad Antiviral en Cultivos Celulares
Dolutegravir: El dolutegravir mostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje con valores medios de CE₅₀ de 0,5 nM (0,21 ng por mL) a 2,1 nM (0,85 ng por mL) en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y células MT-4. El dolutegravir mostró actividad antiviral contra 13 aislamientos clínicamente diversos de clado B con un valor medio de CE₅₀ de 0,52 nM en un ensayo de susceptibilidad de

integrasa viral utilizando la región codificante de integrasa de aislamientos clínicos. El dolutegravir demostró actividad antiviral en cultivos celulares contra un panel de aislamientos clínicos de VIH-1 (3 en cada grupo de clados M A, B, C, D, E, F, y G, y 3 en el grupo O) con valores de CE_{50} que oscilan entre 0.02 nM y 2,14 nM para el VIH-1. Los valores de CE₅₀ del dolutegravir contra 3 aislamientos clínicos de VIH-2 en ensayos con CMSP oscilaron entre 0,09 nM y 0,61 nM. FTC: La actividad antiviral de FTC contra aislamientos de laboratorio y clínicos de VIH-1 se evaluó en líneas celulares de linfoblastoides T, la línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares de sangre periférica primarias. Los valores de CE50 para FTC estuvieron en el rango de 1,3 a 640 nM. FTC mostró actividad antiviral en cultivos celulares contra VIH-1 clados A, B, C, D, E, F y G (los valores de CE50 variaron de 7 - 75 nM) y mostró actividad contra contra VIH-1 clados A, B, C, D, E, F C, Deriscando C, 7,1 FOO Archivolad contra con

específica contra cepas de VIH-2 (los valores de CE50 variaron de 7 a 1,500 nM). En un estudio de FTC con un amplio panel de representantes de las principales clases de agentes anti-VIH aprobados (NRTIs, NNRTI, INSTI, e IP), no se observó antagonismo para estas combinados

TAF: La actividad antiviral de TAF contra aislamientos de laboratorio y clínicos del VIH-1 de subtipo B se evaluó en líneas celulares de linfoblastoides, CMSP, células primarias de monocitos/macrófagos y linfocitos T CD4. Los valores de CE50 para TAF variaron de 2,0 a 14,7 nM. TAF mostró actividad antiviral en cultivos celulares contra todos los grupos del VIH-1 (M, N, O), incluidos los subtipos A, B, C, D, E, F, y G (los valores de CE50 variaron de 0,10 a 12,0 nM) y actividad específica contra VIH-2

(los valores de CE50 variaron de 0,91 a 2,63 nM). Actividad Antiviral en Combinación con Otros Agentes Antivirales: Dolutegravir: La actividad antiviral del dolutegravir no fue antagonista cuando se combinó con el INSTI raltegravir; los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) efavirenz o nevirapina; los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI) abacavir o estavudina; los inhibidores de la proteasa (IP) amprenavir o

lopinavir; el antagonista del co-receptor CCR5 maraviroc; o el inhibidor de fusión enfuvirtida. La actividad antiviral

del dolutegravir no fue antagonista cuando se combinó con el inhibidor de la transcriptasa inversa del VHB adefovir, ni fue inhibida por la antiviral ribavirina. TAF: En un estudio realizado con TAF junto con un amplio panel de representantes de las principales clases de agentes anti-VIH aprobados (ITIN, ITINN, IINST y IP), no se observó antagonismo en dichas combinaciones.

Cultivos Celulares: Dolutegravir: Se seleccionaron virus resistentes al dolutegravir en cultivos celulares a partir de diferentes cepas y ciados de VIH-1 de tipo salvaje. Se observaron sustituciones de aminoácidos E920, G118R, S153F o Y, G193E o R263K en diferentes pasajes, lo que confirió una susceptibilidad disminuida al dolutegravir de hasta 4 veces. El pasaje de virus mutantes que contenían las sustituciones Q148R o Q148H seleccionó sustituciones adicionales en la integrasa que confirieron una susceptibilidad disminuida al dolutegravir (aumento del cambio plegado de 13 a 46). Las sustituciones adicionales en la integrasa incluyeron T97A, E138K, G140S y M154I. El pasaje de virus mutantes que contenían tanto G140S como Q148H seleccionó L74M, E92Q y N155H. FTC: Se seleccionaron aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a FTC tanto en cultivos celulares como en sujetos tratados con FTC. La susceptibilidad reducida a FTC se asoció con sustituciones M184V o M184I en la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1. TAF: Se seleccionaron aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a TAF en cultivos celulares. Los aislados de

VIH-1 seleccionados por TAF expresaron una sustitución K65R en la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1, a veces en presencia de las sustituciones S68N o L429I; además, se observó una sustitución K70E en la RT del VIH-1. En ensayos clínicos

Dolutegravir: Ningún sujeto en los brazos de tratamiento con dolutegravir 50 mg una vez al día de los ensayos clínicos para pacientes no tratados previamente SPRING-2 (96 semanas) y SINGLE (144 semanas) tuvo una disminución detectable en la susceptibilidad al dolutegravir o a los NRTI de fondo en el subconjunto de análisis de resistencia (n = 12 con ARN del VIH-1 superior a 400 copias por mL en el fracaso o en la última visita y con datos de resistencia). Dos sujetos con fallo virológico en SINGLE tenían sustituciones emergentes en la integrasa G/D/E193D v G193G/E en la Semana 84 v Semana 108, respectivamente, v 1 sujeto con 275 copias por mL de ARN del VIH-1 tenía una sustitución emergente en la integrasa Q1570/P detectada en la Semana 24. Ninguno de estos sujetos tuvo una disminución correspondiente en la susceptibilidad al dolutegravir. No se observaron sustituciones de resistencia primaria emergentes al régimen de fondo en el brazo de dolutegravir en los ensayos SPRING-2 o SINGLE.

En el brazo de dolutegravir del ensayo SAILING para sujetos experimentados en el tratamiento y no sujetos sin tratamiento previo (n = 354), se observaron sustituciones emergentes en la integrasa en 6 de 28 (21%) sujetos que tuvieron fallo virológico y datos de resistencia. En los aislamientos de 5 de los 6 sujetos, las sustituciones emergentes de la INSTI incluyeron L74L/M/I, Q95Q/L, V151V/I (n = 1 cada una) y R263K (n = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica al dolutegravir para estos 5 aislamientos de sujetos fue inferior a 2 veces. Un aislamiento de un sujeto tenía sustituciones de resistencia preexistentes a rattegravir E138A, G140S y Q148H en el momento inicial y tenía sustituciones emergentes de resistencia a la INSTI T97A y E138A/T con una correspondiente reducción de la susceptibilidad al dolutegravir en 148 veces al fracaso. En el brazo comparativo de raltegravir, 21 de 49 (43%) sujetos con datos de resistencia post-inicial estuvieron evidencia de sustituciones energentes de resistencia a los INSTI (L74M, E92Q, T97A, E138Q, G140S/A, Y143R/C, Q148H/R, V151I, N155H, E157Q v G163K/R) v resistencia fenotípica a raltegravir.

FTC y TAF: El perfil de resistencia de FTC y TAF en combinación con otros agentes antirretrovirales para el miento de la infección por el VIH-1 se basa en estudios de FTC+TAF con EVG+COBI en el tratamiento de la nfección por el VIH-1. En un análisis conjunto de sujetos antirretrovirales no tratados, se realizó genotipificación en aislamientos de VIH-1 en plasma de todos los sujetos con ARN del VIH-1 superior a 400 copias por mL en el fracaso virológico confirmado, en la semana 48 o en el momento de la interrupción temprana del fármaco del estudio. Se desarrolló resistencia genotípica en 7 de 14 sujetos evaluables. Las sustituciones asociadas con resistencia que surgieron fueron M184V/I (N=7) y K65R (N=1). Tres sujetos tenían virus con resistencia emergente R, H o E en la posición polimórfica Q207 en la transcriptasa inversa.

Se identificó a un sujeto con resistencia emergente a FTC o TAF (M184M/I) de 4 sujetos con falla virológica en in estudio clínico de sujetos virológicamente suprimidos que cambiaron de un régimen que contenía FTC+TDF a

Dolutegravir: Cepas de VIH-1 y VIH-2 Resistentes a Inhibidores de la Transferencia del Filamento de la

a susceptibilidad de dolutegravir se probó contra 60 virus del VIH-1 resistentes a los INSTI mutantes dirigidos por el sitio (28 con sustituciones simples y 32 con 2 o más sustituciones) y 6 virus resistentes al INSTI mutante dirigidos por el sitio del VIH-2. Las sustituciones únicas de resistencia a los INSTI T66K, 1151L y S153Y confirieron una disminución mayor a 2 veces en la susceptibilidad a dolutegravir (rango: 2,3 a 3,6 veces desde el valor de referencia). Combinaciones de múltiples sustituciones T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/ Q148R, G140S/Q148H, R o K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 y sustituciones en E138/G140/Q148 mostraron una disminución mayor a 2 veces en la susceptibilidad a dolutegravir (rango: 2,5 a 21 veces desde el valor

N155H/S163D confirieron disminuciones de 4 veces en la susceptibilidad a dolutegravir, y E920/N155H y G140S/ Q148R mostraron disminuciones de 8,5 y 17 veces en la susceptibilidad a dolutegravir, respectivamente. Cepas Resistentes a Inhibidores de la Transcriptasa Inversa y Proteasa: Dolutegravir demostró una actividad e contra 2 clones mutantes del VIH-1 resistentes a los NNRTI, 3 resistentes a los NRTI y 2 resistentes a los PI en comparación con la cepa salvaje.

de referencia). En los mutantes del VIH-2, combinaciones de sustituciones A153G/N155H/S163G y E92Q/T97A/

FTC: Los virus resistentes a FTC con la sustitución M184V o I fueron resistentes a lamivudina, pero retuvieron sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina Los virus que albergaban sustituciones que conferían una susceptibilidad reducida a estavudina y zidovudina-sustituciones análogas de timidina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) o didanosina (L74V) permanecieron sensibles a FTC. El VIH-1 que contenía la sustitución K103N u otras sustituciones asociadas con la resistencia a los NNRTI fue susceptible a FTC TAF: Las sustituciones de resistencia a tenofovir K65R y K70E resultan en una susceptibilidad reducida a abacavir,

didanosina, emtricitabina, lamiyudina v tenofovir. El VIH-1 con múltiples sustituciones análogas de timidina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K2190/E/N/R) o VIH-1 resistente a múltiples nucleósidos con una doble mutación de inserción T69S o con un complejo de sustituciones de la 0.151M, incluida la K65R, mostró una suscentibilidad reducida a TAF en cultivos celulares 13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad Dolutegravir:

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas con dolutegravir. Se administraron dosis de hasta 500 mg por kg en ratones y hasta 50 mg por kg en ratas. En ratones, no se observaron aumentos significativos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el fármaco en las dosis más altas probadas, lo que resultó en exposiciones de AUC de dolutegravir aproximadamente 14 veces mayores que las observadas en humanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día. En ratas, no se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el fármaco en la dosis más alta probada, lo que resultó en exposiciones de AUC de dolutegravir 10 y 15 veces mayores en machos y hembras, respectivamente, que las observadas en umanos con la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día. Dolutegravir: No fue genotóxico en el ensayo de mutación inversa en bacterias, en el ensayo de linfoma de ratón

ni en el ensavo de micronúcleos en roedores in vivo. En un estudio realizado en ratas, no se observaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad con dosis de dolutegravir de hasta 1,000 mg por kg de peso corporal al día. Esta dosis se asocia con una exposición

aproximadamente 24 veces mayor que la observada en humanos con una dosis de 50 mg dos veces al día. Emtricitabina (FTC) Emtricitabina: En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de FTC, no se encontraron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumpres en ratones a dosis de hasta 750 mg por kg al día (23 veces la exposició)

con el annace de la inclusiona de Unifordes antactica a dissiste finasta i do ling por la qual de Les veces a a dosis de hasta 600 mg por kg al día (31 veces la exposición sistémica humana a la dosis recomendada de 200 mg al día de entricitabina) o en ratas a dosis de hasta 600 mg por kg al día (31 veces la exposición sistémica humana a la dosis recomendada de emtricitabina). FTC no fue genotóxica en el ensayo de mutación inversa en bacterias (ensayo de Ames), ni en los ensayos de linfoma de ratón o de micronúcleos en ratón. La FTC no afectó la fertilidad en ratas macho a exposiciones aproximadamente 140 veces mayores (basado en AUC), ni en ratones macho y hembra a exposiciones aproximadamente 60 veces mayores que las observadas en humanos con la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue normal en la descendencia de ratones expuestos diariamente desde antes del nacimiento (in utero) hasta la madurez sexual, a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces mayores que las exposiciones humanas con la dosis diaria recomendada de 200 mg. Tenofovir Alafenamida (TAF)

Dado que el TAF se convierte rápidamente en tenofovir y se observó una exposición menor a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de TAF en comparación con la administración de TDF, los estudios de carcinogenicidad se llevaron a cabo solo con TDF. Se realizaron estudios a largo plazo de carcinogenicidad oral TDF en ratones y ratas a exposiciones de hasta aproximadamente 10 veces (ratones) y 4 veces (ratas) las observadas en humanos a la dosis terapéutica de 300 mg de TDF para la infección por el VIH-1. La exposición a tenofovir en estos estudios fue aproximadamente 167 veces (ratones) y 55 veces (ratas) mayor que la observada en humanos después de la administración de tenofovir alafenamida. Con la dosis alta en ratones hembra, los adenomas hepáticos aumentaron con exposiciones a tenofovir aproximadamente 10 veces (300 mg de TDF) y 167 veces (emtricitabina y tenofovir alafenamida) con respecto a la exposición observada en humanos. En ratas el estudio fue negativo en cuanto a hallazgos carcinogénicos.

TAF no fue genotóxico en la prueba de mutación reversa bacteriana (prueba de Ames), ni en las pruebas de linfoma de ratón ni de micronúcleos en ratones. No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento del apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró TAF a ratas macho a una dosis equivalente a 62 veces (25 mg de TAF) la dosis humana según comparaciones de la superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento y a ratas hembra durante 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de la gestación.

TAF: Se observó infiltración mínima a leve de células mononucleares en la úvea posterior en perros con una

gravedad similar después de tres y nueve meses de administración de TAF; se observó reversibilidad después de un período de recuperación de tres meses. En el NOAEL para la toxicidad ocular, la exposición sistémica en perros fue 5 (TAF) y 15 (tenofovir) veces la exposición observada en humanos con la dosis diaria recomendada de TAF 14 ESTUDIOS CLÍNICOS 14.1 Sujetos Adultos

13.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

Dolutegravir: Sujetos sin Tratamiento Previo En SPRING-2, 822 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con un tratamiento fijo de NRTI dual (ya sea abaçavir sulfato y lamiyudina o emtricitabina/tenofovir). Hubo 808 sujetos incluidos en los análisis de eficacia y seguridad. Al inicio, la mediana de edad de los sujetos fue de 36 años, 13% mujeres, 15% no blancos, 11% tenían coinfección con el virus de la hepatitis B y/o C, el 2% tenía el CDC Clase C (SIDA), el 28% tenía ARN del VIH-1 superior a 100.000 copias por mL, el 48% tenía un recuento de células CD4+ inferior a 350 células por mm³ y el 39% recibió abacavir sulfato y lamivudina; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los resultados de SPRING-2 (análisis de la semana 96) se encuentran en la Tabla 14. No hubo resistencia emergente del tratamiento al dolutegravir ni al NRTI de base.

Tabla 14. Resultados Virológicos del Tratamiento Aleatorizado en SPRING-2 en la Semana 96

	Semana 96		
	Dolutegravir 50 mg una vez al día + 2 NRTIs (n = 403)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + 2 NRTIs (n = 405)	
ARN VIH-1 <50 copias/mL	82%	78%	
Diferencia de tratamiento ^a	4,9% (95% CI: -0,6%, 10,3%) ^d		
Sin respuesta virológica	5%	10%	
Datos en ventana no <50 copias/mL	1%	3%	
Descontinuado por falta de eficacia	2%	3%	
Descontinuado por otras razones mientras no estaba suprimido	<1%	3%	
Cambio en el régimen ART	<1%	<1%	
No hay datos virológicos Razones sin datos virológicos	12%	12%	
Estudio/medicamento discontinuado debido a evento adverso o muerte ^b	2%	2%	
Estudio/medicamento discontinuado por otras razones ^c	8%	9%	
Datos faltantes durante la ventana pero durante el estudio	2%	<1%	
Proporción (%) de Sujetos con ARN VIH-1 <50 copias/mL por Cate	goría Inicial		
Carga viral plasmática (copias/mL) ≤100.000 >100.000	84% 79%	83% 63%	
Género Masculino Femenino	84% 70%	79% 68%	
Raza Blanca Afroamericana/Herencia africana/Otra	83% 77%	78% 75%	

RTI = inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósi Ajustado por factores de estratificación predefinidos.

Incluye sujetos que abandonaron debido a un evento adverso o muerte en cualquier momento si esto resultó en la falta de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana de análisis. Otros incluyen razones como retirada de consentimiento, pérdida de seguimiento, mudanza y desviación del d El punto final primario se evaluó en la Semana 48 y la tasa de éxito virológico fue del 88% en el grupo que recibió Dolutegravir y del 86% en el grupo de raltegravir, con una diferencia de tratamiento del 2,6% y un IC

del 95% de (-1,9%, 7,2%). SPRING-2: Los resultados virológicos también fueron comparables según las características iniciales. incluyendo el recuento de células CD4+, la edad y el uso de una combinación fija de abacaris sulfato/lamivudina o de emtricitabina/tenofovir TDF como régimen de fondo de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI, por sus siglas en inglés). El cambio medio en los recuentos de células CD4+ desde el inicio fue de 276 células por mm³ en el grupo que recibió dolutegravir y 264 células por mm³ para el grupo de raltegravir a las 96 semanas.

No hubo resistencia emergente al tratamiento con dolutegravir ni al fondo de NRTI. Sujetos Experimentados en el Tratamiento, Inhibidores de la Transferencia del Filamento de Integrasa-Sin Tratamiento Previo: En el estudio SAILING, se incluyeron 715 sujetos en los análisis de eficacia y seguridad (ver la información para prescribir completa de dolutegravir). En la semana 48, el 71 % de los sujetos aleatorizados a recibir dolutegravir **más un régimen de base alcanzaron niveles de ARN del VIH-1 inferiores a 50 copias/mL**, en comparación con el 64 % de los sujetos aleatorizados a raltegravir más un régimen de base (diferencia de

tratamiento e IC del 95 %: 7,4 % [0,7 %, 14,2 %]) FTC v TAF: En los ensavos de FTC+TAF con EVG+COBI en adultos infectados con VIH-1 como terapia inicial en aquellos sin historial de tratamiento antirretroviral (N=866) y para reemplazar un régimen antirretroviral estable en aquellos que estaban suprimidos virológicamente durante al menos 6 meses sin mutaciones conocidas de ncia (N=799), el 92% y el 96% de los pacientes en las dos poblaciones, respectivamente, tenían ARN del VIH-1 menos de 50 copias por mL en la semana 48.

En un ensavo en 248 pacientes adultos infectados con VIH-1 con aclaramiento de creatinina estimado mayor a 30 mL por minuto pero menor a 70 mL por minuto, el 95% (235/248) de la población combinada de sujetos sin tratamiento previo (N=6) que comenzaron con FTC+TAF con EVG+COBI y aquellos previamente suprimidos virológicamente con otros regímenes (N=242) y cambiaron a FTC+TAF con EVG+COBI tenían ARN del VIH-1 nenos de 50 copias por mL en la semana 24

Dolutegravir. Dolutegravir, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, fue evaluado en sujetos con infección por VIH-1 previamente tratados, sin experiencia con inhibidores de la integrasa (INSTI), con edades de 6 a menos de 18 años, en un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de determinación de dosis con duración de 48 semanas, IMPAACT P1093 (NCT01302847). Los sujetos de 12 a menos de 18 años fueron incluidos en la Cohorte 1, y los de 6 a menos de 12 años en la Cohorte 2A. A las 48 semanas, el 61 % (14/23) de los sujetos de 12 a menos de 18 años tratados con dolutegravir una vez al día más una terapia de base optimizada lograron una respuesta virológica, definida como ARN del VIH-1 inferior a 50 copias por mL. En ambas cohortes, la supresión virológica a la semana 48 se alcanzó en el 67 % (16/24) de los sujetos con un peso igual o superior a 40 kg. FTC y TAF: En un ensayo abierto de un solo brazo de FTC+TAF con EVG+COBI se incluyeron 50 adolesce nfectados por VIH-1 sin tratamiento previo, de 12 a menos de 18 años y con un peso de al menos 35 kg (N=50; cohorte 1), y 52 niños virológicamente suprimidos de 6 a menos de 12 años y con un peso de al menos 25 kg (N=52; cohorte 2). En la cohorte 1, la tasa de respuesta virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) fue del 92% 46/50) y el incremento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ fue de 224 células/mm³ en la semana 48. En la cohorte 2, el 98% (51/52) de los sujetos permanecieron con supresión virológica en la semana 48. A partir de un recuento medio (DE) de células CD4+ basal de 961 (275,5) células/mm³, el cambio medio desde el

de –0,6% (4,4%) en la semana 48. Todos los sujetos mantuvieron recuentos de células CD4+ superiores a 400 células/mm³ [ver Reacciones adversas (6.1)]. En un ensavo abierto de un solo brazo de FTC+TAF con bictegravir que incluyó a 24 niños con supresión de al menos 2 años de edad y con un peso de al menos 14 kg y menos de 25 kg (N=24; cohorte 3), el 91% (20/22) de los sujetos permanecieron con supresión virológica en la semana 24. A partir de un recuento medio (DE) de CD4+ basal de 1104 (440), el cambio medio (DE) desde el inicio en el recuento de células CD4+ fue de -126 (264) células/mm³, y el cambio medio (DE) en el porcentaje de CD4 fue de 0,2% (4,4%) en la semana 24. 16. CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

inicio en el recuento de células CD4+ fue de –66 células/mm³ y el cambio medio (DE) en el porcentaje de CD4 fue

Los comprimidos de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida de 50 mg/200 mg/25 mg son comprimidos recubiertos con película de forma de cápsula de color blanco a blanco hueso, con la inscripción Se suministran de la siguiente manera:

Frascos con 30 comprimidos, con desecante y tapa a prueba de niños. NDC 68554-3172-0 Frascos con 90 comprimidos, con desecante y tapa a prueba de niños. Frascos con 100 comprimidos, con desecante y tapa a prueba de niños. NDC 68554-3172-4 Almacenar por debajo de 30°C (86°F).

Conservar y dispensar en el frasco original, manteniéndolo bien cerrado para protegerlo de la humedad. No retire el desecante. Manténgase fuera del alcance de los niños.

17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE Se aconseja al paciente leer la información aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos FDA

Exacerbación Aguda Post-Tratamiento de Hepatitis B en Pacientes con Coinfección por VHB Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHB que han suspendido productos que contienen FTC y/o TDF, y también pueden ocurrir con la interrupción de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. [ver Advertencias y precauciones (5.1)]. Aconseje al paciente que no suspenda comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida sin informar Interacciones Medicamentosas

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida pueden interactuar con otros medicamentos; por lo tanto, aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento recetado o de venta libre, o productos a base de hierbas, incluyendo la hierba de San Juan [ver Contraindicaciones (4), ver Advertencias y precauciones (5.5), Interacciones medicamentosas

eacciones de Hipersensibilidad Se debe aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si desarrollan erupción cutánea. Instruir a los pacientes a suspender de inmediato la administración de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, así como otros agentes sospechosos, y buscar atención médica si desarrollan una erupción cutánea asociada con cualquiera de los siguientes síntomas, ya que puede ser un signo de una reacción más grave, como hipersensibilidad severa: fiebre, sensación general de malestar, cansancio extremo, dolores musculares o articulares, ampollas o descamación de la piel, ampollas orales o lesiones, inflamación ocular, hichazon facial, hinchazón de los ojos, labios, lengua o boca, dificultad para respira y/o signos y síntomas de problemas hepáticos (por ejemplo, coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos, orina oscura o de color té, heces pálidas o movimientos intestinales, náuseas, vómitos, pérdida de apetito o dolor, molestias o sensibilidad en el costado derecho debajo de las costillas) [ver Advertencias y precauciones

Se debe informar a los pacientes que se ha reportado hepatotoxicidad con dolutegravir, uno de los componentes de los comprimidos de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida [ver Advertencias y precauciones (5.3)]. Se debe advertir a los pacientes que se recomienda la monitorización de la hepatotoxicidad mediante pruebas de laboratorio durante el tratamiento con comprimidos de Dolutegravir. Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida, especialmente en aquellos con enfermedad hepática, como hepatitis B o C Toxicidad embrio-fetal

Se recomienda a las adolescentes y adultas en edad fértil, incluidas aquellas que buscan un embarazo, que consulten con su profesional de la salud sobre los riesgos y beneficios de las comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida para determinar si se debe considerar un tratamiento alternativo desde la concepción hasta el primer trimestre del embarazo. Si se confirma el embarazo durante el primer trimestre, se recomienda a las pacientes que contacten con su profesional de la salud. [ver Advertencias y precauciones (5.4), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]

Aconseje a adolescentes y adultos en edad fértil que tomen comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida que usen consistentemente métodos anticonceptivos efectivos [ver Advertencias y precauciones (5.4), ver Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]. Síndrome de Reconstitución Inmunitaria

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato sobre cualquier signo o sintoma de infección, ya que la inflamación de infecciones previas puede ocurrir poco después de la terapia antirretroviral combinada, incluyendo cuando se inicia comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida [ver Advertencias y precauciones (5.6)]. <u>Nueva Aparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal</u>
Aconseje a los pacientes que eviten tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con el uso simultáneo o reciente de agentes nefrotóxicos. Se ha informado insuficiencia renal, incluidos casos de

nsuficiencia renal aguda, en asociación con el uso de prodrogas de tenofovir [ver Advertencias y precauciones Acidosis láctica y hepatomegalia grave

Informar a los pacientes que se han notificado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de medicamentos similares a los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. El tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle síntomas clínicos sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad marcada [ver Advertencias y precauciones (5.8)].

Dosis olvidada Indicar a los pacientes que, en caso de omitir una dosis comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, deben tomarla tan pronto como lo recuerden. Advertirles que no deben duplicar la siguiente dosis ni tomar más de la dosis prescrita.

Instruya a los pacientes a almacenar los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en el paquete original, protegerlas de la humedad y mantener el frasco bien cerrado. No retire el desecante. El producto ha sido fabricado bajo licencia de Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool y ViiV Healthcare Cualquier otro uso no está autoriza Zimbabwe Reg.No:2022/7.13/6321 Date of Publication:2022

HETER Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.

Información para el paciente comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida 50 mg/200 mg/25 mg

¿Qué son los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida? Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son un medicamento recetado que s usa como régimen completo para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) e adultos y niños que pesan al menos 25 kg (55 lbs).

El VIH-1 es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida contienen 3 medicamentos recetados dolutegravir, emtricitabina v tenofovir alafenamida

No se sabe si comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son seguros y efectivos par el tratamiento del VIH-1 en niños que pesan menos de 25 kg (55 lbs). No tome comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida si: ha tenido alguna vez una reacción alérgica a un medicamento que contiene dolutegravir, emtricitabina y

usted toma dofetilida. Antes de tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted: tiene o ha tenido problemas de hígado, incluida la infección por hepatitis B o C;

tiene problemas en el riñón; está embarazada o planea embarazarse. El dolutegravir, uno de los componentes medicinales de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, puede dañar a los fetos.

Su proveedor de atención médica puede recetarles un medicamento diferente a comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida si está planeando quedarse embarazada o si se confirma el embarazo durante las primeras 12 semanas de gestación. Si puede quedarse embarazada, su proveedor de atención médica puede realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina

tenofovir alafenamida. Si puede quedarse embarazada, usted y su proveedor de atención médica deben hablar sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravi emtricitabina y tenofovir alafenamida.

Informe a su proveedor de atención médica inmediatamente si está planeando quedarse embarazada, si se queda embarazada o si cree que puede estarlo durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

Si está amamantando o planea amamantar. Al menos dos de los medicamentos de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida (el dolutegravir y la emtricitabina) pasan a la leche materna. No se sabe si algún otro medicamento de (tenofovir alafenamida) los comprimidos de dolutegravir, entricitation y tenofovir alafenamida pasan a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica para conocer la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con

comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida: el virus VIH-1 puede transmitirse a su bebé si este no tiene la infección por VIH-1; el virus VIH-1 puede volverse más difícil de tratar si su bebé tiene la infección por VIH-1;

su bebé podría presentar efectos adversos por comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y nforme a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los de ver libre y los recetados, las vitaminas y los suplementos de hierbas. Algunos medicamentos pueden interactuar con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofoy

afenamida. Guarde una lista de sus medicamentos y muéstrasela a su proveedor de atención médica y a su armacéutico cuando reciba un nuevo medicamento: Puede pedirle a su proveedor de atención médica o farmacéutico una lista de los medicamentos qu interactúan con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. No empiece a tomar un nuevo medicamento sin informarle a su proveedor de atención médica.

Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar comprimidos de dolutegravi emtricitabina y tenofovir alafenamida con otros medicamentos. Cómo debo tomar los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida Tome comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida exactamente como lo Tome los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con el estómago vacío.

No cambie su dosis ni deje de tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida sin consultar antes con su proveedor de atención médica. Manténgase bajo el cuidado de proveedor de atención médica cuando tome comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. No se salte ninguna dosis de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Si olvida tomar una dosis de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, tómela en cuanto se acuerde. No tome 2 dosis al mismo tiempo ni tome más de la dosis prescrita.

Si toma antiácidos, laxantes u otros medicamentos que contengan aluminio, magnesio o medicamento tamponados, debe tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos. Si necesita tomar suplementos de hierro o calcio por vía oral durante el tratamiento con comprimidos

o Si toma comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida: tomar estos suplementos al mismo tiempo que toma comprimidos de dolutegravir, emtricitabina Si no toma comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con alimentos

tome comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos suplementos. No se quede sin suministro de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. El virus en su sangre puede aumentar y el virus puede ser más difficil de tratar. Cuando su suministro empiece a agotarse, pídale más a su proveedor de atención médica o a su farmacia. Si toma demasiado comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Ilame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir

secundarios graves como: Reacciones alérgicas. Llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si desarrolla una erupción con tomando comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

Deje de tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y busque ayuda médica de inmediato si desarrolla una erupción con alguno de los siguientes signos o síntomas

 ampollas o descamación de la piel malestar general cansancio enrojecimiento o hinchazón de los ojos hinchazón de la boca, la cara, los labios dolor muscular o articular o la lengua

ampollas o llagas en la boca o problemas para respira **Problemas hepáticos.** Las personas con antecedentes de virus de la hepatitis B o C pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cambios nuevos o un empeoramiento de ciertas pruebas hepáticas durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. También se han producido problemas henáticos, incluida la insuficiencia hepática, en personas sin antecedentes de rmedad hepática u otros factores de riesgo. Su proveedor de atención médica puede realizarle u

análisis de sangre para revisar su hígado. Llame de inmediato a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los siguientes signo o la piel o la parte blanca de los ojos se o náuseas o vómito vuelven amarillas (ictericia) pérdida del apetito

orina oscura o de color "té" dolor, molestia o sensibilidad en el lado o heces de color claro (deposiciones) derecho de la zona del estómago Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Su proveedor de atención médica le hará una prueba de detección de la infección por el VHB antes o al iniciar el tratamiento con com-primidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Si tiene una infección por el VHB y toma comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, su VHB puede empeorar (reagudización) si deja de tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenam

ida. Una "reagudización" se produce cuando la infección por el VHB reaparece repentinamente de forma más grave que antes. No se quede sin suministro de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida Nu se queue sin suministro de compriminos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alatenamida. Vuelva a surtir su receta o hable con su proveedor de atención médica antes de que se agote comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. No deje de tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida sin consultar antes con su proveedor de atención médica.

Si deja de tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, su proveedo de atención médica deberá comprobar su estado de salud con frecuencia y realizarle análisis de sangre con regularidad durante varios meses para controlar su hígado. Es posible que le dé un medicamento para tratar la hepatitis B. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquiel síntoma nuevo o inusual que tenga después de dejar de tomar comprimidos de dolutegravi emtricitabina y tenofovir alafenamida.

comienza a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH-1. Su sistema immunológico puede fortalecerse y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si comienza a tener algún síntoma nuevo después de comenzar a tomar el medicamento contra el VIH-1. **Problemas renales nuevos o que empeoran, incluida la insuficiencia renal**. Su proveedor de atención médica debe realizarle un análisis de sangre y orina para revisar sus riñones antes de que empiece a tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y mientras lo haga. Su proveedor de atención médica puede indicarle que deje de tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida si desarrolla problemas renales nuevos o que empeoran. Demasiado ácido láctico en la sangre (acidosis láctica). El exceso de ácido láctico es una emergencia médica grave pero poco frecuente que puede provocar la muerte. Informe inmediatamente a su

Pueden ocurrir cambios en su sistema inmunológico (Síndrome de reconstitución inmune) cuand

proveedor de atención médica si presenta los siguientes síntomas: debilidad o estar más cansado de lo habitual, dolor muscular inusual, falta de aliento o respiración acelerada, dolor de estómago con náuseas y vómitos, manos y pies fríos o azules, sensación de mareo o aturdimiento, o latidos cardíacos rápidos o Trastornos hepáticos graves. Muy raramente, pueden tener lugar problemas hepáticos graves que pueden provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta estos síntomas: la piel o la parte blanca de los ojos se vuelve amarilla, orina oscura del "color del té", heces de color claro, pérdida del apetito durante varios días o más, náuseas o malestar estomacal. dolor en la zona

Los efectos secundarios más comunes de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamid

problemas para dormir cansancio dolor de cabeza

Fabricado por:

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,

Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.

Las marcas mencionadas son marcas registradas de sus respectivos propietarios

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofov Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenan Almacene los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida a una temperatura Conserve y dispense comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en su frasco original, manteniendo la tapa firmemente cerrada para proteger los comprimidos de la humedad y asegurar que permanezcan secos. El frasco de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida contiene una tapa a

prueba de niños. El envase de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida contiene paquetes desecantes para ayudar a mantener el medicamento seco (protegerlo de la humedad). No retire los paquetes desecantes del envase.

Mantenga los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. nformación general sobre el uso seguro y efectivo de los comprimidos de dolutegravir. emtricitabina A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los enumerados en un folleto de información pa el paciente. No use los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Para una afección para la cual no fue recetada. No dé los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. A otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede ser perjudicial. Puede preguntar a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina

¿Cuáles son los ingredientes de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida? **Ingrediente activo:** Dolutegravir sódico, emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato Ingredientes inactivos: Croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, povidona, almidón sódico glicolato, y estearato de sodio fumárico. El recubrimiento de la película contiene polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

tenofovir alafenamida. Que está escrita para profesionales de la salud. Para obtener más información, llame

Esta información al paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Revisado: 01/2024