Spanish

DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINA y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO TABLETAS 50mg/300mg/300mg

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Medicamento de venta con receta - Lista I

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINA y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO TABLETAS segura y eficazmente. Ver la información para prescripción completa para DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINA y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO TABLETAS.

DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINA y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO tabletas, para uso oral

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA SEVERA CON ESTEATOSIS y EXACERBACIONES POST TRATAMIENTO DE HEPATITIS B

Ver la información de prescripción completa para la advertencia completa.
- **Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos. (5.1)**
- **Se han reportado exacerbaciones agudas de hepatitis B en pacientes co-infectados con HBV y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) y que han descontinuado la terapia anti-hepatitis B, incluyendo lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato, dos componentes de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. Monitoree la función hepática estrechamente en estos pacientes y, de ser apropiado, inicie el tratamiento anti-hepatitis B. (5.2)**

INDICACIONES Y USO

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas, una combinación de dolutegravir (inhibidor de transferencia de cadena de integrasa [INSTI]), lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato (ambos inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos), está indicado para el uso solo como un régimen completo para el tratamiento de la infección por BIH-1 en adultos y pacientes pediátricos pesando 40 kg o más. (1)

Limitaciones del uso:
- Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas por sí solo no está recomendado en pacientes con sustituciones de integrasa asociadas a resistencia o que se sospecha clínicamente de resistencia a la inhibición de transferencia de cadena de integrasa debido a que la dosis de dolutegravir en dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas es insuficiente en estas sub-poblaciones. Ver la información para prescripción de dolutegravir. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
- Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos (12 años de edad y mayores pesando al menos 40 kg): Una tableta una vez al día tomada oralmente sin alimentos. (2.1)
- Si es dosificado con ciertos inductores de UGT1A o CYP3A, entonces el régimen de dosificación recomendado de dolutegravir es 50 mg dos veces al día. Se debe tomar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. (2.2)
- Debido a que dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas son una tableta de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no es recomendado en pacientes que requieren ajuste de la dosis o en pacientes con insuficiencia renal. (2.3)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Tableta: 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (3)

CONTRAINDICACIONES
- Reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato. (4)
- Coadministración con dofetilida. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis: Descontinúe el tratamiento en pacientes que desarrollan síntomas o hallazgos de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. (5.1)
- Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden estar en un riesgo incrementado para empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasa con el uso de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. Se recomiendan pruebas de laboratorio apropiadas antes de iniciar la terapia y el monitoreo para hepatotoxicidad durante la terapia con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas en pacientes con enfermedad hepática subyacente como hepatitis B o C. (5.2)
- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupciones, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción de órganos, incluyendo lesiones hepáticas. Descontinúe dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y otros agentes sospechados inmediatamente si se desarrollan señales o síntomas de reacciones de hipersensibilidad, ya que un retraso en la interrupción del tratamiento puede resultar en una reacción potencialmente mortal. (5.3)
- Pancreatitis: Utilice con cuidado en pacientes pediátricos con un historial de pancreatitis u otros factores de riesgo significativos para pancreatitis. Descontinúe el tratamiento según sea apropiado clínicamente. (5.4)
- Aparición o empeoramiento de insuficiencia renal: Puede incluir insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi. Evalúe la eliminación de creatinina estimada antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. En pacientes en riesgo para disfunción renal, evalúe la eliminación de creatinina estimada, el fósforo sérico, la glucosa en orina y la proteína en orina antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y periódicamente durante el tratamiento. Evite la administración de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas con el uso concurrente o reciente de medicamentos nefrotóxicos. (5.5)
- Descompensación hepática, algunas veces fatal, a ocurrido en pacientes co-infectados con VIH-1/HCV que reciben regímenes basados en interferón y ribavirina. Monitoree para toxicidades asociadas con el tratamiento. Descontinúe dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas según sea medicamente apropiado y considere la reducción de la dosis o la descontinuación de interferón alfa, ribavirina o ambos. (5.6)
- La administración de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no es recomendada en pacientes que reciben otros productos que contienen lamivudina, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida (5.7). No administre en combinación con adefovir dipivoxil (HEPSERA). (5.2)
- Reducciones en la densidad mineral ósea (BMD): Considere la evaluación de la BMD en pacientes con un historial de fracturas patológicas u otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida ósea. (5.8)
- Se ha reportado redistribución/acumulación de grasa corporal y síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antiretroviral combinada. (5.9, 5.10)

REACCIONES ADVERSAS
- En sujetos adultos: Las reacciones adversas más comunes (en aquellos que reciben dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato) son insomnio, fatiga, cefalea, náusea, signos y síntomas nasales, diarrea, tos, erupciones, dolor, depresión y astenia. (6.1)
- En sujetos pediátricos: Las reacciones adversas más comunes (en aquellos que reciben lamivudina) son fiebre y tos. (6.1)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, contacte a Hetero Labs Limited al 1-866-495-1995

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS
- La coadministración de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas con otros medicamentos puede alterar la concentración de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden alterar las concentraciones de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. Las interacciones medicamento-medicamento deben considerarse antes y durante la terapia. (4, 7, 12.3)
- Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no debe ser administrado con otros medicamentos antiretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- Madres lactantes: La lactancia no es recomendada debido al potencial para transmisión del VIH. (8.3)
- Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no está recomendado en pacientes con una eliminación de creatinina menor que 50 mL por minuto. (8.6)

Ver 17 para INFORMACIÓN DE CONSEJO A LOS PACIENTES y etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

Emitido: Agosto de 2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA SEVERA CON ESTEATOSIS y EXACERBACIONES POST-TRATAMIENTO DE HEPATITIS B

1 INDICACIONES Y USO
2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Pacientes Adultos y Pediátricos pesando 40 kg o más
2.2 Recomendaciones de Dosis con Ciertos Medicamentos Concomitantes
2.3 No Recomendado Debido a Ausencia de Ajuste de la Dosis
3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Acidosis Láctica y Hepatomegalia Severa con Esteatosis
5.2 Pacientes con Co-infección con el Virus de Hepatitis B
5.3 Reacciones de Hipersensibilidad
5.4 Pancreatitis
5.5 Aparición o Empeoramiento de Insuficiencia Renal
5.6 uso con Regímenes Basados en Interferón y Ribavirina
5.7 Productos Relacionados que No Son Recomendados
5.8 Efectos en los Huesos
5.9 Redistribución de Grasa
5.10 Síndrome de Reconstitución Inmune
5.11 **Riesgo de Reacciones Adversas o Pérdida de Respuesta Virológica debido a Interacciones con Medicamentos**
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en Pruebas Clínicas
6.2 Experiencia Post-comercialización
7 INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS
7.1 Efecto de Dolutegravir en las Farmacocinéticas de Otros Agentes.
7.2 Efectos de Otros Agentes en las Farmacocinéticas de Dolutegravir
7.3 Interacciones con Medicamentos Establecidas y otras Potencialmente Significativas
7.4 Didanosina
7.5 Inhibidores de Proteasa de VIH-1
7.6 Agentes Antivirales para Hepatitis C
7.7 Medicamentos que Afectan la Función Renal
7.8 Medicamentos que Inhiben los Transportadores Orgánicos de Cationes
7.9 Sorbitol
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.3 Madres Lactantes
8.4 Uso Pediátrico
8.5 Uso Geriátrico
8.6 Pacientes con Función Renal Deteriorada
8.7 Pacientes con Función Hepática Deteriorada
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de Acción
12.2 Farmacodinámicas
12.3 Farmacocinéticas
12.4 Microbiología
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
13.2 Toxicología y/o Farmacología en Animales
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Sujetos Adultos
14.2 Sujetos Pediátricos
16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
17 INFORMACIÓN DE CONSEJO A LOS PACIENTES

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA SEVERA CON ESTEATOSIS y EXACERBACIONES POST-TRATAMIENTO DE HEPATITIS B

Acidosis Láctica y Hepatomegalia Severa con Esteatosis: Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos. Descontinúe dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas si ocurren hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada *[ver Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Exacerbaciones de Hepatitis B: Se han reportado exacerbaciones agudas de hepatitis B en pacientes co-infectados con HBV y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) y que han descontinuado la terapia anti-hepatitis B, incluyendo lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato. La función hepática debe ser monitoreada estrechamente con seguimiento tanto clínico como de laboratorio por al menos varios meses en pacientes que descontinúan dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y que están co-infectados con VIH-1 y HBV. De ser apropiado, puede ser necesario el inicio de la terapia anti-hepatitis B. *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

1 INDICACIONES Y USO

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas está indicado para el uso por sí solo como un régimen completo para el tratamiento de infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos y pacientes pediátricos pesando 40 kg o más.

Limitaciones de Uso:
- Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas por sí solo no es recomendado en pacientes con sustituciones de integrasa asociadas a resistencia o en resistencia clínicamente sospechada al inhibidor de transferencia de cadena de integrasa debido a que la dosis de dolutegravir en dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas es insuficiente en estas sub-poblaciones. Ver la información para prescripción de dolutegravir.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Adultos y Pacientes Pediátricos Pesando 40 kg (88 lbs) o Más

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas son un producto de combinación de dosis fija conteniendo 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato. El régimen de dosificación recomendado de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas en adultos y pacientes pediátricos pesando 40 kg (88 lbs) o más es una tableta una vez al día oralmente sin alimentos.

2.2 Recomendaciones de Dosificación con Ciertos Medicamentos Concomitantes

La dosis de dolutegravir (50 mg) en dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas es insuficiente cuando es coadministrada con los medicamentos listados en la Tabla 1 que pueden reducir las concentraciones de dolutegravir; se recomienda el siguiente régimen de dosificación de dolutegravir.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosificación para Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato Tabletas con Medicamentos Coadministrados

Medicamento Coadministrado	Recomendaciones de Dosificación
Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, o rifampin	El régimen de dosificación recomendado de dolutegravir es 50 mg dos veces al día. Se debe tomar una tableta adicional de dolutegravir 50 mg, separada por 12 horas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.

2.3 No Recomendado Debido a Ausencia de Ajuste de la Dosis

Debido a que dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas son tabletas de combinación de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, dolutegravir en dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no es recomendado en pacientes que requieren ajuste de la dosis o en pacientes con insuficiencia renal (eliminación de creatinina estimada por debajo de 50 mL/min).

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas, 50 mg/300 mg/300 mg son tabletas recubiertas color naranja, con forma de cápsula modificada, biconvexas, grabadas con 'H' en un lado y 'D' y '17' en el otro lado. Cada tableta contiene 50 mg de Dolutegravir (equivalentes a 52,5 mg de dolutegravir sódico), 300 mg de Lamivudina USP y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato (equivalentes a 245 mg de tenofovir disoproxil).

4 CONTRAINDICACIONES

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas está contraindicado en pacientes:
- Con reacciones de hipersensibilidad previas a dolutegravir *[ver Advertencias y Precauciones (5.3)]*, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato.
- Recibiendo dofetilida debido al potencial para concentraciones plasmáticas de dofetilida incrementadas y el riesgo para eventos serios y/o potencialmente mortales con el uso concomitante de dolutegravir *[ver Interacciones con Medicamentos (7)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Acidosis Láctica y Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportadas con el uso de análogos nucleósidos y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos han sido en mujeres. El sexo femenino y la obesidad pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis en pacientes tratados con análogos nucleósidos antirretrovirales. Ver la información para prescripción completa para lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato. El tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en la ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas).

5.2 Pacientes con Co-infección con el Virus de Hepatitis B

Se recomienda que todos los pacientes con VIH-1 sean evaluados para la presencia de HBV crónico antes de iniciar la terapia antiretroviral. Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no están aprobadas para el tratamiento de infección crónica de HBV, y la seguridad y eficacia de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no ha sido establecida en pacientes co-infectados con HBV y VIH-1.

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no debe ser administrado con HEPSERA® (adefovir dipivoxil) *[ver Interacciones con Medicamentos (7)]*.

Efectos en las Bioquímicas Hepáticas Séricas: Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden estar en un riesgo incrementado para empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasa con el uso de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas *[ver Reacciones Adversas (6.1)]*. Ver la información de prescripción completa para dolutegravir. En algunos casos, las elevaciones en las transaminasas fueron consistentes con el síndrome de reconstitución inmune o con la reactivación de hepatitis B, particularmente en el escenario en el que la terapia anti-hepatitis fue retirada. Casos de toxicidad hepática, incluyendo bioquímicas hepáticas séricas elevadas, hepatitis e insuficiencia hepática aguda han sido reportadas en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir sin enfermedad hepática pre-existente u otros factores de riesgo identificables. Lesiones hepáticas inducidas por medicamento llevando a trasplante hepático han sido reportadas con un producto combinado de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Se recomienda el monitoreo para hepatotoxicidad.

Exacerbaciones Post-tratamiento de Hepatitis: Ha ocurrido evidencia clínica y de laboratorio de exacerbaciones de hepatitis después de la descontinuación de lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato. Ver la información de prescripción completa para lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente con seguimiento tanto clínico como de laboratorio por al menos varios meses después de detener el tratamiento.

Aparición de HBV Resistente a Lamivudina: La seguridad y eficacia de lamivudina no ha sido establecida para el tratamiento de hepatitis B crónica en sujetos dualmente infectados con VIH-1 y HBV. La aparición de variantes del virus de hepatitis B asociadas con la resistencia a lamivudina también ha sido reportada en sujetos infectados con VIH-1 que recibieron regímenes antirretrovirales conteniendo lamivudina en la presencia de infección concurrente con el virus de hepatitis B. Ver la información de prescripción completa para lamivudina.

5.3 Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, y fueron caracterizadas por erupciones, hallazgos constitucionales y algunas veces disfunción de órganos, incluyendo lesiones hepáticas. Los eventos fueron reportados en menos de 1% de los sujetos recibiendo dolutegravir en pruebas clínicas de Fase 3. Descontinúe dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y otros agentes sospechados inmediatamente si se desarrollan señales o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero sin limitarse a, erupciones severas acompañadas por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o de articulaciones, ampollas o escamación de la piel, ampollas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad para respirar). El estatus clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, debe monitorearse y se debe iniciar la terapia apropiada. El retraso en la interrupción del tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas u otros agentes sospechados después de la aparición de hipersensibilidad puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

5.4 Pancreatitis

En pacientes pediátricos con un historial de exposición previa a nucleósidos antirretrovirales, un historial de pancreatitis u otros factores de riesgo significativos para el desarrollo de pancreatitis, dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas debe ser utilizado con precaución. El tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas debe detenerse inmediatamente si ocurren señales clínicas, síntomas o anormalidades de laboratorio sugestivas de pancreatitis *[ver Reacciones Adversas (6.1)]*.

5.5 Nueva Aparición o Empeoramiento de Insuficiencia Renal

Debido al requerimiento para ajuste del intervalo de la dosis para tenofovir disoproxil fumarato para paciente con CrCL por debajo de 50 mL/minuto y que el ajuste de la dosis de lamivudina no puede ser alcanzado con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas, los pacientes con una eliminación de creatinina estimada por debajo de 50 mL/minuto no deben recibir dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.

Insuficiencia renal, incluyendo casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa), ha sido reportada con el uso de tenofovir disoproxil fumarato *[ver Reacciones Adversas (6.2)]*.

Se recomienda que la eliminación de creatinina estimada sea evaluada en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y según sea clínicamente apropiado durante la terapia con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluyendo pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil (HEPSERA), se recomienda que la eliminación de creatinina estimada, el fósforo sérico, la glucosa en orina y la proteína en orina sean evaluados antes de iniciar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y periódicamente durante la terapia con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas deben evitarse con el uso concurrente o reciente de agentes nefrotóxicos (p.ej. dosis altas o múltiples de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs) *[ver Interacciones con Medicamentos (7.7)]*. Casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas o múltiples de NSAIDs han sido reportados en pacientes infectados con VIH con factores de riesgo para disfunción renal que aparentaron ser estables en tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los NSAIDs, de ser necesario, en pacientes en riesgo para disfunción renal.

Dolo óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor muscular o debilidad pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y deben incitar una evaluación de la función renal de los pacientes en riesgo.

5.6 Uso con Regímenes Basados en Interferón y Ribavirina

Los pacientes que reciben interferón alfa con o sin ribabirin y dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas deben ser monitoreados estrechamente para toxicidades asociadas con el tratamiento, especialmente descompensación hepática. Ver la información de prescripción completa para lamivudina. La descontinuación de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas debe considerarse según sea médicamente apropiado. La reducción de la dosis o la descontinuación de interferón alfa, ribavirina o ambos también debe considerarse si se observa un empeoramiento de las toxicidades clínicas, incluyendo la descompensación hepática (p.ej. Child Pugh mayor que 6) (ver la información de prescripción completa para interferón y ribavirina).

5.7 Productos Relacionados que No Son Recomendados

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas contiene dosis fijas de un INSTI (dolutegravir) y 2 análogos de nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa (lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato); la administración concomitante de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas con otros productos que contienen lamivudina, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida no es recomendada.

5.8 Efectos Óseos y Tenofovir Disoproxil Fumarato

Densidad Mineral Ósea: En pruebas clínicas en adultos infectados con VIH-1, tenofovir disoproxil fumarato fue asociado con reducciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (BMD) e incrementos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, sugiriendo un recambio óseo incrementado en relación con los comparadores. Los niveles séricos de la hormona paratiroides y los niveles de Vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibían tenofovir disoproxil fumarato.

Se condujeron pruebas clínicas evaluando tenofovir disoproxil fumarato en sujetos pediátricos y adolescentes. Bajo circunstancias normales, BMD incrementa rápidamente en los pacientes pediátricos. En sujetos infectados con VIH-1 con edades de 2 años a menores de 18 años, los efectos óseos fueron similares a los observados en sujetos adultos y sugieren un recambio óseo incrementado. El aumento en la BMD del cuerpo total fue menor en los sujetos pediátricos infectados con VIH-1 y tratados con tenofovir disoproxil fumarato en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en sujetos adolescentes infectados con hepatitis B crónica con edades de 12 años a menores que 18 años. En todas las pruebas pediátricas, el crecimiento esquelético (altura) no pareció ser afectado. Para mayor información, consulte la información de prescripción para tenofovir disoproxil fumarato.

Los efectos de los cambios en la BMD asociados con tenofovir disoproxil fumarato y los cambios en los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas son desconocidos. Las evaluaciones de BMD deben considerarse para pacientes adultos y pediátricos con un historial de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida ósea. Aunque el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D no fue estudiado, dicha suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Se debe obtener una consulta apropiada si se sospechan anormalidades óseas.

Defectos de Mineralización: Casos de osteomalacia asociados con tubulopatía renal proximal, manifestados como dolor óseo o dolor en las extremidades que puede contribuir a fracturas, han sido reportados en asociación con el uso de tenofovir disoproxil fumarato *[ver Reacciones Adversas (6.2)]*. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Hipofosfatemia y osteomalacia secundarios a tubulopatía renal proximal deben considerarse en los paciente en riesgo de disfunción renal que se presentan con síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato *[ver Advertencias y Precauciones (5.5)]*.

5.9 Redistribución de Grasa

La redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento de la grasa dorso-cervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, agrandamiento de mamas, y oaparienca cushingoide p han sido observados en pacientes que reciben terapia antiretroviral. Actualmente, se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

5.10 Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antiretroviral combinada, incluyendo dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. Durante la fase inicial del tratamiento antiretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, Neumonía *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis), que pueden necesitar tratamiento y evaluación adicional.

Los trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) también han sido reportados de ocurrir en el escenario de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo a la aparición es más variable y puede ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento.

5.11 Riesgo de Reacciones Adversas o Pérdida de Respuesta Virológica debido a Interacciones con Medicamentos

El uso concomitante de dolutegravir y otros medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a *[ver Contraindicaciones (4), Interacciones con Medicamentos (7.3)]*:
- Pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas de exposiciones mayores a medicamentos concomitantes

Para los medicamentos concomitantes en los que la interacción puede ser mitigada, ver la Tabla 5 para los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluyendo recomendaciones de dosificación. Considere el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante la terapia con dolutegravir; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con dolutegravir, y monitoree para las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias son discutidas en otras secciones del etiquetado:
- Acidosis Láctica y Hepatomegalia Severa con Esteatosis *[ver Advertencia Encuadrada, Advertencias y Precauciones (5.1.)]*.
- Efectos en las Bioquímicas Hepáticas Séricas en Pacientes con Co-infección por Hepatitis B o C *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.
- Exacerbación Severa Aguda de Hepatitis *[ver Advertencia Encuadrada, Advertencias y Precauciones (5.2)]*.
- Reacciones de Hipersensibilidad *[ver Advertencias y Precauciones (5.3)]*.
- Pancreatitis *[ver Advertencias y Precauciones (5.4)]*.
- Aparición o Empeoramiento de Insuficiencia Renal *[ver Advertencias y Precauciones (5.5)]*.
- Descompensación Hepática en Pacientes Co-infectados con VIH-1 y Hepatitis C *[ver Advertencias y Precauciones (5.6)]*.
- Efectos Óseos de Tenofovir Disoproxil Fumarato *[ver Advertencias y Precauciones (5.8)]*.
- Redistribución de Grasa *[ver Advertencias y Precauciones (5.9)]*.
- Síndrome de Reconstitución Inmune *[ver Advertencias y Precauciones (5.10)]*.

6.1 Experiencia en Pruebas Clínicas

Debido a que las pruebas clínicas son conducidas bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en las pruebas clínicas de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Dolutegravir, Lamivudina, Tenofovir Disoproxil Fumarato

Reacciones de Hipersensibilidad Serias a Dolutegravir: - En pruebas clínicas, han ocurrido reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, uno de los componentes de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas *[ver Advertencias y Precauciones (5.3)]*. Estas reacciones de hipersensibilidad han sido caracterizadas por erupciones, hallazgos constitucionales y algunas veces disfunción de órganos, incluyendo lesiones hepáticas.

Sujetos sin Experiencia en el Tratamiento: En SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de dolutegravir 50 mg con una dosis fija de sulfato de abacavir y lamivudina (n=414) una vez al día o una dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n=419) una vez al día (el tratamiento estudiado fue cegado hasta la Semana 96 y fue de etiqueta abierta desde la Semana 96 hasta la Semana 144). Durante 144 semanas, las tasas de eventos adversos que llevaron a la descontinuación fueron 4% en los sujetos que recibían dolutegravir 50 mg + dosis fija de sulfato de abacavir y lamivudina y 14% en los sujetos que recibían la dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato una vez al día.

Las ADR emergentes del tratamiento de intensidad moderada a severa observadas en al menos 2% de los sujetos en cualquiera de las ramas de tratamiento de SINGLE se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones Adversas al Medicamento Emergentes del Tratamiento de al Menos Intensidad Moderada (Grados 2 a 4) y una Frecuencia de al Menos 2% en Sujetos Sin Experiencia en el Tratamiento en SINGLE (Análisis a la Semana 144)

Reaccion Adversa	Dolutegravir + Sulfato de Abacavir y Lamivudina Una Vez al Día (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato Una Vez al Día (n = 419)
Psiquiátrica		
Insomnio	3%	3%
Depresión	1%	2%
Sueños anormales	< 1%	2%
Sistema Nervioso		
Mareo	< 1%	5%
Cefalea	2%	2%
Gastrointestinal		
Náusea	< 1%	3%
Diarrea	< 1%	2%
Trastornos Generales		
Fatiga	2%	2%
Piel y Tejidos Subcutáneos		
Erupciones[a]	< 1%	6%
Oído y Laberinto		
Vértigo	0	2%

[a] Incluye términos agrupados: erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa.

Sujetos con Experiencia en el Tratamiento: SAILING es una prueba internacional doble ciego en sujetos adultos sin experiencia en INSTI y con experiencia en tratamiento antirretroviral. Los sujetos fueron aleatorizados y recibieron ya sea dolutegravir 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con un régimen de fondo seleccionado por los investigadores consistente de hasta 2 agentes, incluyendo al menos un agente completamente activo. A 48 semanas, la tasa de eventos adversos llevando a la descontinuación fue consistente con la vista en la población general de pacientes sin experiencia en el tratamiento. Ver la información de prescripción completa para dolutegravir.

Las RAs observadas en el subgrupo de sujetos que recibieron dolutegravir + dosis fija de sulfato de abacavir y lamivudina fueron generalmente consistentes con los vistos en la población general de pacientes sin experiencia en el tratamiento.

Reacciones Adversas Menos Comunes Observadas en Pruebas sin Experiencia al Tratamiento y con Experiencia al Tratamiento: Las siguientes RAs ocurrieron en menos de 2% de los sujetos sin experiencia al tratamiento o con experiencia al tratamiento recibiendo dolutegravir en un régimen combinado en cualquier prueba. Estos eventos han sido incluidos debido a su seriedad y evaluación de una relación causal potencial.

Trastornos Gastrointestinales: Dolor abdominal, malestar abdominal, flatulencia, dolor abdominal superior, vómito.

Trastornos Hepatobiliares: Hepatitis.

Trastornos Músculo-Esqueléticos: Miositis.

Trastornos Psiquiátricos: Ideación, intento, comportamiento o culminación suicida. Estos eventos fueron observados primariamente en sujetos con un historial pre-existente de depresión y otras enfermedades psiquiátricas.

Trastornos Renales y Urinarios: Insuficiencia renal.

Trastornos de la Piel y de Tejidos Subcutáneos: Prurito.

Anormalidades de Laboratorio: *Sujetos sin Experiencia en el Tratamiento.* Las anormalidades de laboratorio seleccionadas (Grados 2 a 4) con un empeoramiento de grado desde la línea base y que representan la toxicidad de peor grado en al menos 2% de los sujetos en SINGLE se presentan en la Tabla 3. El cambio medio observado desde la línea base para los valores de lípidos seleccionados se presenta en la Tabla 4.

Tabla 3. Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas (Grados 2 a 4) en Sujetos Sin Experiencia en el Tratamiento en SINGLE (Análisis a la Semana 144)

Anormalidad de Laboratorio	Dolutegravir + Sulfato de Abacavir y Lamivudina Una Vez al Día (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabina/ Tenofovir Disoproxil Fumarato Una Vez al Día (n = 419)
ALT		
Grado 2 (> 2,5 a 5,0 x ULN)	3%	5%
Grado 3 a 4 (> 5,0 x ULN)	1%	< 1%
AST		
Grado 2 (> 2,5 a 5,0 x ULN)	3%	4%
Grado 3 a 4 (> 5,0 x ULN)	1%	3%
Creatina quinasa		
Grado 2 (6,0 a 9,9 x ULN)	5%	3%
Grado 3 a 4 (10,0 x ULN)	7%	8%
Hiperglucemia		
Grado 2 (126 a 250 mg/dL)	9%	6%
Grado 3 (> 250 mg/dL)	2%	< 1%
Lipasa		
Grado 2 (> 1,5 a 3,0 x ULN)	11%	11%
Grado 3 a 4 (> 3,0 x ULN)	5%	4%
Neutrófilos totales		
Grado 2 (0,75 a 0,99 x 10^9)	4%	5%
Grado 3 to 4 (< 0,75 x 10^9)	3%	3%

ULN = Límite superior de normal.

Tabla 4. Cambio Medio desde la Línea Base en Valores de Lípidos en Ayunas en Sujetos Sin Experiencia en el Tratamiento en SINGLE (Análisis a la Semana 144[a])

Lípido	Dolutegravir + Sulfato de Abacavir y Lamivudina Una Vez al Día (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato Una Vez al Día (n = 419)
Colesterol (mg/dL)	24,0	26,7
Colesterol HDL (mg/dL)	5,4	7,2
Colesterol LDL (mg/dL)	16,0	14,6
Triglicéridos (mg/dL)	13,6	31,9

[a] Los sujetos tomando agentes reductores de lípidos en la línea base fueron excluidos de estos análisis (dolutegravir + dosis fija de sulfato de abacavir y lamivudina n = 30 y dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato n = 27). Setenta y dos sujetos iniciaron un agente reductor de lípidos post-línea base; sus últimos valores en tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) fueron utilizados sin importar si descontinuaron el agente (dolutegravir + dosis fija de sulfato de abacavir y lamivudina n = 36 y dosis fija de fixed-dose efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato n = 36).

Sujetos con Experiencia en el Tratamiento: Las anormalidades de laboratorio observadas en SAILING fueron generalmente similares comparadas con las observaciones vistas en las pruebas sin experiencia en tratamiento.

Co-infección con Virus Hepatitis B y/o Hepatitis C: En Pruebas de Fase 3, se permitió que sujetos con co-infección con el virus hepatitis B y/o C se enrolaran siempre y cuando la línea base de las pruebas químicas hepáticas no excediera 5 veces el límite superior de normal. En general, el perfil de seguridad en sujetos con co-infección con el virus hepatitis B y/o C fue similar al observado en sujetos sin co-infección con hepatitis B o C, aunque las tasas de anormalidades de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con co-infección con hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. Las anormalidades de ALT grados 2 a 4 en sujetos co-infectados con hepatitis B y/o C comparado con mono-infectados con VIH recibiendo dolutegravir fueron observadas en 18% vs 3% con la dosis de 50 mg una vez al día y 13% vs 8% con la dosis de 50 mg dos veces al día. Elevaciones en las químicas hepáticas consistentes con el síndrome de reconstitución inmunológica fueron observadas en algunos sujetos con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir, particularmente en el escenario en el que la terapia anti-hepatitis fue retirada *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Cambios en la Creatinina Sérica: Se ha mostrado que dolutegravir incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal *[ver Farmacología Clínica (12.2)]*. Los incrementos en la creatinina sérica ocurrieron dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante 96 semanas. En sujetos sin experiencia en el tratamiento, un cambio medio de la línea base de 0,15 mg por dL (rango: -0,32 mg por dL a 0,65 mg por dL) fue observado después de 96 semanas de tratamiento. Los incrementos en creatinina fueron comparables por Nortes de fondo y fueron similares en sujetos con experiencia en el tratamiento.

Experiencia de Pruebas Clínicas en Sujetos Pediátricos: IMPAACT P1093 es una prueba multicentro, a etiqueta abierta, no comparativa en marcha de aproximadamente 160 sujetos pediátricos infectados con VIH-1 con edades de 4 semanas a menores de 18 años, de los cuales 46 sujetos con experiencia en el tratamiento y sin experiencia con INSTI con edades de 6 a menos de 18 años han sido enrolados *[ver Uso en Poblaciones Específicas (8.4), Estudios Clínicos (14.2)]*.

El perfil de reacciones adversas fue similar que el de los adultos. Las RAs Grado 2 reportadas por más de un sujeto fueron recuento de neutrófilos reducido (n=3) y diarrea (n=2). No se reportó ningún RA de Grado 3 o 4 relacionado al medicamento. Ningún RA llevó a la descontinuación.

Las anormalidades de laboratorio de Grado 3 o 4 reportadas en más de un sujeto fueron bilirrubina total elevada (n=3) y recuento de neutrófilos reducido (n=2). Los cambios en la creatinina sérica fueron similares a los observados en adultos.

Pancreatitis: La pancreatitis, que ha sido fatal en algunos casos, ha sido observada en sujetos pediátricos con experiencia con nucleósidos antirretrovirales que recibieron lamivudina sola o en combinación con otros agentes antirretrovirales. En una prueba de escalación de dosis a etiqueta abierta (NUCA2002), 14 sujetos (14%) desarrollaron pancreatitis mientras recibían monoterapia con lamivudina. Tres de estos sujetos murieron por complicaciones de pancreatitis. En un segundo ensayo abierto (NUCA2005), 12 sujetos (18%) desarrollaron pancreatitis. En la Prueba ACTG300, la pancreatitis no fue observada en 236 sujetos aleatorizados a lamivudina más zidovudina. Pancreatitis fue observada en 1 sujeto de esta prueba que recibió lamivudina a etiqueta abierta en combinación con zidovudina y ritonavir después de la descontinuación de la monoterapia con didanosina *[ver Advertencias y Precauciones (5.4)]*.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: ***Pruebas Clínicas en Pacientes Adultos con Infección por VIH-1:*** Más de 12,000 sujetos han sido tratados con tenofovir disoproxil fumarato solo o en combinación con otros productos farmacéuticos antirretrovirales por períodos de 28 días a 215 semanas en pruebas clínicas y programas de acceso expandido. Un total de 1,544 sujetos recibieron tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día en pruebas clínicas; más de 11,000 sujetos han recibido tenofovir disoproxil fumarato en programas de acceso expandido.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual que 10%, Grados 2 a 4) identificadas de cualquiera de las 3 pruebas clínicas controladas amplias incluyen erupciones, diarrea, cefalea, dolor, depresión, astenia y náusea.

Cambios en la Densidad Mineral Ósea: En sujetos adultos infectados con VIH-1 en el Estudio 903, hubo una reducción porcentual media significativamente mayor desde la línea base en la BMD en la espina lumbar en los sujetos que recibían tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz (-2,2% ± 3,9) en comparación con los sujetos que recibían estavudina + lamivudina + efavirenz (-1,0% ± 4,6) durante 144 semanas. Los cambios en la BMD en la cadera fueron similares entre los dos grupos de tratamiento (-2,8% ± 3,5 en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato versus -2,4% ± 4,5 en el grupo de estavudina). En ambos grupos, la mayoría de la reducción de la BMD ocurrió en las primeras 24 a 48 semanas de la prueba y esta reducción se sostuvo hasta la Semana 144. Veintiocho por ciento de los sujetos tratados con tenofovir disoproxil fumarato versus 21% de los sujetos tratados con estavudina perdieron al menos 5% de la BMD en la espina o 7% de la BMD en la cadera. Fracturas clínicamente relevantes (excluyendo los dedos de las manos y los pies) fueron reportadas en 4 sujetos en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato y en 6 sujetos en el grupo de estavudina. Adicionalmente, hubo incrementos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica específica de los huesos, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico, y telopéptido N urinario) y niveles séricos más altos de la hormona paratiroides y de Vitamina D 1,25 para fosfatasa alcalina específica de los huesos; estos cambios resultaron en valores que permanecieron dentro del rango normal *[ver Advertencias y Precauciones (5.8)]*.

6.2 Experiencia Post-comercialización

En adición a las reacciones adversas reportadas de las pruebas clínicas, las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-comercialización para cada uno de los componentes individuales de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia y establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Dolutegravir

Trastornos Hepatobiliares: Insuficiencia hepática aguda, hepatotoxicidad.

Músculo-esquelético: Artralgia, mialgia.

Psiquiátricos: Ansiedad

Lamivudina

Cuerpo Entero: Redistribución/acumulación de grasa corporal *[ver Advertencias y Precauciones (5.9)]*.

Endocrino y Metabólico: Hiperglucemia.

Generales: Debilidad.

Hémica y Linfática: Anemia (incluyendo aplasia pura de glóbulos rojos y anemias severas progresando durante la terapia).

Hepáticas y Pancreáticas: Acidosis láctica y esteatosis hepática *[ver Advertencias y Precauciones (5.1)]*, exacerbaciones post-tratamiento de hepatitis B *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Hipersensibilidad: Anafilaxis, urticaria.

Músculo-esquelético: Debilidad muscular, elevación de CPK, rabdomiólisis.

Piel: Alopecia, prurito.

Tenofovir Disoproxil Fumarato

Trastornos del Sistema Inmune: reacciones alérgicas, incluyendo angioedema.

Trastornos del Metabolismo y Nutrición: acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales: disnea.

Trastornos Gastrointestinales: pancreatitis, amilasa incrementada, dolor abdominal.

Trastornos Hepatobiliares: esteatosis hepática, hepatitis, enzimas hepáticas incrementadas (más comúnmente AST, ALT gamma GT).

Trastornos de la Piel y de Tejidos Subcutáneos: erupciones.

Trastornos Músculo-esqueléticos y de Tejidos Conectivos: rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía.

Trastornos Renales y Urinarios: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluyendo casos agudos), diabetes insípidus nefrogénica, insuficiencia renal, creatinina incrementada, proteinuria, poliuria.

Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración: astenia.

Las siguientes reacciones adversas, listadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden ocurrir como una consecuencia de tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

7 INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

7.1 Efectos de Dolutegravir en las Farmacocinéticas de Otros Agentes

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores de cationes orgánicos renales OCT2 (IC_{50} = 1,93 microM) y el transportador de extrusión de multi-medicamentos y toxinas (MATE) 1 (IC_{50} = 6,34 microM). *In vivo*, dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina inhibiendo OCT2 y potencialmente MATE1. Dolutegravir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos eliminados vía OCT2 o MATE1 (dofetilida y metformina, Tabla 6) *[ver Contraindicaciones (4), Interacciones con Medicamentos (7.3)]*.

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores basolaterales renales, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC_{50} = 2,12 microM) y OAT3 (IC_{50} = 1,97 microM). Sin embargo, *in vivo*, dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de tenofovir o para-amino hipurato, substratos de OAT1 y OAT3.

In vitro, dolutegravir no inhibió (IC_{50} mayor que 50 μM) los siguientes: citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato (UPD)-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, P-glicoproteína (P-gp), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba biliar de exportación de sal (BSEP), polipéptido de transporte de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteína de resistencia a multi-medicamentos (MRP)2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4. En base a estos datos y en los resultados de las pruebas de interacción con medicamentos, no se espera que dolutegravir afecte las farmacocinéticas de los medicamentos que son substratos de estas enzimas o transportadores.

En pruebas de interacción con medicamentos, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en las farmacocinéticas de los siguientes medicamentos: daclatasvir, tenofovir, metadona, midazolam, rilpivirina y anticonceptivos orales conteniendo norgestimato y etinil estradiol. Utilizando comparaciones de estudios cruzados con los datos farmacocinéticos históricos para cada medicamento interactuante, dolutegravir no apareció afectar las farmacocinéticas de los siguientes medicamentos: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir y boceprevir.

7.2 Efectos de Otros Agentes en las Farmacocinéticas de Dolutegravir

Dolutegravir es metabolizado por UGT1A1 con alguna contribución de CYP3A. Dolutegravir es también un substrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP, y P-gp *in vitro*. Los medicamentos que inducen estas enzimas y transportadores pueden reducir las concentraciones plasmáticas y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La co-administración de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas pueden incrementar la concentración plasmática de dolutegravir.

Etravirina reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero el efecto de etravirina fue mitigado por la coadministración de lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir, y se espera que sea mitigada por atazanavir/ritonavir (Tabla 5) *[ver Interacciones con Medicamentos (7.3), Farmacología Clínica (12.3)]*.

In vitro, dolutegravir no fue un substrato de OATP1B1 o OATP1B3.

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, tenofovir, boceprevir, daclatasvir, prednisona, rifabutin y omeprazol no tuvieron efectos clínicamente significativos en las farmacocinéticas de dolutegravir.

7.3 Interacciones con Medicamentos Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

No se condujeron pruebas de interacción medicamento-medicamento con las tabletas de combinación de dosis fija de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato.

La Tabla 5 muestra recomendaciones clínicas como resultado de las interacciones medicamentosas con dolutegravir. Estas recomendaciones se basan ya sea en pruebas de interacción con medicamentos o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial para eventos adversos serios o pérdida de eficacia. *[ver Farmacología Clínica (12.3).]*

Tabla 5. Interacciones con Medicamentos Establecidas y Otras Potencialmente Significativas para Dolutegravir: Las Alteraciones en la Dosis o Régimen pueden ser Recomendadas En Base a las Pruebas de Interacción con Medicamentos o en las Interacciones Predichas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efectos en la Concentración de Dolutegravir y/o del Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales de VIH-1		
Inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa: Etravirina[a]	↓ Dolutegravir	El uso de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas con etravirina sin la coadministración de atazanavir/ ritonavir, darunavir/ ritonavir o lopinavir/ritonavir no es recomendado.
Inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa: Efavirenz[a]	↓ Dolutegravir	Ajuste la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir debe ser tomada, separada por 12 horas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.
Inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa: Nevirapina	↓ Dolutegravir	Evite la coadministración con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas ya que hay datos insuficientes para hacer recomendaciones de dosificación.
Inhibidores de proteasa: Fosamprenavir/ritonavir[a] Tipranavir/ritonavir[a]	↓ Dolutegravir	Ajuste la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir debe ser tomada, separada por 12 horas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.
Otros Agentes		
Dofetilida	↑ Dofetilida	La coadministración está contraindicada con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas [ver Contraindicaciones (4)].
Carbamazepina[a]	↓ Dolutegravir	Ajuste la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir debe ser tomada, separada por 12 horas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.
Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital Mosto de St. John (*Hypericum perforatum*)	↓ Dolutegravir	Evite la coadministración con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas ya que hay datos insuficientes para hacer recomendaciones de dosificación.
Medicamentos conteniendo cationes polivalentes (p.ej., Mg o Al): Antiácidos[a] o laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos amortiguados	↓ Dolutegravir	Administre dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contiene cationes polivalentes.
Suplementos orales de calcio o hierro, incluyendo multivitaminas que contienen calcio o hierro[a]	↓ Dolutegravir	Administre dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contienen calcio o hierro. Alternativamente, dolutegravir y los suplementos que contienen calcio o hierro pueden ser tomados junto con los alimentos.
Metformina	↑Metformin	Con el uso concomitante, limite la dosis diaria total de metformina a 1000 mg ya sea cuando inicie metformina o dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. Cuando interrumpa dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas, puede ser necesario ajustar la dosis de metformina. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre cuando inicie el uso concomitante y después de la descontinuación de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.
Rifampin[a]	↓ Dolutegravir	Ajuste la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir debe ser tomada, separada por 12 horas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.

[a] *Ver Farmacología Clínica (12.3) Tabla 8 o Tabla 9 para la magnitud de la interacción.*

7.4 Didanosina

La coadministración de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y didanosina debe llevarse a cabo con precaución, y los pacientes que reciban esta combinación deben ser monitoreados estrechamente para reacciones adversas asociadas a didanosina. Didanosina debe descontinuarse en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas con didanosina.

Cuando tenofovir disoproxil fumarato fue administrado con didanosina, C_{max} y AUC de didanosina incrementaron significativamente *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más altas de didanosina pueden potenciar las reacciones adversas asociadas con didanosina, incluyendo pancreatitis y neuropatía. La supresión de los recuentos celulares $CD4^+$ ha sido observada en pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato con didanosina 400 mg al día.

En pacientes que pesan más de 60 kg, la dosis de didanosina debe reducirse a 250 mg una vez al día cuando es coadministrada con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. No hay datos disponibles para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes adultos o pediátricos pesando menos de 60 kg. Cuando son coadministradas, dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y didanosina EC pueden ser tomadas bajo condiciones de ayuno o con una comida ligera (menor que 400 kcal, 20% grasa).

7.5 Inhibidores de Proteasa de VIH-1

Tenofovir disoproxil fumarato reduce el AUC y Cmin de atazanavir *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*. Cuando son coadministrados con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas, se recomienda que atazanavir 300 mg sean dados con ritonavir 100 mg. Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no deben ser coadministrados con atazanavir sin ritonavir.

Se demostrado que lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministrado con ritonavir, y darunavir coadministrado con ritonavir incrementan las concentraciones de tenofovir *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*. Tenofovir disoproxil fumarato es un substrato de P-glicoproteína (Pgp) y de los transportadores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Cuando tenofovir disoproxil fumarato es coadministrado con un inhibidor de estos transportadores, se puede observar un incremento en la absorción. Los pacientes que reciben dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas concomitantemente con lopinavir/ritonavir, atazanavir potenciado por ritonavir o darunavir potenciado por ritonavir deben ser monitoreados para reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato. Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas deben descontinuarse en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato.

7.6 Agentes Antivirales para Hepatitis C

Se ha demostrado que la coadministración de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y ledipasvir/sofosbuvir (HARVONI) o sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA) incrementa la exposición a tenofovir *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*.

En pacientes que reciben dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas concomitantemente con sofosbuvir/velpatasvir, monitoree para reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato.

En pacientes que reciben dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir sin una combinación de inhibidor de proteasa de VIH-1/ritonavir o un inhibidor de proteasa de VIH-1/cobicistat, monitoree para reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato.

En pacientes que reciben dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir y una combinación de inhibidor de proteasa de VIH-1/ritonavir o un inhibidor de proteasa de VIH-1/cobicistat, considere una terapia alternativa de HCV o antiretroviral, ya que la seguridad de las concentraciones incrementadas de tenofovir en este escenario no ha sido establecida. Si la coadministración es necesaria, monitoree para reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato.

7.7 Medicamentos que Afectan la Función Renal

Debido a que tenofovir es eliminado primariamente por los riñones *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*, la coadministración de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas con medicamentos que reducen la función renal o que compiten para la secreción tubular activa pueden incrementar las concentraciones séricas de tenofovir y/o incrementar las concentraciones de otros medicamentos eliminados renalmente. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a, adefovir dipivoxil, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p.ej., gentamicina), y dosis altas de NSAIDs *[ver Advertencias y Precauciones (5.5)]*.

7.8 Medicamentos que Inhiben los Transportadores de Cationes Orgánicos

Lamivudina, uno de los componentes de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas, es eliminado predominantemente en la orina por medio de la secreción activa de cationes orgánicos. La posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente debe considerarse, particularmente cuando su ruta principal de eliminación es la secreción renal activa vía el sistema de transporte de cationes orgánicos (p.ej. trimetoprim) *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*. No hay datos disponibles con relación a las interacciones con otros medicamentos que tienen mecanismos de eliminación renal similares a los de lamivudina.

7.9 Sorbitol

La coadministración de dosis únicas de lamivudina y sorbitol resultó en una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en las exposiciones a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría C. No existen pruebas adecuadas y bien controladas en mujeres embarazadas. Estudios reproductivos con los componentes de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas han sido realizados en animales (ver las secciones de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina a continuación). Los estudios reproductivos en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos. Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas debe ser utilizado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera los riesgos.

Datos en Animales

Dolutegravir: Los estudios reproductivos realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 50 veces la dosis humana de 50 mg una vez al día no revelaron evidencia de fertilidad deteriorada o daño al feto por dolutegravir.

La administración oral de dolutegravir a ratas embarazadas a dosis de hasta 1,000 mg por kg al día, aproximadamente 50 veces la exposición clínica en humanos de 50 mg una vez al día basada en el AUC, de los días 6 a 17 de gestación no provocó toxicidad maternal, toxicidad del desarrollo o teratogenicidad. La administración oral de dolutegravir a conejas embarazadas a dosis de hasta 1,000 mg por kg al día, aproximadamente 0,74 veces la exposición clínica en humanos de 50 mg una vez al día basada en el AUC, de los días 6 a 18 de gestación no provocó toxicidad del desarrollo o teratogenicidad. En conejas, la toxicidad maternal (consumo de alimentos reducido, heces/orina escasas/ausentes, supresión del aumento de peso corporal) fue observada a 1,000 mg por kg.

Lamivudina: Estudios en ratas embarazadas mostraron que lamivudina es transferida al feto a través de la placenta. Estudios reproductivos con lamivudina administrada oralmente han sido realizados en ratas y conejas a dosis que producen niveles plasmáticos de hasta 32 veces la exposición en humanos para una dosis de 300 mg. No se observó ninguna evidencia de teratogenicidad derivada de lamivudina. Se observó evidencia de embrioletatilidad temprana en los conejos a niveles de exposición similares a los observados en humanos, pero no hubo ninguna indicación de este efecto en las ratas a niveles plasmáticos de hasta 32 veces los de los humanos.

Tenofovir disoproxil fumarato: Se han realizado estudios reproductivos en ratas y conejas a dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis humana basada en comparaciones de la superficie de área corporal, no revelaron ninguna evidencia de deterioro de la fertilidad o daño a los fetos derivado de tenofovir.

8.3 Madres Lactantes

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH-1 no amamanten a sus infantes para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección con VIH-1.

Debido al potencial de transmisión del VIH-1 y del potencial para reacciones adversas serias en infantes lactantes, instruya a las madres a no amamantar.

Dolutegravir

Estudios en ratas lactantes y sus crías indicaron que dolutegravir estaba presente en la leche de las ratas. Se desconoce si dolutegravir es excretado en la leche materna humana.

Lamivudina

Lamivudina es excretada en la leche materna humana.

Tenofovir Disoproxil Fumarato

Muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas con VIH-1 en la primera semana post-parto mostraron que tenofovir es secretado en la leche humana.

8.4 Uso Pediátrico

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas debe administrarse solamente a pacientes con un peso corporal de al menos 40 kg.

8.5 Uso Geriátrico

Las pruebas clínicas de dolutegravir, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato no incluyen un número suficiente de sujetos con edades de 65 años o mayores para determinar si responderán diferentemente que los sujetos más jóvenes. En general, se debe ejercitar precaución en la administración de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas en pacientes de edad avanzada que reflejan una frecuencia más alta de función hepática, renal o cardiaca reducida, y de las terapias concomitantes o de cualquier otra terapia con medicamentos *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*.

8.6 Pacientes con Función Renal Deteriorada

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no se recomiendan para pacientes con eliminación de creatinina menor que 50 mL por minuto, ya que dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas son una combinación a dosis fija y la dosis de los componentes individuales no puede ajustarse. Si una reducción de la dosis de lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato, dos componentes de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas es requerida para pacientes con eliminación de creatinina menor que 50 mL por minutos, se deben utilizar los componentes individuales *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*.

8.7 Pacientes con Función Hepática Deteriorada

Dolutegravir

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos correspondientes. No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Calificación Child-Pugh A o B). El efecto de la insuficiencia hepática severa (Calificación Child-Pugh C) en las farmacocinéticas de dolutegravir no ha sido estudiado. Por lo tanto, no se recomienda dolutegravir para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa *[ver Farmacología Clínica (12.3)]*.

10 SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico conocido para sobredosis con dolutegravir lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. Si ocurre una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado y se deben aplicar tratamientos estándar de apoyo según sea requerido.

Dolutegravir

Debido a que dolutegravir es altamente unido a proteínas de plasma, es poco probable que sea removido significativamente por medio de diálisis.

Lamivudina

Debido a que una cantidad insignificante de lamivudina fue removida por hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua, y diálisis peritoneal automatizada, se desconoce si la hemodiálisis continua brindará un beneficio clínico en el caso de una sobredosis con lamivudina.

Tenofovir Disoproxil Fumarato

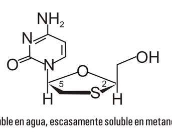
Experiencia clínica limitada a dosis más altas que la dosis terapéutica de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg está disponible. En el Estudio 901, 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato fueron administrados a 8 sujetos oralmente por 28 días. No se reportaron reacciones adversas severas. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

Tenofovir es removido eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió aproximadamente 10% de la dosis administrada de tenofovir.

11 DESCRIPCIÓN

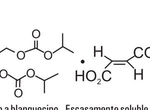
Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas son para administración oral. Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Dolutegravir (equivalentes a 52,6 mg de dolutegravir sódico), 300 mg de Lamivudina USP y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato (equivalentes a 245 mg de tenofovir disoproxil). Adicionalmente, cada tableta contiene los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, povidona, glicolato de almidón de sodio y estearil fumarato de sodio. Las tabletas tienen una película color naranja que contiene óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, glicol polietileno, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

Dolutegravir, como dolutegravir sódico, un INSTI de VIH. El nombre químico de dolutegravir sódico es Sodio (4R, 12as)-9-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1', 2': 4, 5] pirazino [2,1-b] [1,3]oxazina -7-olato. La fórmula empírica es $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ y el peso molecular es 441,37 g por mol. Tiene la siguiente fórmula estructural:



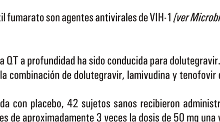
Dolutegravir sódico es un polvo de color blanquecino o blanco a amarillo claro y es muy ligeramente soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

Lamivudina (conocida también como 3TC), es un análogo nucleósido sintético con actividad contra VIH-1 y HBV. El nombre químico de lamivudina USP es 2(1H) - Pirimidinona, 4-amino-1-[2- (hidroxi metil)-1,3-oxatio-lan-5-yl], (2R-cis)-. Lamivudina es el enantiómero (-) de un análogo dideoxi de citidina. Lamivudina también ha sido referida como (-)-2'-deoxi-3'-tiacitidina. Tiene la fórmula molecular de $C_8H_{11}N_3O_3S$ y un peso molecular de 229,26 g por mol. Tiene la siguiente fórmula estructural:



Lamivudina es un polvo blanco o casi blanco y es soluble en agua, escasamente soluble en metanol y ligeramente soluble en etanol.

Tenofovir disoproxil fumarato es un inhibidor nucleótido de transcriptasa inversa. El nombre químico de tenofovir disoproxil fumarato es 9-[(*R*)-2-[Bis[[(isopropoxicarbonil)oxi]metoxi] fosfinil]metoxi]propil]adenina fumarato (1:1). Tiene la fórmula molecular de $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$ y un peso molecular de 635,51. Tiene la siguiente fórmula estructural:



Tenofovir disoproxil fumarato es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Escasamente soluble en etanol y en metanol.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato son agentes antivirales de VIH-1 *[ver Microbiología (12.4)]*.

12.2 Farmacodinámicas

Dolutegravir

Efectos en el Electrocardiograma: Una prueba QT a profundidad ha sido conducida para dolutegravir. Los efectos de lamivudina o los de tenofovir disoproxil fumarato como entidades solas o la combinación de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en el intervalo QT no han sido evaluados.

En una prueba cruzada aleatoria y controlada con placebo, 42 sujetos sanos recibieron administraciones de una dosis oral única de placebo, dolutegravir 250 mg suspensión (exposiciones de aproximadamente 3 veces la dosis de 50 mg una vez al día en estado estable), y moxifloxacina 400 mg (control activo) en una secuencia aleatoria. Después del ajuste de la línea base y de placebo, el cambio medio máximo de QTc basado en el método de corrección Fridericia (QTcF) para dolutegravir fue 2,4 msec (IC superior 95% de 1 lado: 4,9 msec). Dolutegravir no prolongó el intervalo QTc sobre 24 horas post-dosis.

Efectos en la Función Renal: El efecto de dolutegravir en la función renal fue evaluado en una prueba a etiqueta abierta, aleatoria, de 3 ramas, paralela y controlada con placebo 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) por 14 días. Se observó una reducción en la eliminación de creatinina, determinada por la recolección de orina por 24 horas, con ambas dosis de dolutegravir después de 14 días de tratamiento en sujetos que recibieron 50 mg una vez al día (reducción del 9%) y 50 mg dos veces al día (reducción del 13%). Ninguna de las dosis de dolutegravir tuvo un efecto significativo en la tasa actual de filtración glomerular (determinada por la eliminación del medicamento sonda, iohexol) o en el flujo renal de plasma efectivo (determinado por la eliminación del medicamento sonda, para-amino hipurato) comparadas con placebo.

12.3 Farmacocinéticas

Farmacocinéticas en Adultos

Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato Tabletas

Las exposiciones sistémicas medias de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato de Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas fueron comparables a las de TIVICAY tabletas de ViiV USA (conteniendo dolutegravir 50 mg), EPIVIR tabletas de ViiV USA (conteniendo lamivudina 300 mg) y VIREAD tabletas de Gilead Sciences, Inc. USA (conteniendo tenofovir disoproxil fumarato 300 mg), respectivamente, cuando dosis únicas fueron administradas a sujetos sanos bajo condiciones de ayuno.

Dolutegravir: Después de la administración oral de dolutegravir, las concentraciones plasmáticas pico fueron observadas a 2 a 3 horas post-dosis. Con dosificación una vez al día, el estado estable farmacocinético es alcanzado dentro de aproximadamente 5 días con relaciones de acumulación promedio para AUC, C_{max} y C_{24h} con un rango de 1,2 a 1,5. Dolutegravir es un substrato de P-glicoproteína *in vitro*. La biodisponibilidad absoluta de dolutegravir no ha sido establecida. Dolutegravir es altamente unido (mayor o igual que 98,9%) a proteínas de plasma humano en los datos *in vivo* y la unión es independiente de la concentración plasmática de dolutegravir. El volumen de distribución aparente (Vd/F) después de la administración una vez al día de 50 mg es estimado en 17,4 L en base a un análisis de farmacocinéticas de población.

Dolutegravir es metabolizado primariamente vía UGT1A1 con alguna contribución de CYP3A. Después de una dosis oral única de dolutegravir [^{14}C], 53% de la dosis oral total es excretada sin cambios en las heces. Treinta y uno por ciento de la dosis oral total es excretada en la orina, representada por un glucurónido 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-desalquilación hidrolítico (3,6% de la dosis total). La eliminación renal del medicamento sin cambios fue menor que 1% de la dosis. Dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una eliminación aparente (CL/F) de 1,0 L por hora en base a un análisis de farmacocinéticas de población.

Las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir han sido estudiadas en sujetos adultos sanos y en sujetos adultos infectados con VIH-1. La exposición a dolutegravir fue generalmente similar entre los sujetos sanos y los sujetos infectados con VIH-1.

Tabla 6. Estimados de los Parámetros Farmacocinéticos en Estado Estable de Dolutegravir en Adultos Infectados con VIH-1

Parámetros	Media Geométrica 50 mg Una Vez al Día (%CV)
$AUC_{(0-24)}$ (mcg•h/mL)	53,6 (27)
C_{max} (mcg/mL)	3,67 (20)
C_{min} (mcg/mL)	1,11 (46)

Fluído Cerebroespinal (CSF): en 12 sujetos sin experiencia en el tratamiento en dolutegravir 50 mg diarios más abacavir/lamivudina, la concentración media de dolutegravir en CSF fue 13,2 ng por mL (rango: 3,74 ng por mL a 18,3 ng por mL) 2 a 6 horas post-dosis después de 16 semanas de tratamiento. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida.

Polimorfismos en Enzimas Metabolizadoras de Medicamentos: En un meta-análisis de pruebas en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n = 7) confiriendo metabolismo pobre de dolutegravir tuvieron una eliminación 32% más baja de dolutegravir y un AUC 46% más alto en comparación con sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n = 41).

Lamivudina: Después de la administración de dosis orales múltiples de lamivudina 300 mg una vez al día por 7 días a 60 sujetos sanos, el C_{max} en estado estable ($C_{max,ss}$) fue 2,04 ± 0,54 mcg por mL (media ± DE) y el AUC en estado estable a 24 horas ($AUC_{24,ss}$) fue 8,87 ± 1,83 mcg•hora por mL. La unión a proteínas de plasma es baja. Aproximadamente 70% de una dosis intravenosa de lamivudina es recuperada como medicamento sin cambios en la orina por medio de secreción catiónica orgánica activa. La metabolización de lamivudina es una ruta de eliminación menor. En humanos, el único metabolito conocido es el metabolito trans sulfóxido (aproximadamente 5% de una dosis oral después de 12 horas). En la mayoría de pruebas de dosis única en sujetos infectados con VIH-1, sujetos infectados con HBV o sujetos sanos con muestreo sérico por 24 horas después de la dosificación, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) observada tuvo un rango de 5 a 7 horas. En los sujetos infectados con VIH-1, la eliminación total fue 398,5 ± 69,1 mL por minuto (media ± DE).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Las propiedades farmacocinéticas de tenofovir disoproxil fumarato se resumen en la Tabla 7. Después de la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato, las concentraciones séricas máximas de tenofovir se alcanzan en 1,0 ± 0,4 horas. Menos de 0,7% de tenofovir se une a las proteínas de plasma humano *in vitro* y la unión es independiente de la concentración sobre el rango de 0,01 a 25 mcg/mL. El volumen de distribución en estado estable es 1,3 ± 0,6 L/kg y 1,2 ± 0,4 L/kg, después de la administración intravenosa de tenofovir 1,0 mg/kg y 3,0 mg/kg. Aproximadamente 70 a 80% de la dosis intravenosa de tenofovir es recuperada como tenofovir sin cambios en la orina. Tenofovir es eliminado por una combinación de filtración glomerular y de secreción tubular activa. Después de una dosis oral única de tenofovir disoproxil fumarato, la vida media de eliminación terminal de tenofovir es aproximadamente 17 horas.

Tabla 7. Parámetros Farmacocinéticos de Dosis Única para Tenofovir en Adultos

	Tenofovir
Biodisponibilidad oral en ayunas[b] (%)	25 (NC[a] a 45,0)
Vida Media de Eliminación Terminal en Plasma[b] (hr)	17 (12,0 a 25,7)
C_{max}[c] (mcg/mL)	0,30±0,09
$AUC_{0-\infty}$[c] (mcg•hr/mL)	2,29±0,69
CL/F[c] (mL/min)	1043±115
CL_{renal}[c] (mL/min)	243±33

a. NC = No calculado
b. Mediana (rango)
c. Media (±DE)

Efectos de los Alimentos en la Absorción Oral de Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato: El efecto de los alimentos en dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato no ha sido evaluado.

Poblaciones Específicas

Pacientes Con Insuficiencia Hepática: Dolutegravir: Dolutegravir es metabolizado y eliminado primariamente por el hígado. En una prueba comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Calificación Child-Pugh B) con 8 controles sanos correspondientes, la exposición de dolutegravir de una dosis única de 50 mg fue similar entre los 2 grupos. No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Calificación Child-Pugh A o B). El efecto de la insuficiencia hepática severa (Calificación Child-Pugh C) en las farmacocinéticas de dolutegravir no ha sido estudiado. Por lo tanto, dolutegravir no es recomendado para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Lamivudina: Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina han sido determinadas en adultos con función hepática deteriorada. Los parámetros farmacocinéticos no fueron alterados por la función hepática disminuyente. La seguridad y eficacia de lamivudina no ha sido establecida en la presencia de enfermedad de descompensación hepática.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Las farmacocinéticas de tenofovir después de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato han sido estudiadas en sujetos no infectados con VIH con insuficiencia hepática moderada a severa. No hubo alteraciones sustanciales en las farmacocinéticas de tenofovir en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sin deterioro. No se requieren cambios de la dosis de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia hepática.

Co-infección con HBV/HCV: Dolutegravir: Los análisis de población utilizando datos farmacocinéticos agrupados de pruebas en adultos no indicaron efectos clínicamente relevantes de la co-infección con HCV en las farmacocinéticas de dolutegravir. Hay datos limitados sobre la co-infección con HBV.

Pacientes con Insuficiencia Renal: Debido a que dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas son una tableta de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no son recomendadas en pacientes que requieran ajuste de la dosis o en pacientes con insuficiencia renal *[ver Dosificación y Administración (2.3)]*.

Pacientes Hombres y Mujeres: No hay diferencias significativas o clínicamente relevantes por el género en las farmacocinéticas de los componentes individuales (dolutegravir, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato) en base a la información disponible que fue analizada para cada uno de los componentes individuales.

Grupos Raciales: Dolutegravir y Lamivudina: No hay diferencias significativas o clínicamente relevantes raciales en las farmacocinéticas de dolutegravir o lamivudina en base a la información disponible que fue analizada para cada uno de los componentes individuales.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Hay números insuficientes de grupos raciales y étnicos distintos de los caucásicos para determinar adecuadamente las diferencias potenciales de las farmacocinéticas entre estas poblaciones.

Pacientes Geriátricos: Dolutegravir: Los análisis de farmacocinéticas de población indicaron que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en las farmacocinéticas de dolutegravir.

Lamivudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Las farmacocinéticas de lamivudina o de tenofovir disoproxil fumarato no han sido estudiadas en sujetos mayores de 65 años.

Pacientes Pediátricos: Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no debe ser administrado a pacientes pediátricos pesando menos de 40 kg (88 lbs).

Dolutegravir y Lamivudina: Las farmacocinéticas de la combinación de dolutegravir y lamivudina en sujetos pediátricos no han sido establecidas.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Las farmacocinéticas en estado estable de tenofovir fueron evaluadas en 8 sujetos pediátricos infectados con VIH-1 (12 a menos de 18 años). C_{max} y AUC_{tau} media ± DE son 0,38 ± 0,13 mcg/mL y 3,39 ± 1,22 mcg•hr/mL, respectivamente. La exposición a tenofovir alcanzada en estos sujetos pediátricos recibiendo dosis orales diarias de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg fue similar a las exposiciones alcanzadas en adultos recibiendo dosis una vez al día de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.

Evaluación de Interacciones Medicamentosas:

Las pruebas de interacción con medicamentos descritas fueron conducidas con dolutegravir, lamivudina y/o tenofovir disoproxil fumarato como entidades solas; no se han conducido pruebas de interacción con medicamentos utilizando la combinación de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina.

Las recomendaciones de dosificación como resultado de las interacciones medicamento-medicamento establecidas y otras potenciales con dolutegravir se muestran en la Sección 7.3 *[ver Interacciones con Medicamentos (7)]*.

Tabla 8. Resumen del Efecto de Dolutegravir en las Farmacocinéticas de los Medicamentos Coadministrados

Medicamentos Coadministrados y Dosis	Dosis de Dolutegravir	n	Relación de la Media Geométrica (IC 90%) de los Parámetros de Farmacocinéticas de los Medicamentos Coadministrados con/sin Dolutegravir Sin Efecto = 1.00 C_{max}	AUC	C_τ o C_{24}
Daclatasvir 60 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	1,03 (0,84 a 1,25)	0,98 (0,83 a 1,15)	1,06 (0,88 a 1,29)
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)
Etinil estradiol 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 to 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)	-
Norelgestromin 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 uma 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 disoproxil 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 uma vez ao dia	50 mg una vez al día	24	0,94 (0,86, 1,02)	0,91 (0,84, 0,98)	0,88 (0,82, 0,94)

[a] El número de sujetos representa el número máximo de sujetos que fueron evaluados.

Tabla 9. Resumen del Efecto de los Medicamentos Coadministrados en las Farmacocinéticas de Dolutegravir

Medicamentos Coadministrados y Dosis	Dosis de Dolutegravir	n	Relación de la Media Geométrica (IC 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Dolutegravir con/sin Medicamentos Coadministrados Sin Efecto = 1,00 C_{max}	AUC	C_τ ou 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 mg/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 mg/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)
Etravirina 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 mg/ 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 mg/ 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 mg/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 mg/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 1200 mg Administración simultánea (ayuno)	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 1200 mg Administración simultánea (alimentado)	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 1200 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	16[c]	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)
Daclatasvir 60 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	1,29 (1,07 a 1,57)	1,33 (1,11 a 1,59)	1,45 (1,25 a 1,68)
Fumarato ferroso 324 mg Administración simultánea (ayuno)	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 (alimentado)	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)
Multivitaminas (One-A-Day®) 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 disminución	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)
Rifampin[a] 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	11	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampin[b] 600 mg una vez al día	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)
Rifabutin 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)

[a] La comparación es rifampin tomado con dolutegravir 50 mg dos veces al día comparado con dolutegravir 50 mg dos veces al día.
[b] La comparación es rifampin tomado con dolutegravir 50 mg dos veces al día comparado con dolutegravir 50 mg una vez al día.
[c] El número de sujetos representa el número máximo de sujetos que fueron evaluados.

Lamivudina:

En base a los resultados de los estudios in vitro, no se espera que lamivudina a las exposiciones terapéuticas del medicamento afecte las farmacocinéticas de los medicamentos que son substratos de los siguientes transportadores: transportador de aniones orgánicos polipéptido 1B1/3 (OATP1B1/3), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), P-glicoproteína (P-gp), proteína de extrusión de multi-medicamentos y toxinas 1 (MATE1), MATE2-K, transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), OCT2, o OCT3. Efecto de Otros Agentes en las Farmacocinéticas de Lamivudina: Lamivudina es un substrato de MATE1, MATE2-K, y OCT2 in vitro. Lamivudina es un substrato de P-gp y BCRP; sin embargo, considerando su biodisponibilidad absoluta (87%), es poco probable que estos transportadores jueguen un rol significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, es poco probable que la coadministración de medicamentos que son inhibidores de estos transportadores de eflujo afecte la disposición y eliminación de lamivudina.

Interferón Alfa: No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre lamivudina e interferón alfa en una prueba de 19 sujetos hombres sanos *[ver Advertencias y Precauciones (5.6)]*.

Ribavirin: Los datos *in vitro* indican que ribavirin reduce la fosforilación de lamivudina, estavudina y zidovudina. Sin embargo, no se observó ninguna interacción farmacocinética (p.ej., concentraciones plasmáticas o concentraciones intracelulares del metabolito activo trifosforilado) o farmacodinámica (p.ej., pérdida de supresión virológica de VIH-1/HCV) cuando ribavirin y lamivudina (n = 18), estavudina (n = 10) o zidovudina (n = 6) fueron coadministrados como parte de un régimen multi-medicamento a sujetos co-infectados con VIH-1/HCV *[ver Advertencias y Precauciones (5.6)]*.

Sorbitol (Excipiente): Lamivudina y sorbitol fueron coadministrados a 16 sujetos adultos sanos en una prueba cruzada de secuencia aleatoria a etiqueta abierta de 4 períodos. Cada sujeto recibió una dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina sola o coadministrada con una dosis única de 3,2 gramos, 10,2 gramos o 13,4 gramos de sorbitol en solución. La coadministración de lamivudina con sorbitol resultó en reducciones dependientes de la dosis del 20%, 39% y 44% en el AUC(0-24), 14%, 32% y 36% en el AUC ( ), y 28%, 52% y 55% en el C de lamivudina.

Trimetoprim/Sulfametoxazola: Lamivudina y TMP/SMX fueron coadministrados a 14 sujetos positivos a VIH-1 en una prueba cruzada aleatoria de un solo centro a etiqueta abierta. Cada sujeto recibió tratamiento con una dosis única de 300 mg de lamivudina y TMP 160 mg/SMX 800 mg una vez al día por 5 días con la administración concomitante de lamivudina 300 mg con la quinta dosis en un diseño cruzado. La coadministración de TMP/SMX con lamivudina resultó en un incremento del 43% ± 23% (media ± DE) en el AUC de lamivudina, una reducción del 29% ± 13% en la eliminación oral de lamivudina, y una reducción del 30% ± 36% en la eliminación renal de lamivudina. Las propiedades farmacocinéticas de TMP y SMX no fueron alteradas por la coadministración con lamivudina. No hay información relacionada al efecto en las farmacocinéticas de lamivudina de dosis más altas de TMP/SMX como las utilizadas para tratar PCP.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: A concentraciones sustancialmente más altas (~ 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió el metabolismo *in vitro* mediado por cualquiera de las siguientes isoformas CYP humanas: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, o CYP2E1. Sin embargo, un reducción pequeña (6%) pero estadísticamente significativa en el metabolismo del substrato CYP1A fue observada. En base a los resultados de los experimentos *in vitro* y las vías de eliminación conocidas de tenofovir, el potencial para interacciones mediadas por CYP que involucran a tenofovir con otros productos farmacéuticos es baja.

Tenofovir disoproxil fumarato ha sido evaluado en voluntarios sanos con otros medicamentos concomitantes antiretrovirales y potenciales. Las Tablas 10 y 11 resumen los efectos farmacocinéticos del medicamento coadministrado en las farmacocinéticas de tenofovir y los efectos de tenofovir disoproxil fumarato en las farmacocinéticas del medicamento coadministrado. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina resulta en cambios en las farmacocinéticas de didanosina que pueden ser de significancia clínica. La dosificación concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina incrementa significativamente el C_{max} y AUC de didanosina. Cuando didanosina 250 mg cápsulas con recubrimiento entérico fue administrada con tenofovir disoproxil fumarato, las exposiciones sistémicas de didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas de 400 mg con recubrimiento entérico solas bajo condiciones de ayuno (Tabla 11). Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre tenofovir disoproxil fumarato y efavirenz, metadona, nelfinavir, anticonceptivos orales, ribavirin o sofosbuvir.

Tabla 10. Interacciones Medicamentosas: Cambios en los Parámetros Farmacocinéticos para Tenofovir[a] en Presencia del Medicamento Coadministrado

Medicamento Coadministrado	Dosis del Medicamento Coadministrado (mg)	n	% de Cambio de los Parámetros Farmacocinéticos de Tenofovir[b] (IC 90%) $C_{máx}$	ASC	$C_{mín}$
Atazanavir[c]	400 una vez al día × 14 días	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir[c]	300/100 una vez al día	12	↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir[d]	300/100 dos veces al día	12	↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57)
Indinavir	800 tres veces al día × 7 días	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)	⟷	⟷
Ledipasvir/ Sofosbuvir[e,f]	90/400 una vez al día x 10 días	24	↑ 47 (↑ 37 a ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 a ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 a ↑ 57)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[e,g]	90/400 una vez al día x 10 días	23	↑ 64 (↑ 54 a ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 a ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 a ↑ 70)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[h]	90/400 una vez al día x 14 días	15	↑ 79 (↑ 56 a ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 a ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 a ↑ 197)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[i]	90/400 una vez al día x 10 días	14	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 a ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 a ↑ 110)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[j]	90/400 una vez al día x 10 días	29	↑ 61 (↑ 51 a ↑ 72)	↑ 65 (↑ 59 a ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 a ↑ 126)
Lopinavir/Ritonavir	400/100 dos veces al día × 14 días	24	⟷	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Saquinavir/Ritonavir	1000/100 dos veces al día × 14 días	35	⟷	⟷	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Sofosbuvir[k]	400 dosis única	16	↑ 25 (↑ 8 a ↑ 45)	⟷	⟷
Sofosbuvir/ Velpatasvir[l]	400/100 una vez al día	24	↑ 55 (↑ 43 a ↑ 68)	↑30 (↑ 24 a ↑ 36)	↑39 (↑ 31 a ↑ 48)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[m]	400/100 una vez al día	29	↑ 55 (↑45 a ↑66)	↑ 39 (↑ 33 a ↑ 44)	↑52 (↑ 45 a ↑ 59)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[n]	400/100 una vez al día	15	↑ 77 (↑53 a ↑ 104)	↑ 81 (↑ 68 a ↑ 94)	↑121 (↑100 a ↑143
Sofosbuvir/ Velpatasvir[o]	400/100 una vez al día	24	↑ 36 (↑25 a ↑ 47)	↑35 (↑29 a ↑42)	↑45 (↑39 a ↑ 51)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[p]	400/100 una vez al día	24	↑ 44 (↑ 33 a ↑55)	↑ 40 (↑ 34 a ↑ 46)	↑84 (↑76 a ↑92)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[q]	400/100 una vez al día	30	↑ 46 (↑39 a ↑54)	↑40 (↑ 34 a ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 a ↑ 79)
Tacrolimus	0.05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	⟷	⟷
Tipranavir/Ritonavir[r]	500/100 dos veces al día	22	↓ 23 (↓ 32 a ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 a ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 a ↑ 17)
Tipranavir/Ritonavir[r]	750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 38 (↓ 46 a ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 a ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 a ↑ 27)

[a] Sujetos recibiendo tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día.
[b] Incremento = ; Reducción = ; Sin Efecto = ; NC = No Calculado
[c] Información de prescripción para Reyataz (atazanavir)
[d] Información de prescripción para Prezista (darunavir)
[e] Datos generados de dosificación simultánea con HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir). La administración escalonada (diferencia de 12 horas) brindó resultados similares.
[f] Comparación basada en las exposiciones cuando es administrado como atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
[g] Comparación basada en las exposiciones cuando es administrado como darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
[h] Estudio conducido con ATRIPLA (efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF) coadministrada con HARVONI.
[i] Estudio conducido con COMPLERA (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir DF) coadministrada con HARVONI.
[j] Estudio conducido con TRUVADA (emtricitabina/tenofovir DF) + dolutegravir coadministrada con HARVONI.
[k] Estudio conducido con ATRIPLA coadministrado con SOVALDI (sofosbuvir).
[l] Comparación basada en las exposiciones cuando es administrado como atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
[m] Comparación basada en las exposiciones cuando es administrado como darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
[n] Estudio conducido con ATRIPLA coadministrado con EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).
[o] Estudio conducido con STRIBILD (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF) coadministrado con EPCLUSA.
[p] Estudio conducido con COMPLERA coadministrado con EPCLUSA.
[q] Administrado como raltegravir + emtricitabina/tenofovir DF.
[r] Información de Prescripción para Aptivus.

Tabla 11. Interacciones Medicamentosas: Cambios en los Parámetros Farmacocinéticos para Medicamentos Coadministrados en Presencia de Tenofovir Disoproxil Fumarato

Medicamento Coadministrado	Dosis del Medicamento Coadministrado (mg)	n	Variação % dos Parâmetros Farmacocinéticos dos Medicamentos Coadministrados[a] (IC de 90%) $C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Abacavir	300 una vez	8	↑ 12 (↓1 a ↑ 26)	⟷	NA
Atazanavir[b]	400 una vez al día × 14 días	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/Ritonavir 300/100 una vez al día × 42 días	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25[c] (↓ 42 a ↓ 3)	↓ 23[c] (↓ 46 a ↑ 10)
Darunavir[d]	Darunavir/Ritonavir 300/100 una vez al día	12	↑16 (↓ 6 a ↑ 42)	↑21 (↓ 5 a ↑ 54)	↑24 (↓ 10 a ↑ 69)
		33		⟷[g]	
Emtricitabina	200 una vez al día × 7 días	17	⟷	⟷	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)
Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	⟷	↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15)	⟷
Indinavir	800 tres veces al día × 7 días	12	↓11 (↓ 30 a ↑ 12)	⟷	⟷
		15	⟷	⟷	⟷
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces al día × 14 días	24	⟷	⟷	⟷
Ritonavir			⟷	⟷	⟷
Saquinavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100 dos veces al día × 14 días	32	↑ 22 (↑ 6 a ↑ 41)	↑ 29[h] (↑ 12 a ↑ 48)	↑ 47[h] (↑ 23 a ↑ 76)
Ritonavir			⟷	⟷	↑ 23 (↑ 3 a ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	⟷	⟷	⟷
Tipranavir[i]	Tipranavir/Ritonavir 500/100 dos veces al día	22	↓ 17 (↓ 26 a ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 a ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 a ↓10)
Tipranavir[i]	Tipranavir/Ritonavir 750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 a ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 a 0)

[a] Incremento = ↑; Reducción = ↓; Sin Efecto = ⟷; NA = No Aplica
[b] Información de Prescripción para Reyataz (atazanavir)
[c] En sujetos infectados con VIH, la adición de tenofovir DF a atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg, resultó en valores de AUC y C_{min} de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces más altos que los valores respectivos observados para atazanavir 400 mg cuando es dado solo.
[d] Información de Prescripción para Prezista (darunavir)
[e] Información de Prescripción para Videx (didanosina) EC. Los sujetos recibieron cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina.
[f] 373 kcal, 8,2 g grasa
[g] Comparado con didanosina (recubrimiento entérico) 400 mg administrada sola bajo condiciones de ayuno.
[h] No se espera que los incrementos en AUC y C_{min} sean clínicamente relevantes; por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis cuando tenofovir DF y saquinavir potenciado con ritonavir son coadministrados.
[i] Información de Prescripción para Aptivus (tipranavir)

La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina resulta en cambios en las farmacocinéticas de didanosina que pueden ser de significancia clínica. La dosificación concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina cápsulas con recubrimiento entérico incrementa significativamente el C_{max} y AUC de didanosina. Cuando didanosina 250 mg cápsulas con recubrimiento entérico fueron administradas con tenofovir disoproxil fumarato, las exposiciones sistémicas de didanosina fueron similares a las vistas con las cápsulas de 400 mg con recubrimiento entérico bajo condiciones de ayuno. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Ver Reacciones con Medicamentos (7.4) con relación al uso de didanosina con tenofovir disoproxil fumarato.

12.4 Microbiología

Mecanismo de Acción: *Dolutegravir:* Dolutegravir inhibe VIH integrasa por unión al sitio activo de integrasa y bloqueando el paso de transferencia de hebra de la integración retroviral del ácido desoxirribonucleico (ADN) que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Los ensayos de transferencia bioquímica de hebra utilizando VIH-1 integrasa purificado y el substrato de ADN pre-procesado resultó en valores IC_{50} de 2,7 nM y 12,6 nM.

Lamivudina: Lamivudina es un análogo nucleósido sintético. Intracelularmente, lamivudina es fosforilado a su metabolito activo 5'-trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP). El modo de acción principal de 3TC-TP es la inhibición de la transcriptasa inversa (RT) de VIH-1 por medio de la terminación de las cadenas de ADN después de la incorporación del análogo nucleótido.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Tenofovir disoproxil fumarato es un análogo diéster acíclico del fosfonato nucleósido de adenosina monofosfato. Tenofovir disoproxil fumarato requiere hidrólisis diéster inicial para la conversión a tenofovir y las fosforilaciones subsecuentes por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato, un terminador de cadena obligado. Tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa de VIH-1 compitiendo con el substrato natural deoxiadenosina 5'-trifosfato y, después de la incorporación al ADN, por terminación de cadena de ADN. Tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las polimerasas de ADN mamífero α, β, y de la polimerasa γ de ADN mitocondrial.

Actividad Antiviral en Cultivos Celulares: *Dolutegravir:* Dolutegravir exhibió actividad antiviral contra cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje con valores EC_{50} medios de 0,5 nM (0,21 ng por mL) a 2,1 nM (0,85 ng por mL) en células sanguíneas mononucleares periféricas PBMCs) y células MT-4. Dolutegravir exhibió actividad antiviral contra 13 aislados clado B clínicamente diversos con un valor EC_{50} de 0,52 nM en un ensayo de susceptibilidad integrasa viral utilizando la región de codificación de integrasa de los aislados clínicos. Dolutegravir demostró actividad antiviral en cultivos celulares contra un panel de aislados clínicos de VIH-1 con valores EC_{50} medianos de 0,18 nM (n = 3, rango: 0,09 a 0,5 nM), 0,08 nM (n = 5, rango: 0,05 a 2,14 nM) 0,12 nM (n = 4, rango: 0,05 a 0,51 nM), 0,17 nM (n = 3, rango: 0,16 a 0,35 nM), 0,24 nM (n = 3, rango: 0,09 a 0,32 nM), 0,17 nM (rango: 0,07 a 0,44 nM), 0,2 nM (n = 3, rango: 0,02 a 0,87 nM), y 0,42 nM (n = 3, rango: 0,41 a 1,79 nM) para virus clado A, B, C, D, E, F y G y de grupo O, respectivamente. Los valores EC_{50} de Dolutegravir contra 3 aislados clínicos de VIH-2 en ensayos PBMC tuvo un rango desde 0,09 nM a 0,61 nM.

Lamivudina: La actividad antiretroviral de lamivudina contra el VIH-1 fue evaluada en un número de líneas celulares incluyendo monocitos y PBMCs utilizando ensayos de susceptibilidad estándar. Los valores de EC_{50} estuvieron en el rango de 0,003 a 15 microM (1 microM = 0,23 mcg por mL). Los valores medianos de EC_{50} de lamivudina fueron 60 nM (rango: 20 a 70 nM), 35 nM (rango: 30 a 40 nM), 30 nM (rango: 20 a 90 nM), 20 nM (rango: 3 a 40 nM), 30 nM (rango: 1 a 60 nM), 30 nM (rango: 20 a 70 nM), 30 nM (rango: 3 a 70 nM), y 30 nM (rango: 20 a 90 nM) contra los clados A-G de VIH-1 y virus de grupo O (n = 3 excepto n =2 para clado B) respectivamente. Los valores de EC_{50} contra aislados de VIH-2 (n = 4) tuvo un rango de 0,003 a 0,120 microM en PBMC. Lamivudina no fue antagonístico a todos los agentes anti-VIH probados. Ribavirin (50 microM) utilizado en el tratamiento de infección crónica por HCV redujo la actividad anti-VIH-1 de lamivudina por 3.5 veces en células MT-4.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: La actividad antiviral de tenofovir contra aislados de laboratorio y clínicos de VIH-1 fue evaluada en líneas celulares linfoblastoides, primariamente células monocito/macrófago y linfocitos de sangre periférica. Los valores de EC_{50} (50% de concentración efectiva) para tenofovir estuvieron en el rango de 0,04 μM a 8,5 μM. En estudios de combinación de medicamentos, tenofovir no fue antagonístico con los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), y los inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivos celulares contra VIH-1 clados A, B, C, D, E, F, G, y O (los valores de EC_{50} tuvieron un rango de 0,5 μM a 2,2 μM) y la actividad de cepas específicas contra el VIH-2 (los valores de EC_{50} tuvieron un rango de 1,6 μM a 5,5 μM).

Actividad Antiviral en Combinación con Otros Agentes Antivirales: Ni dolutegravir ni lamivudina fueron antagonísticos a todos los agentes anti-VIH probados. Ver la información de prescripción completa para dolutegravir y lamivudina.

Resistencia en Cultivos Celulares: *Dolutegravir:* Virus resistentes a dolutegravir fueron seleccionados en un cultivo celular de diferentes cepas y clados de VIH-1 de tipo salvaje. Las sustituciones de aminoácidos E92Q, G118R, S153F o Y, G193E o R263K emergieron en diferentes pasajes y confirieron susceptibilidad reducida a dolutegravir de hasta 4 veces.

Lamivudina: Las variantes resistentes a lamivudina de VIH-1 han sido seleccionadas en cultivos celulares. El análisis genotípico mostró que la resistencia se debe a una sustitución de aminoácido específica en la transcriptasa inversa de VIH-1 en el codón 184 cambiando metionina a valina o isoleucina (M184V/I).

Las cepas de VIH-1 resistentes a lamivudina y zidovudina han sido aisladas de sujetos. La susceptibilidad de los aislados clínicos a lamivudina y zidovudina fue monitoreada en pruebas clínicas controladas. En sujetos recibiendo monoterapia con lamivudina o terapia combinada con lamivudina más zidovudina, los aislados de VIH-1 de la mayoría de los sujetos se tornó fenotípicamente y genotípicamente resistente a lamivudina en el transcurso de 12 semanas.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Los aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a tenofovir han sido seleccionados en cultivos celulares. Estos virus expresaron una sustitución K65R en transcriptasa inversa y mostraron una reducción de 2 a 4 veces en la susceptibilidad a tenofovir. Adicionalmente, una sustitución K70E en la transcriptasa inversa de VIH-1 ha sido seleccionada por tenofovir y resulta en susceptibilidad de nivel bajo reducida a tenofovir.

En el Estudio 903 de sujetos sin experiencia en el tratamiento (tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz versus estavudina + lamivudina + efavirenz), los análisis genotípicos de los aislados de los sujetos con falla virológica hasta la Semana 144 mostraron desarrollo de sustituciones asociadas con resistencia a efavirenz y lamivudina ocurriendo con mayor frecuencia y sin ninguna diferencia entre las ramas de tratamiento. La sustitución K65R ocurrió en 8/47 (17%) de los aislados analizados de los pacientes en la rama de tenofovir disoproxil fumarato y en 2/49 (4%) de los aislados analizados de los pacientes en la rama de estavudina. De los ocho sujetos cuyo virus desarrolló K65R en la rama de tenofovir disoproxil fumarato durante 144 semanas, siete ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento y uno a la Semana 96. Un paciente en la rama de tenofovir disoproxil fumarato desarrolló la sustitución K70E en el virus. Otras sustituciones resultando en resistencia a tenofovir disoproxil fumarato no fueron identificadas en esta prueba.

En el Estudio 934 de sujetos sin experiencia en el tratamiento (tenofovir disoproxil fumarato + EMTRIVA + efavirenz versus zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) + efavirenz), el análisis genotípico realizado en los aislados de VIH-1 de todos los sujetos con falla virológica confirmada con más de 400 copias/mL de ARN de VIH-1 a la Semana 144 o descontinuación temprana mostraron el desarrollo de sustituciones asociadas con la resistencia a efavirenz que ocurrieron con mayor frecuencia y fue similar entre las dos ramas de tratamiento. La sustitución M184V, asociada con resistencia a EMTRIVA y lamivudina, fue observada en 2/19 aislados de sujetos analizados en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato + EMTRIVA y en 10/29 aislados de sujetos analizados en el grupo de zidovudina/lamivudina. Durante las 144 semanas del Estudio 934, ningún sujeto desarrolló una sustitución K65R detectable en su VIH-1 analizado por medio de análisis genotípico estándar.

Resistencia Cruzada: *Dolutegravir:* Las sustituciones únicas de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y confirieron una reducción mayor que 2 veces en la susceptibilidad de dolutegravir (rango: 2,3 veces a 3,6 veces de la referencia). Las combinaciones de las sustituciones múltiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R o K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, y las sustituciones en E138/G140/Q148 mostraron una reducción mayor que 2 veces en la susceptibilidad de dolutegravir (rango: 2,5 veces a 21 veces de la referencia). En mutantes de VIH-2, las combinaciones de las sustituciones A153G/N155H/S163G y E92Q/T97A/N155H/S163D confirieron reducciones de 4 veces en la susceptibilidad de dolutegravir, y E92Q/N155H y G140S/Q148R mostraron reducciones de 8.5 veces y 17 veces en la susceptibilidad de dolutegravir, respectivamente.

Lamivudina: Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTIs). Los mutantes de VIH-1 resistentes a lamivudina tuvieron resistencia cruzada en cultivos celulares a didanosina (ddI). También se espera resistencia cruzada con abacavir y emtricitabina, ya que estas seleccionan sustituciones M184V.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: La resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de transcriptasa inversa ha sido reconocida. Las sustituciones K65R y K70E seleccionadas por tenofovir también son seleccionadas en algunos sujetos infectados con VIH-1 tratados con abacavir o didanosina. Los aislados de VIH-1 con esta sustitución también mostraron susceptibilidad reducida a emtricitabina y lamivudina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos medicamentos puede ocurrir en pacientes cuyo virus alberga las sustituciones K65R o K70E. Los aislados de VIH-1 de los sujetos (N = 20) cuyo VIH-1 expresó una media de tres sustituciones de transcriptasa inversa asociadas con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, o K219Q/E/N), mostraron una reducción de 3.1 veces en la susceptibilidad a tenofovir.

En los Estudios 902 y 907 conducidos en sujetos con experiencia en el tratamiento (tenofovir disoproxil fumarato + Terapia de Fondo Estándar (SBT) comparado con Placebo + SBT), 14/304 (5%) de los sujetos tratados con tenofovir disoproxil fumarato con falla virológica a la Semana 96 tuvieron una susceptibilidad reducida de 1.4 veces (mediana 2.7 veces) a tenofovir. El análisis genotípico de la línea base y de los aislados fallados mostró el desarrollo de la sustitución K65R en el gen de transcriptasa inversa de VIH-1.

La respuesta virológica a la terapia con tenofovir disoproxil fumarato ha sido evaluada con respecto al genotipo viral de línea base (N = 222) en sujetos con experiencia en el tratamiento participando en los Estudios 902 y 907. En estas pruebas clínicas, 94% de los participantes evaluados tuvieron aislados de VIH-1 de línea base expresando al menos una sustitución NRTI. Las respuestas virológicas para los sujetos en el sub-estudio de genotipo fueron similares a los resultados de las pruebas generales.

Varios análisis exploratorios fueron conducidos para evaluar el efecto de sustituciones específicas y de patrones de sustitución en el resultado virológico. Debido al amplio número de comparaciones potenciales, no se condujeron pruebas estadísticas. Grados variantes de resistencia cruzada de tenofovir disoproxil fumarato a sustituciones preexistentes asociadas con resistencia a zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, o K219Q/E/N) fueron observadas y aparentaron depender del tipo y número de sustituciones específicas. Los sujetos tratados con tenofovir disoproxil fumarato cuyo VIH-1 expresó tres o más sustituciones asociadas con la resistencia a zidovudina que incluyen las sustituciones de transcriptasa inversa M41L o L210W mostraron respuestas reducidas a la terapia con tenofovir disoproxil fumarato; sin embargo, estas respuestas fueron aún mejoradas en comparación con placebo. La presencia de las sustituciones D67N, K70R, T215Y/F, o K219Q/E/N no aparentó afectar las respuestas a la terapia con tenofovir disoproxil fumarato. Los sujetos cuyo virus expresó una sustitución L74V sin sustituciones asociadas con la resistencia a zidovudina (N = 8) tuvieron una respuesta reducida a tenofovir disoproxil fumarato. Hay datos limitados disponibles para los sujetos cuyo virus expresó una sustitución Y115F (N = 3), sustitución Q151M (N = 2) o inserción T69 (N = 4), de las cuales todas tuvieron una respuesta reducida.

En los análisis definidos en el protocolo, la respuesta virológica a tenofovir disoproxil fumarato no se redujo en sujetos con VIH-1 que expresó la sustitución M184V asociada con la resistencia a abacavir/emtricitabina/lamivudina. Las respuestas de ARN de VIH-1 entre estos sujetos duraron hasta la Semana 48.

Análisis Fenotípicos de los Estudios 902 y 907: El análisis fenotípico de VIH-1 de línea base de sujetos con experiencia en el tratamiento (N = 100) demostró una correlación entre la susceptibilidad de línea base a tenofovir disoproxil fumarato y la respuesta a la terapia con tenofovir disoproxil fumarato. La Tabla 12 resume la respuesta de ARN de VIH-1 por la susceptibilidad de línea base a tenofovir disoproxil fumarato.

Tabla 12: Respuesta de ARN de VIH-1 a la Semana 24 por la Susceptibilidad de Línea base de Tenofovir Disoproxil Fumarato (Intención de Tratamiento)[a]

Susceptibilidad de Línea Base de Tenofovir Disoproxil Fumarato[b]	Cambio en el ARN de VIH-1[c] (N)
< 1	-0,74 (35)
> 1 y 3	-0,56 (49)
> 3 y 4	-0,3 (7)
> 4	-0,12 (9)

[a] La susceptibilidad a tenofovir fue determinada por ensayo de Antivirograma fenotípico recombinante (Virco).
[b] Cambio de veces en la susceptibilidad del tipo salvaje.
[c] Cambio promedio de ARN de VIH-1 de la línea base a la Semana 24 ($DAVG_{24}$) en log_{10} copias/mL.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis: *Dolutegravir:* Estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas fueron conducidos con dolutegravir. A los ratones se les administraron dosis de hasta 500 mg por kg, y a las ratas se les administraron dosis de hasta 50 mg por kg. En ratones, no se observaron incrementos significativos en la incidencia de neoplasmas relacionados al medicamento a las dosis más altas probadas, resultando en exposiciones AUC de dolutegravir aproximadamente 14 veces más altas que las de los humanos a la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día. En ratas, no se observaron incrementos en la incidencia de neoplasmas relacionados al medicamento a la dosis más altas probadas, resultando en exposiciones AUC de dolutegravir 10 veces y 15 veces más altas en machos y hembras, respectivamente, que las de los humanos a la dosis recomendada de 50 mg dos veces al día.

Lamivudina: Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con lamivudina en ratones y ratas no mostraron evidencia de potencial carcinogénico a exposiciones de hasta 12 veces (ratones) y 57 veces (ratas) las exposiciones en humanos a la dosis recomendada de 300 mg.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de tenofovir disoproxil fumarato en ratones y ratas fueron llevados a cabo a exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) las observadas en humanos a la dosis terapéutica para infección por VIH-1. A la dosis alta en ratones hembra, los adenomas hepáticos incrementaron a exposiciones 16 veces las de los humanos. En ratas, el estudio fue negativo para hallazgos carcinogénicos a exposiciones de hasta 5 veces las observadas en humanos a la dosis terapéutica.

Mutagénesis: *Dolutegravir:* Dolutegravir no fue genotóxico en el ensayo de mutación bacteriana inversa, ensayo de linfoma en ratones, o en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de roedores.

Lamivudina: Lamivudina fue mutagénico en un ensayo de linfoma en ratones L5178Y y clastogénico en un ensayo citogénico utilizando linfocitos humanos cultivados. Lamivudina no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad microbiana, en un ensayo de transformación celular *in vitro*, en una prueba de micronúcleo en ratas, en un ensayo citogénico de médula ósea en ratas y en un ensayo para síntesis de ADN no programada en hígado de ratas.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Tenofovir disoproxil fumarato fue mutagénico en el ensayo *in vitro* de linfoma en ratones y negativo en una prueba *in vitro* de mutagenicidad bacteriana (prueba Ames). En un ensayo de micronúcleo *in vivo* en ratones, tenofovir disoproxil fumarato fue negativo cuando fue administrado a ratones macho.

Deterioro de la Fertilidad: *Dolutegravir y Lamivudina:* Dolutegravir o lamivudina no afectaron la fertilidad masculina o femenina en ratas a dosis asociadas con exposiciones de aproximadamente 44 o 112 veces (respectivamente) más altas que las exposiciones en humanos a las dosis de 50 mg y 300 mg (respectivamente).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: No hubo efectos en la fertilidad, rendimiento de apareamiento o desarrollo embrionario temprano cuando tenofovir disoproxil fumarato fue administrado a ratas macho a dosis equivalentes a 10 veces la dosis humana en base a comparaciones de superficie de área corporal por 28 días antes del apareamiento y a ratas hembra por 15 días antes del apareamiento hasta el día siete de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en las ratas hembra.

13.2 Toxicología y/o Farmacología en Animales

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Tenofovir y tenofovir disoproxil fumarato administrados en estudios de toxicología a ratas, perros y monos a exposiciones (basadas en el AUC) mayores o iguales que 6 veces las observadas en humanos causaron toxicidad ósea. En monos, la toxicidad ósea fue diagnosticada como osteomalacia. La osteomalacia observada en monos aparentó ser reversible al reducirse la dosis o a la descontinuación de tenofovir. En ratas y perros, la toxicidad ósea se manifestó como densidad mineral ósea reducida. Se desconocen los mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

Se notó evidencia de toxicidad renal en 4 especies animales. Incrementos en creatinina sérica, BUN, glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria y reducciones de fosfato sérico fueron observadas en grados variantes en estos animales. Estas toxicidades fueron notadas a exposiciones (basadas en AUC) 2 a 20 veces más altas que las observadas en humanos. Se desconoce la relación de las anormalidades renales, particularmente la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Sujetos Adultos

Sujetos sin Experiencia en el Tratamiento

En SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis ya sea de dolutegravir 50 mg una vez al día con dosis fija de sulfato de abacavir y lamivudina o dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. A la línea base, la edad media de los sujetos fue 35 años, 16% mujeres, 32% no blancos, 7% tenían co-infección con hepatitis C (la co-infección con el virus de hepatitis B fue excluida), 4% eran CDC Clase C (SIDA), 32% tenían ARN de VIH-1 mayor que 100,000 copias por mL y 53% tenían un recuento celular CD4+ menor que 350 células por mm³; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Los resultados a la Semana 144 (análisis de la fase a etiqueta abierta que siguió la fase doble ciego de 96 Semanas) para SINGLE se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Resultados Virológicos del Tratamiento Aleatorio en SINGLE a 144 Semanas (Algoritmo Snapshot)

	Dolutegravir + Sulfato de Abacavir y Lamivudina Una Vez al Día (n = 414)	Efavirenz, Emtricitabina, and Tenofovir DF Una Vez al Día (n = 419)
ARN de VIH-1 < 50 copias/mL	71%	63%
Diferencia del tratamiento[a]	8,3% (IC 95%: 2,0%, 14,6%)[d]	
Falta de respuesta virológica	10%	7%
Datos en ventana no < 50 copias/mL	4%	< 1%
Descontinuado por falta de eficacia	3%	3%
Descontinuado por otros motivos aunque no suprimido	3%	4%
Sin datos virológicos	18%	30%
Motivos		
Estudio/medicamento de estudio descontinuado por evento adverso o muerte[b]	4%	14%
Estudio/medicamento de estudio descontinuado por otros motivos[c]	12%	13%
Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio	2%	3%
Proporción (%) de Sujetos con ARN de VIH-1 < 50 copias/mL por Categoría de Línea Base		
Carga viral en plasma (copias/mL)		
≤ 100,000	73%	64%
> 100,000	69%	61%
Género		
Masculino	72%	66%
Femenino	69%	48%
Raza		
Blancos	72%	71%
Afro-americanos/Herencia Africana/Otros	71%	47%

[a] Ajustado para factores de estratificación pre-especificados.
[b] Incluye sujetos que descontinuaron por un evento adverso o muerte en cualquier punto de tiempo si esto resultó en ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana de análisis.
[c] Otros incluye motivos tales como retiro de consentimiento, pérdida de seguimiento, traslado y desviación del protocolo.
[d] El parámetro primario fue evaluado a la Semana 48 y la tasa de éxito virológico fue 88% en el grupo que recibía dolutegravir y 81% en el grupo que recibía efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, con una diferencia de tratamiento de 7,4% y un IC 95% de (2,5%, 12,3%).

Las diferencias de tratamiento se mantuvieron a través de las características de línea base, incluyendo carga viral de línea base, recuento de células CD4+, edad, género y raza. Los cambios medios ajustados en el recuento de células CD4+ desde la línea base fue 378 células por mm³ en el grupo recibiendo dolutegravir + dosis fija de sulfato de abacavir y lamivudina y 332 células por mm³ para el grupo de dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a 144 semanas. La diferencia ajustada entre las ramas de tratamiento y su IC 95% fue 46,9 células por mm³ (15,6 células por mm³, 78,2 células por mm³) (ajustada para los factores de estratificación pre-especificados: ARN de VIH-1 de línea base y recuento de células CD4+ de línea base).

Experiencia en el Tratamiento

En SAILING, se incluyeron 715 sujetos en los análisis de eficacia y seguridad (ver la información completa de prescripción para dolutegravir). A la semana 48, 71% de los sujetos aleatorizados a dolutegravir más régimen de fondo versus 64% de los sujetos aleatorizados a raltegravir más régimen de fondo tuvieron ARN de VIH-1 menor que 50 copias por mL (diferencia en el tratamiento e IC 95%: 7,4% (0,7%, 14,2%)).

14.2 Sujetos Pediátricos

Dolutegravir: IMPAACT P1093 es una prueba de Fase 1/2 de 48 semanas multi-centro a etiqueta abierta para evaluar los parámetros farmacocinéticos, la seguridad, tolerabilidad y eficacia de dolutegravir en regímenes de tratamiento combinados en infantes, niños y adolescentes infectados con VIH-1. Los sujetos fueron estratificados por edad, enrolando primero a los adolescentes (Cohorte 1: edad 12 a menos de 18 años) y luego los niños menores (Cohorte 2A: edad 6 a menos de 12 años). Todos los sujetos recibieron una dosis de dolutegravir basada en el peso.

Estos 46 sujetos tenían una edad media de 12 años (rango: 6 a 17), 54% eran mujeres y 52% negros. A la línea base, el ARN de VIH-1 medio en plasma fue 4,6 log_{10} copias por mL, el recuento celular CD4+ mediano fue 639 células por mm³ (rango: 9 a 1,700), y el CD4+% mediano fue 23% (rango: 1% a 44%). En general, 39% tenían ARN de VIH-1 en plasma de línea base mayor que 50,000 copias por mL y 33% tenían una clasificación clínica de VIH de CDC de categoría C. La mayoría de los sujetos habían utilizado previamente al menos 1 NNRTI (50%) o 1 PI (70%).

A la Semana 24, la proporción de sujetos con ARN de VIH-1 menor que 50 copias por mL en el Cohorte 1 y en el Cohorte 2A fue 70% (16/23) y 61% (14/23), respectivamente. A la Semana 48, la proporción de sujetos del Cohorte 1 con ARN de VIH-1 menor que 50 copias por mL fue 61% (14/23). Los resultados virológicos también fueron evaluados en base al peso corporal. A través de ambos cohortes, la supresión virológica (ARN de VIH-1 menor que 50 copias por mL) a la Semana 24 fue alcanzada en 75% (18/24) de los sujetos pesando al menos 40 kg y 55% (6/11) en los sujetos pesando en la banda de peso de 30 a menos de 40 kg. A la semana 48, 63% (12/19) de los sujetos en el Cohorte 1 pesando al menos 40 kg fueron suprimidos virológicamente.

El incremento del recuento medio de células CD4+ desde la línea base a la Semana 48 fue 84 células por mm³ en el Cohorte 1. Para el Cohorte 2A, el incremento del recuento medio de células CD4+ desde la línea base a la Semana 24 fue 209 células por mm³.

Lamivudina: *Prueba de Parámetro Clínico:* ACTG300 fue una prueba multi-centro, aleatoria doble ciego que fue prevista para la comparación de lamivudina más zidovudina con la monoterapia con didanosina. Un total de 471 sujetos pediátricos sintomáticos, infectados con VIH-1 y sin experiencia en el tratamiento (menor o igual que 56 semanas de terapia antiretroviral) fueron enrolados en estas 2 ramas de tratamiento. La edad media fue 2,7 años (rango: 6 semanas a 14 años), 58% eran mujeres y 86% no blancos. El recuento medio de línea base de células CD4+ fue 868 células por mm³ (media: 1,060 células por mm³ y rango: 0 a 4,650 células por mm³ para sujetos con edades menores o iguales que 5 años; media: 419 células por mm³ y rango: 0 a 1,555 células por mm³ para sujetos mayores de 5 años) y el ARN de VIH-1 medio de línea base fue 5,0 log_{10} copias por mL. La duración media de la prueba fue 10,1 meses para los sujetos recibiendo lamivudina más zidovudina y 9,2 meses para los sujetos recibiendo monoterapia con didanosina. Los resultados se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Número de Sujetos (%) Alcanzando un Parámetro Clínico Primario (Progresión de la Enfermedad o Muerte)

Parámetro	Lamivudina más Zidovudina (n = 236)	Didanosina (n = 235)
Progresión de la enfermedad VIH-1 o muerte (total)	15 (6,4%)	37 (15,7%)
Falla del crecimiento físico	7 (3,0%)	6 (2,6%)
Deterioro del sistema nervioso central	4 (1,7%)	12 (5,1%)
Categoría Clínica C de CDC	2 (0,8%)	8 (3,4%)
Muerte	2 (0,8%)	11 (4,7%)

Dosificación Una Vez al Día

ARROW (COL105677) fue una prueba aleatoria multicentro de 5 años que evaluó aspectos múltiples del manejo clínico de la infección por VIH-1 en sujetos pediátricos. Sujetos infectados con VIH-1 sin experiencia en el tratamiento con edades de 3 meses a 17 años fueron enrolados y tratados con un régimen de primera línea conteniendo lamivudina y abacavir, dosificado dos veces al día de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Después de un mínimo de 36 semanas de tratamiento, los sujetos tuvieron la opción para participar en la Aleatorización 3 de la prueba ARROW, comparando la seguridad y eficacia de la dosificación una vez al día con la dosificación dos veces al día de lamivudina y abacavir, en combinación con un tercer medicamento antiretroviral, por 96 semanas adicionales. De los 1,206 sujetos originales de ARROW, 669 participaron en la Aleatorización 3. La supresión virológica no fue un requerimiento para la participación: a la línea base para Aleatorización 3 (después de un mínimo de 36 semanas de tratamiento dos veces por día), 75% de los sujetos en el cohorte de dos veces al día estaban virológicamente suprimidos, comparado con 71% de los sujetos en el cohorte de una vez al día.

La proporción de sujetos con ARN de VIH-1 de menos de 80 copias por mL durante 96 semanas se muestra en la Tabla 15. Las diferencias entre las respuestas virológicas en las dos ramas de tratamiento fueron comparables a través de las características de línea base para género y edad.

Tabla 15. Resultado Virológico del Tratamiento Aleatorio a la Semana 96[a] (Aleatorización ARROW 3)

Resultado	Lamivudina más Abacavir Dosificación Dos Veces al Día (n = 333)	Lamivudina más Abacavir Dosificación Dos Veces al Día (n = 336)
ARN de VIH-1 < 80 copias/mL[b]	70%	67%
ARN de VIH-1 ≥ 80 copias/mL[c]	28%	31%
Sin datos virológicos		
Descontinuado por evento adverso o muerte	1%	<1%
Estudio descontinuado por otros motivos[d]	0%	<1%
Datos faltantes durante la ventana pero en el estudio	1%	1%

[a] Los análisis se basaron en los datos de la última carga viral observada dentro de la Ventana de la Semana 96.
[b] La diferencia pronosticada (IC 95%) de la tasa de respuesta es -4,5% (-11% a 2%) a la Semana 96.
[c] Incluye sujetos que descontinuaron por falta o ausencia de eficacia o por motivos distintos de un evento adverso o muerte, y que tuvieron un valor de carga viral mayor o igual que 80 copias por mL, o sujetos que tuvieron un cambio en el régimen de fondo que no estaba permitido por el protocolo.
[d] Otros incluye motivos como retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento, etc. y el último ARN de VIH-1 disponible menor que 80 copias por mL (o ausente).

Los análisis por formulación demostraron que la proporción de sujetos con ARN de VIH-1 de menos de 80 copias por mL a la aleatorización y a la Semana 96 era más alta en los sujetos que habían recibido formulaciones en tabletas (75% [458/610] y 72% [434/601]) que los que habían recibido cualquier formulación en solución en cualquier momento (52% [29/56] y 54% [30/56]), respectivamente. Estas diferencias fueron observadas en cada grupo de edad diferente evaluado.

16 CÓMO ES SUMINISTRADO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato tabletas, 50 mg/300 mg /300 mg son tabletas recubiertas de color naranja, con forma de cápsula modificada, biconvexas grabadas con 'H' en un lado y 'D' y '17' en el otro lado. Son suministradas en frascos PEAD de 30, 60, 90, 100, 180 o 750 tabletas con un desecante, sellos de inducción y cierres a prueba de niños de la siguiente manera:

Frasco de 30 tabletas NDC 68554-3160-1
Frasco de 60 tabletas NDC 68554-3160-2
Frasco de 90 tabletas NDC 68554-3160-3
Frasco de 100 tabletas NDC 68554-3160-4
Frasco de 180 tabletas NDC 68554-3160-6
Frasco de 750 tabletas NDC 68554-3160-5

Almacene por debajo de 30°C (86°F).

Para proteger de la humedad, dispense los empaques de 30, 60 y 90 tabletas en sus frascos originales. No retire el desecante.

17 INFORMACIÓN DE CONSEJO A LOS PACIENTES

Aconseje a los pacientes que lean el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Información para los Pacientes).

Interacciones con Medicamentos: No coadministre dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas con dofetilida, ya que la interacción entre dofetilida y dolutegravir puede resultar en eventos adversos potencialmente mortales *[ver Contraindicaciones (4)]*. Se debe aconsejar a los pacientes para que reporten a su proveedor de cuidados de salud el uso de cualquier otro medicamento de prescripción o de venta libre o productos herbales.

Acidosis Láctica/Hepatomegalia: Informe a los pacientes de que algunos medicamentos para el VIH, incluyendo dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas, puede causar una condición rara pero seria llamada acidosis láctica con agrandamiento del hígado (hepatomegalia) *[ver Advertencia Encuadrada, Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Pacientes con Co-infección con Hepatitis B o C: Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden estar en un riesgo incrementado para empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasa con el uso de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas y aconseje a los pacientes a realizarse pruebas de laboratorio antes y durante la terapia *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Aconseje a los pacientes co-infectados con VIH-1 t HBV que ha ocurrido empeoramiento de las enfermedades hepáticas en algunos casos cuando se descontinúa el tratamiento con lamivudina o disoproxil fumarato. Aconseje a los pacientes a discutir cualquier cambio en el régimen con su médico *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Informe a los pacientes con co-infección con VIH-1/HCV que ha ocurrido descompensación hepática (algunas veces fatal) en pacientes co-infectados con VIH-1/HCV que reciben terapia antiretroviral combinada para VIH-1 e interferón alfa con o sin ribavirin *[ver Advertencias y Precauciones (5.6)]*.

Efectos en las Bioquímicas Hepáticas Séricas en Pacientes con Co-infección con Hepatitis B o C: Aconseje a los pacientes que se recomienda realizar pruebas de laboratorio antes y durante la terapia, ya que los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden estar en un riesgo incrementado para empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasa con el uso de dolutegravir *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Informe a los pacientes co-infectados con VIH-1 y HBV que ha ocurrido deterioro de las enfermedades hepáticas en algunos casos cuando se descontinúa el tratamiento con lamivudina. Aconseje a los pacientes a discutir cualquier cambio en el régimen con su médico *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Informe a los pacientes con co-infección con VIH-1/HCV que ha ocurrido descompensación hepática (algunas veces fatal) en pacientes co-infectados con VIH-1/HCV que reciben terapia antiretroviral combinada para VIH-1 e interferón alfa con o sin ribavirin *[ver Advertencias y Precauciones (5.6)]*.

Se han reportado exacerbaciones agudas de hepatitis en pacientes infectados con HBV o co-infectados con HBV y VIH-1 y que han descontinuado tenofovir disoproxil fumarato *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Los pacientes con VIH-1 deben ser evaluados para el virus de Hepatitis B (HBV) antes de iniciar la terapia antiretroviral *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

En pacientes con hepatitis B crónica, es importante obtener una prueba de anticuerpos de VIH antes de iniciar tenofovir disoproxil fumarato *[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Riesgo de Pancreatitis: Aconseje a los padres o guardianes sobre el monitoreo a los pacientes pediátricos para señales y síntomas de pancreatitis *[ver Advertencias y Precauciones (5.4)]*.

Insuficiencia Renal: Insuficiencia renal, incluyendo casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, ha sido reportada en asociación con el uso de tenofovir disoproxil fumarato. Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas debe evitarse con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico (p.ej. dosis altas o múltiples de NSAIDs) *[ver Advertencias y Precauciones (5.5)]*. El intervalo de dosificación de tenofovir disoproxil fumarato puede tener que ser ajustado en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, debido a que Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas son tabletas de dosis fija y no puede ajustarse la dosis, Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no es recomendado en pacientes que requieren ajuste de la dosis o en pacientes con insuficiencia renal *[ver Dosificación y Administración (2.2)]*.

Coadministración con Otros Productos: No utilice con otros productos que contengan lamivudina, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida *[ver Advertencias y Precauciones (5.7)]*. Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no debe ser administrado en combinación con adefovir dipivoxil (HEPSERA) *[ver Advertencias y Precauciones (5.5)]*.

Efectos Óseos: Se han observado reducciones en la densidad mineral ósea con el uso de tenofovir disoproxil fumarato. El monitoreo de la densidad mineral ósea debe considerarse en pacientes con un historial de fracturas óseas patológicas o en riesgo para osteopenia *[ver Advertencias y Precauciones (5.8)]*.

Redistribución de Grasa: Informe a los pacientes que puede ocurrir redistribución o acumulación de grasa corporal en pacientes que reciben terapia antiretroviral, y que las causas y los efectos a largo plazo de estas condiciones no son conocidas en este momento *[ver Advertencias y Precauciones (5.9)]*.

Síndrome de Reconstitución Inmune: En algunos pacientes con infección con VIH avanzada, pueden ocurrir señales y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejora en la respuesta inmunológica del cuerpo, permitiendo al cuerpo combatir infecciones que puedan haber estado presentes sin síntomas obvios. Aconseje a los pacientes sobre informar a su médico inmediatamente de cualquier síntoma de infección *[ver Advertencias y Precauciones (5.10)]*.

Información sobre la infección por VIH-1: Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas no es una cura para la infección por VIH-1 y los pacientes pueden continuar experimentando enfermedades asociadas con la infección por VIH-1, incluyendo infecciones oportunistas. Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico cuando utilicen Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas. Informe a los pacientes de que las reducciones sostenidas en el ARN de VIH en plasma han sido asociadas con un riesgo reducido de progresión al SIDA y muerte.

Aconseje a los pacientes a permanecer bajo el cuidado de un médico cuando utilicen Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato tabletas.

Aconseje a los pacientes a tomar todos sus medicamentos para el VIH exactamente de la manera prescrita.

Aconseje a los pacientes sobre evitar realizar actividades que puedan esparcir la infección por VIH-1 a otros.

Aconseje a los pacientes sobre no reutilizar o compartir jeringas u otros equipos de inyección.

Aconseje a los pacientes sobre no compartir artículos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y rasuradoras.

Aconseje a los pacientes sobre las prácticas de sexo seguro utilizando un condón de látex o de poliuretano para reducir las probabilidades de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.

Se debe aconsejar a las pacientes mujeres a no amamantar debido a que se desconoce si dolutegravir, lamivudina tenofovir disoproxil fumarato tabletas puede ser pasado a su bebé en su leche materna y si puede dañar a su bebé. Las madres con VIH-1 no deben amamantar debido a que el VIH-1 puede ser transmitido al bebé en la leche materna.

Instruya a los pacientes a leer la Información para el Paciente antes de iniciar dolutegravir, lamivudina tenofovir disoproxil fumarato tabletas y a leerla nuevamente cada vez que se renueva la prescripción.

Instruya a los pacientes a informar a su médico o farmaceuta si desarrollan cualquier síntoma inusual, o si cualquier síntoma conocido persiste o empeora.

Instruya a los pacientes que si olvidan una dosis, deben tomarla tan pronto como lo recuerden. Si no lo recuerdan hasta que falten menos de 4 horas para la toma de la siguiente dosis, deben ser instruidos sobre omitir la dosis olvidada y regresar a su programación regular. Los pacientes no deben duplicar su siguiente dosis o tomar más de la dosis prescrita.

Instruya a los pacientes a almacenar dolutegravir, lamivudina tenofovir disoproxil fumarato tabletas en el empaque original, protegido de la humedad y a mantener el frasco cerrado herméticamente. No retire el desecante.

Este producto ha sido producido bajo licencia del Medicines Patent Pool

Cualquier otro uso no está autorizado.

Categoría de distribución: Preparación de recetas (PP)
Clasificación farmacológica: 7.13 Antivirales
Zimbabwe Reg. No.: 2019/7.13/5885
Fecha de publicación: 06/2019
Revisado: 08/2018

Manufacturado por:
HETERO LABS LIMITED
Unit-V, Sy.No.439, 440, 441 & 458, TSIIC Formulation SEZ,
Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District,
Telangana, India.

Size: 500x950mm
No,of colors: 01, Black
Die Cut:
Note: Pharmacode position and orientation will be changed as per folding dimension