Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Comprimidos
50 mg / 300 mg / 300 mg

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Medicamento de venta con receta - Lista I

1. Nombre del producto farmacéutico
Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg

2. Composición cualitativa y cuantitativa
Cada comprimido contiene Dolutegravir (como Sodio) 50 mg
Lamivudina 300 mg
Tenofovir Disoproxilo Fumarato 300 mg.

Para el listado completo de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, con forma de cápsula modificada, de color naranja, grabados con 'H' en una cara y 'D 17' en la otra.

4. PARTICULARES CLÍNICOS
4.1 Indicaciones terapéuticas
Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes que pesen al menos 30 kg.
Los regímenes de tratamiento deben seguir las directrices de tratamiento más recientes de la OMS, complementadas con otras directrices autorizadas.
Para el uso de agentes antirretrovirales para la profilaxis post-exposición, se deben consultar las directrices oficiales más recientes, p. ej., las de la OMS.
4.2 Posología y método de administración
Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg deben ser prescritos por un proveedor de atención médica con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Posología
Adultos y adolescentes que pesen al menos 30 kg
La dosis en adultos y adolescentes que pesen al menos 30 kg con infección por VIH-1 no resistente a los inhibidores de integrasa es de un comprimido de Dolutegravir, Lamivudina y tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg una vez al día.
Ajustes de dosis en adultos y adolescentes
Cuando esté indicada la interrupción del tratamiento con uno de los componentes de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg o cuando sea necesaria una modificación de la dosis, se deben utilizar preparaciones separadas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo. Consulte la información individual del producto para estos medicamentos.
Cuando se sabe o se sospecha que la infección por VIH-1 del paciente es resistente a los inhibidores de integrasa, se pueden administrar dosis adicionales de dolutegravir en adultos. Consulte la información del producto de dolutegravir para obtener más información o consulte las pautas de tratamiento actuales de la OMS. No hay información suficiente sobre el uso de dolutegravir en adolescentes con infección por VIH-1 resistente a los inhibidores de integrasa.
Niños
Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg no debe utilizarse en niños que pesen menos de 30 kg, ya que no se pueden lograr ajustes de dosis adecuados con este producto. Se requieren formulaciones separadas que contengan cantidades menores de dolutegravir, tenofovir disoproxilo o lamivudina.
Edad avanzada
Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg se debe administrar con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).
Insuficiencia renal
Insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/minuto):
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.
Insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina > 50 mL/minuto):
No se recomienda el uso de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/minuto (ver secciones 4.4. y 5.2), ya que no es posible realizar ajustes de dosis adecuados. Para estos pacientes, se deben utilizar formulaciones separadas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo.
Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B de Child-Pugh). No hay datos disponibles para dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh); por lo tanto, Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg debe usarse con precaución en estos pacientes.
Descontinuación de la terapia
Si se interrumpe el tratamiento con Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg en pacientes coinfectados con VIH y virus de la hepatitis B (VHB), estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar evidencia de exacerbación de la hepatitis (ver sección 4.4).
Dosis omitida y vómitos después de una dosis
Es importante que el paciente tome el medicamento regularmente según lo prescrito. Omitir dosis puede aumentar el riesgo de resistencia y reducir su eficacia.
El paciente debe tomar la dosis omitida si debía hacerlo hace menos de 12 horas. Si han pasado más de 12 horas desde la hora prevista, el paciente debe omitir la dosis omitida y tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble.
Si el paciente vomita dentro de 1 hora de tomar Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg, el paciente debe tomar una dosis adicional. Si el vómito ocurre más de una hora después de tomar la dosis, el paciente no necesita tomar una dosis adicional y puede tomar la siguiente dosis como de costumbre cuando sea necesario.

Método de administración
La dosis recomendada debe administrarse por vía oral y las tabletas de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg deben tragarse enteras con agua.
Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg normalmente se pueden tomar con alimentos o entre comidas.

4.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad a dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo fumarato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg no deben administrarse simultáneamente con medicamentos con ventanas terapéuticas estrechas que sean sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo dofetilida y fampridina (también conocida como dalfampridina; ver apartado 4.5).

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso
Generales
Se debe ofrecer la prueba de anticuerpos contra el VHB a todas las personas antes de iniciar terapias que contengan lamivudina y tenofovir disoproxilo (ver a continuación Pacientes con coinfecciones por VIH y hepatitis B (VHB) o virus C (VHC)).
VIH-1 resistente a los inhibidores de integrasa
La decisión de utilizar dolutegravir en presencia de resistencia del VIH-1 a los inhibidores de integrasa debe tener en cuenta que es considerablemente menos activo contra cepas virales con Q148 con dos o más mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. La contribución de dolutegravir a la eficacia es incierta cuando se utiliza para tratar el VIH-1 con este tipo de resistencia a los inhibidores de integrasa.

Reacciones de hipersensibilidad
Las reacciones de hipersensibilidad notificadas con dolutegravir se caracterizan por erupción cutánea, signos constitucionales y, algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo reacciones hepáticas graves. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con dolutegravir y otras sustancias sospechosas si se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea grave o erupción acompañada de elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia y angioedema). Se debe controlar el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas y la bilirrubina. Retrasar la interrupción del tratamiento con dolutegravir u otras sustancias sospechosas después del inicio de la hipersensibilidad puede provocar una reacción alérgica potencialmente mortal.

Síndrome de reactivación inmune
En pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, al iniciar la terapia antirretroviral combinada (TARC), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales que causen condiciones clínicas graves o agraven los síntomas. Por lo general, estas reacciones ocurren dentro de las primeras semanas o meses de CART. Ejemplos de tales afecciones son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones por micobacterias generalizadas o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe evaluarse y tratarse cuando sea necesario. También se han informado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reconstitución inmune, pero el tiempo reportado hasta su aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después de comenzar el tratamiento.
En algunos pacientes que también tenían infección por hepatitis B o C al inicio del tratamiento con dolutegravir se produjeron niveles elevados de enzimas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune. Se recomienda la monitorización de la función hepática en pacientes con infección por hepatitis B o C. Se debe tener especial cuidado al iniciar o mantener una terapia eficaz contra la hepatitis B (consulte las pautas de tratamiento) al iniciar una terapia basada en dolutegravir en pacientes con hepatitis B.

Pancreatitis
El tratamiento con Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg debe interrumpirse inmediatamente si se producen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis (ver sección 4.8).

Función renal
Lamivudina y tenofovir disoproxilo se excretan principalmente por los riñones, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. [HA696 nombre comercial] no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina < 50 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de la dosis de lamivudina y tenofovir disoproxilo que no se puede lograr con el comprimido combinado (ver secciones 4.2 y 5.2). En la práctica clínica se han notificado deterioro renal, insuficiencia renal, creatinina elevada, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo el síndrome de Fanconi) con el uso de tenofovir disoproxilo (ver sección 4.8).

Se recomienda calcular la depuración de creatinina/función glomerular estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento con [HA696 nombre comercial]. Si la prueba de creatinina está disponible de forma rutinaria, se debe utilizar la tasa de filtración glomerular estimada al inicio antes de comenzar regímenes que contienen tenofovir disoproxilo. Si la prueba de creatinina no está disponible de forma rutinaria, se pueden utilizar tiras reactivas en orina para detectar glucosuria o nefrotoxicidad grave por tenofovir disoproxilo en individuos sin factores de riesgo. Las pruebas de creatinina son particularmente recomendables para pacientes de alto riesgo (aquellos que son mayores o tienen enfermedad renal subyacente, diabetes a largo plazo o hipertensión no controlada concomitante con PI potenciados o fármacos nefrotóxicos) para detectar y limitar una mayor progresión de la insuficiencia renal. Se deben sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Si está disponible, también se debe medir el fosfato sérico en estos pacientes.

Si el fosfato sérico es <1.5 mg/dL (0,48 mmol/L) o la depuración de creatinina disminuye a < 50 mL/min en cualquier paciente que recibe este medicamento, se debe reevaluar la función renal dentro de una semana, incluyendo mediciones de glucosa en sangre, concentraciones de potasio y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Dado que Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg es un producto combinado y el intervalo de dosificación de los componentes individuales no puede alterarse, el tratamiento con este medicamento debe interrumpirse en pacientes con depuración de creatinina confirmada < 50 mL/ min o disminuciones del fosfato sérico a < 1.0 mg/dL (0.32 mmol/L).

También se debe considerar la interrupción del tratamiento en caso de deterioro progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa. Cuando esté indicada la interrupción del tratamiento con uno de los componentes o cuando sea necesaria una modificación de la dosis, se encuentran disponibles preparaciones separadas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo.

Este medicamento debe evitarse con el uso concomitante o reciente de un medicamento nefrotóxico (por ejemplo, dosis altas o múltiples de antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleucina-2). Si es inevitable el uso concomitante de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg y agentes nefrotóxicos, la función renal se debe controlar semanalmente (ver sección 4.5).

Tenofovir disoproxilo no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medicamentos secretados por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte transportador de aniones orgánicos humanos (hOAT) 1 y 3 o MRP 4 (por ejemplo, cidofovir, un medicamento nefrotóxico conocido). Estas proteínas de transporte renal pueden ser responsables de la secreción tubular y, en parte, de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. En consecuencia, la farmacocinética de estos medicamentos, que se secretan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte hOAT 1 y 3 o MRP 4, podría modificarse si se coadministran. A menos que sea claramente necesario, no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos secretados por la misma vía renal, pero si dicho uso es inevitable, la función renal se debe controlar semanalmente (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar pacientes de edad avanzada con tenofovir disoproxilo.

Efectos óseos
En un estudio clínico controlado en adultos que comparó tenofovir disoproxilo y estavudina (cada uno en combinación con lamivudina y efavirenz), la densidad mineral ósea de la columna disminuyó y los biomarcadores óseos cambiaron desde el inicio en ambos grupos de tratamiento, pero los cambios fueron significativamente mayores en el grupo de tenofovir disoproxilo a las 144 semanas. Las disminuciones en la densidad mineral ósea de la cadera fueron significativamente mayores en este grupo hasta las 96 semanas. Sin embargo, durante 144 semanas, el riesgo de fracturas no aumentó y no hubo evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes.

En adolescentes de 12 años de edad y mayores infectados por VIH-1, la tasa media de ganancia ósea fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo en comparación con el grupo de placebo. El crecimiento esquelético (altura) no pareció verse afectado. Los marcadores de recambio óseo en adolescentes tratados con tenofovir disoproxilo sugieren un aumento del recambio óseo, consistente con los efectos observados en adultos. Debido a los posibles efectos de tenofovir sobre el metabolismo óseo, Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg sólo deben utilizarse en adolescentes menores de 18 años si se considera que los beneficios superan el riesgo (ver también la sección 4.8).

Las anomalías óseas (que rara vez contribuyen a las fracturas) pueden estar asociadas con tubulopatía renal proximal (ver sección 4.8). Si se sospechan anomalías óseas, se debe realizar una consulta adecuada.

Osteonecrosis
Se ha informado osteonecrosis particularmente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada o que siguen una terapia antirretroviral combinada a largo plazo. Su etiología puede ser multifactorial e incluir uso de corticosteroides, consumo excesivo de alcohol, inmunosupresión grave y sobrepeso. Se debe recomendar a los pacientes que hablen con su proveedor de atención médica si tienen dolores y molestias en las articulaciones, rigidez en las articulaciones o dificultad para moverse.

Función hepática
La seguridad y eficacia de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg no se ha establecido en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo la hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben ser monitorizados de acuerdo con la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Pacientes con coinfecciones por VIH y virus hepatitis B (VHB) o C (VHC)
Los proveedores de atención médica deben consultar las pautas de tratamiento relevantes actuales para el manejo óptimo de la infección por VIH en pacientes coinfectados con VHB o VHC.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, consulte también la información relevante para estos medicamentos.

Lamivudina y tenofovir disoproxilo también son activos contra el VHB. Por lo tanto, la interrupción de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede estar asociada con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Los pacientes coinfectados con VIH y VHB que suspendan Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg deben ser monitoreados estrechamente con seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses después de suspender el tratamiento. Si corresponde, puede estar justificada la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda la interrupción del tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Exacerbaciones de hepatitis
Exacerbaciones durante el tratamiento: Las exacerbaciones espontáneas en la hepatitis B crónica son relativamente comunes y se caracterizan por aumentos transitorios de la ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, la ALT sérica puede aumentar en algunos pacientes (ver sección 4.8). En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de ALT sérica generalmente no van acompañados de un aumento de las concentraciones de bilirrubina sérica o descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática después de una exacerbación de la hepatitis y, por lo tanto, deben ser monitoreados estrechamente durante el tratamiento.

Exacerbaciones después de la interrupción del tratamiento: También se han informado exacerbaciones agudas de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento contra la hepatitis B. Las exacerbaciones posteriores al tratamiento suelen estar asociadas con un aumento del ADN del VHB y la mayoría parece ser autolimitada. Sin embargo, se han informado exacerbaciones graves, incluyendo muertes. La función hepática debe controlarse a intervalos repetidos con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos 6 meses después de la interrupción del tratamiento contra la hepatitis B. Si corresponde, puede estar justificada la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda la interrupción del tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede provocar una descompensación hepática. Las exacerbaciones hepáticas son especialmente graves y, en ocasiones, mortales en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Uso con antivirales contra el VHC
Se ha demostrado que la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se usa junto con un régimen contra el VIH que contiene tenofovir disoproxilo y un potenciador farmacocinético (p. ej., ritonavir). Los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitantemente con tenofovir disoproxilo deben ser monitorizados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo.

Coadministración de otros productos farmacéuticos
Como combinación fija, Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan cualquiera de los mismos componentes activos, dolutegravir, lamivudina o tenofovir disoproxilo. Debido a similitudes con lamivudina, Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg no deben administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg no deben administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan adefovir dipivoxil o tenofovir alafenamida.

Se deben evitar los factores que disminuyen la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia de clase integrasa. Esto incluye la coadministración con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo, antiácidos que contienen magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, multivitaminas y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan, ajo y ciertos medicamentos antiepilépticos) (ver sección 4.5).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y suspender la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico (ver sección 4.5). La metformina se elimina por vía renal y, por lo tanto, es importante controlar la función renal cuando se trata con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl] etapa 3a 45 a 59 mL/min) y se recomienda un enfoque cauteloso. Se debe considerar seriamente la reducción de la dosis de metformina.

No se recomienda la coadministración de tenofovir disoproxilo y didanosina ya que la exposición a didanosina aumenta significativamente tras la coadministración con tenofovir disoproxilo (ver sección 4.5). Se han notificado casos raros de pancreatitis y acidosis láctica, a veces mortales.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de la combinación de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Infecciones oportunistas
Los pacientes que reciben Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por parte de proveedores de atención médica con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Peso y parámetros metabólicos
Durante la terapia antirretroviral puede producirse un aumento de peso y de los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Estos cambios pueden estar relacionados en parte con el control de enfermedades y el estilo de vida. Para los lípidos, en algunos casos hay evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay evidencia sólida que lo relacione con ningún tratamiento en particular. Se deben consultar las pautas establecidas para el tratamiento del VIH sobre el control de los lípidos y la glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero
Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden causar un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos en el útero o posnatalmente a análogos de nucleósidos; estos se han referido predominantemente al tratamiento con regímenes que contienen zidovudina. Los principales eventos adversos son hematológicos (anemia, neutropenia) y metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos suelen ser transitorios. Raramente se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto en el útero a análogos de nucleósidos y nucleótidos, incluso los niños VIH negativos, debe someterse a seguimiento clínico y de laboratorio y debe ser investigado exhaustivamente para detectar una posible disfunción mitocondrial en caso de signos o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones nacionales sobre la terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg. Como este medicamento contiene dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo, cualquier interacción que se haya identificado con estos agentes individualmente puede ocurrir con este comprimido combinado. Los estudios de interacción con estos agentes sólo se han realizado en adultos.

Interacciones relevantes con dolutegravir
Se deben evitar los factores que reducen la concentración plasmática de dolutegravir en presencia de VIH-1 resistente a los inhibidores de integrasa. Esto incluye el uso concomitante de medicamentos que reducen la concentración en sangre de dolutegravir (por ejemplo, antiácidos que contienen magnesio o aluminio, suplementos de hierro y calcio, multivitaminas y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores potenciados de proteasa), tipranavir/ritonavir, rifampicina, rifapentina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos) (consulte la siguiente tabla).

Dolutegravir se elimina principalmente mediante metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir su efecto terapéutico (consulte la tabla a continuación). La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (consulte la siguiente tabla).

In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, una sonda CYP3A4. Según los datos in vivo e in vitro, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (ver sección 5.2).
In vitro, dolutegravir inhibió el transportador renal de cationes orgánicos 2 (OCT2) y el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1. In vivo, una disminución del 10-14% en la depuración de creatinina (la fracción secretora depende del transporte de OCT2 y MATE-1) se observó en los pacientes. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción depende de OCT2 y/o MATE-1 (por ejemplo, fampridina [también conocida como dalfampridina], metformina), ver la siguiente tabla.

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores de captación renal, los transportadores de aniones orgánicos (OAT1) y OAT3. Debido a la falta de efecto sobre la farmacocinética in vivo del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición in vivo de OAT1 es poco probable. La inhibición de OAT3 no se ha estudiado in vivo. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción depende de OAT3.

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones teóricas y establecidas con medicamentos antirretrovirales y no antirretrovirales seleccionados; los datos farmacocinéticos reflejan estudios en adultos.

Interacciones relevantes con lamivudina
La probabilidad de interacciones metabólicas es baja debido al metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas limitados y a la depuración renal casi completa.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg produce un aumento del 40% en la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interactuó. Sin embargo, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver sección 4.2). Lamivudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando se justifique la administración concomitante, los pacientes deben ser monitorizados clínicamente. Se debe evitar la coadministración de lamivudina con dosis altas de cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y la toxoplasmosis.

Se debe considerar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, particularmente cuando la principal vía de eliminación es la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, p. trimetoprima. Otros medicamentos (p. ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan sólo parcialmente mediante este mecanismo y se ha demostrado que no interactúan con lamivudina. Los análogos de nucleósidos, como la zidovudina, no se eliminan mediante este mecanismo y es poco probable que interactúen con lamivudina.

Se observó un modesto aumento en la C_{max} (28 %) para zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición general (AUC) no se alteró significativamente. Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina (ver sección 5.2).
Debido a similitudes, lamivudina no debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Además, Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg no deben tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina.
In vitro, lamivudina inhibe la fosforilación intracelular de cladribina, lo que genera un riesgo potencial de pérdida de eficacia de cladribina en caso de combinación en el entorno clínico. Algunos hallazgos clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y cladribina. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de lamivudina con cladribina.

El metabolismo de lamivudina no implica la participación del CYP3A, por lo que las interacciones con medicamentos metabolizados por este sistema (por ejemplo, PI) son poco probables.

La coadministración de solución de sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) con una dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina produjo disminuciones dependientes de la dosis del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC_∞) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de [HA6969 nombre comercial] con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes o alcoholes monosacáridos de acción osmótica (por ejemplo, xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considere una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.

Interacciones relevantes con tenofovir
Dado que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa a través de las proteínas de transporte hOAT 1, hOAT 3 o MRP 4 (por ejemplo, cidofovir) puede aumentar las concentraciones séricas de tenofovir, o los medicamentos coadministrados, o ambos.

Se debe evitar el uso de tenofovir disoproxilo con el uso concomitante de un medicamento nefrotóxico. Los ejemplos incluyen, entre otros, dosis altas o múltiples fármacos antiinflamatorios no esteroides, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir e interleucina-2 (ver sección 4.4).
Dado que tacrolimus puede afectar la función renal, se recomienda una estrecha vigilancia cuando se coadministra con tenofovir disoproxilo.
Con base en los resultados de los experimentos in vitro y la vía de eliminación conocida de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP450 entre tenofovir y otros medicamentos es bajo.

[HA696 nombre comercial] no debe administrarse con ningún otro medicamento que contenga:
- tenofovir disoproxilo
- tenofovir alafenamida
- adefovir dipivoxil
- didanosina

Tabla de interacciones
Las interacciones entre Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg y los medicamentos coadministrados se enumeran en la siguiente tabla (el aumento se indica como ↑, la disminución como ↓, sin cambios como ↔, el área bajo la concentración curva versus tiempo como AUC, concentración máxima observada como C_{max}, concentración al final del intervalo de dosificación como C_τ).

Medicamentos por área terapéutica	Interacción los cambios se muestran como media geométrica	Recomendaciones sobre la coadministración
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTIs)		
Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71%; C_{max} ↓ 52%; C_τ ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada para adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. Cuando se usa con etravirina para infecciones resistentes a los inhibidores de la integrasa, dolutegravir debe coadministrarse con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir. (Ver más abajo en la tabla).
Lopinavir/ritonavir + etravirina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; C_{max} ↑ 7%; C_τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25%; C_{max} ↓ 12%; C_τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57%; C_{max} ↓ 39%; C_τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada para adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra con efavirenz. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. Para infecciones resistentes a los inhibidores de integrasa, se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz.
Nevirapina/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado, se espera una reducción similar en la exposición a la observada con efavirenz, debido a la inducción)	La dosis recomendada para adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra con nevirapina. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. Para infecciones resistentes a los inhibidores de integrasa, se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina.
Rilpivirina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12%; C_{max} ↑ 13%; C_τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI)		
Emtricitabina / lamivudina		Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg no deben coadministrarse, debido a la similitud entre emtricitabina y lamivudina, y en consecuencia se espera toxicidad aditiva y ningún beneficio en eficacia.
Didanosina / tenofovir disoproxilo	Didanosina AUC ↑ 40-60%	El riesgo de efectos adversos relacionados con la didanosina (p. ej., pancreatitis, acidosis láctica) parece aumentar y las células CD4 pueden disminuir significativamente con la coadministración. Además, didanosina a dosis de 250 mg coadministrada con tenofovir disoproxilo dentro de varios regímenes antirretrovirales combinados diferentes se ha asociado con una alta tasa de fracaso virológico. No se recomienda la coadministración de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg y didanosina.
Adefovir dipivoxil/ tenofovir disoproxilo	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Tenofovir disoproxilo no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil.
Entecavir/ tenofovir disoproxilo	AUC: ↔ C_{max}: ↔	No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró tenofovir disoproxilo con entecavir.
Inhibidores de proteasa (PIs)		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91%; C_{max} ↑ 50%; C_τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis de dolutegravir no debe exceder los 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir ya que no hay datos disponibles.
Atazanavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62%; C_{max} ↑ 34%; C_τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis. La dosis de dolutegravir no debe exceder los 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir ya que no hay datos disponibles.
Atazanavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxilo	Tenofovir: AUC: ↑ 37%; C_{max}: ↑ 34%; C_{min}: ↑ 29% Atazanavir: AUC: ↓ 25%; C_{max}: ↓ 28%; C_{min}: ↓ 26%	El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar los eventos adversos asociados a tenofovir, incluyendo trastornos renales. Se debe controlar estrechamente la función renal.
Tipranavir + ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59%; C_{max} ↓ 47%; C_τ ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada para adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. En presencia de resistencia a la integrasa, se debe evitar esta combinación.
Fosamprenavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35%; C_{max} ↓ 24%; Cτ ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis en ausencia de resistencia de clase integrasa. Para infecciones resistentes a los inhibidores de integrasa, se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22%; C_{max} ↓ 11%; $C_{24horas}$ ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Darunavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxilo	Darunavir: No hay efectos significativos sobre los parámetros PK de darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22%; C_{min}: ↑ 37%	El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar los eventos adversos asociados a tenofovir, incluyendo trastornos renales. Se debe controlar estrechamente la función renal.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4%; Cmax ↔ 0%; $C_{24horas}$ ↓ 6%	No es necesario ajustar la dosis.
Lopinavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxilo	Lopinavir/ritonavir: No hay efectos significativos sobre los parámetros PK de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32%; Cmax: ↔; Cmin: ↑ 51%	El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar los eventos adversos asociados a tenofovir, incluyendo trastornos renales. Se debe controlar estrechamente la función renal.
Antivirales contra hepatitis C		
Daclatasvir/ dolutegravir	Daclatasvir ↔ Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33%; C_{max} ↑ 29%; Cτ ↑ 45%	No es necesario ajustar la dosis.
Daclatasvir/tenofovir disoproxilo	Daclatasvir ↔ AUC: 1.10 (1.01, 1.21) C_{max}: 1.06 (0.98, 1.15) Cmin: 1.15 (1.02, 1.30) Tenofovir ↔ AUC: 1.10 (1.05, 1.15) C_{max}: 0.95 (0.89, 1.02) C_{min}: 1.17 (1.10, 1.24)	
Sofosbuvir/tenofovir disoproxilo	Tenofovir ↑ C_{max} 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ C_{min} 0.99 (0.91, 1.07) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) GS-331007 (metabolito inactivo predominante de sofosbuvir) ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No se requiere ajuste de dosis de sofosbuvir o Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg cuando sofosbuvir y Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg se usan concomitantemente.
Ledipasvir/Sofosbuvir +Dolutegravir + Tenofovir disoproxilo (+Emtricitabina)	Sofosbuvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ GS-331007: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65; C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	No se recomienda ajuste de dosis. Monitoree reacciones adversas asociadas a tenofovir en pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir concomitantemente con Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg. Se debe controlar estrechamente la función renal.
Ledipasvir/Sofosbuvir+Atazanavir/Ritonavir + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo	Ledipasvir: AUC: ↑ 96%; C_{max}: ↑ 68%; C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ GS-331007 (metabolito de sofosbuvir): AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ ; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔; C_{max}: ↑ 47% Cmin: ↑ 47%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo los trastornos renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (p. ej., ritonavir). La combinación debe usarse con precaución y monitorización renal frecuente, si no hay otras alternativas disponibles.
Ledipasvir/Sofosbuvir + Darunavir/Ritonavir + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo	Ledipasvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC↓ 27%; C_{max}: ↓37% GS-331007 : AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC ↔ ;C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50%; C_{max}: ↑ 64% ; C_{min}: ↑ 59%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo los trastornos renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (p. ej., ritonavir). La combinación debe usarse con precaución y monitorización renal frecuente, si no hay otras alternativas disponibles.
Ledipasvir/Sofosbuvir + Efavirenz/Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo	Ledipasvir: AUC: ↓ 34%; C_{max}:↓34%; C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007 : AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo trastornos renales. Se debe controlar estrechamente la función renal.
Ledipasvir/Sofosbuvir + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxilo	Sofosbuvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ GS-331007 : AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔; C_{max}: ↔ ; C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo trastornos renales. Se debe controlar estrechamente la función renal.
Sofosbuvir/Velpatasvir + Tenofovir disoproxilo (+ Emtricitabina + atazanavir/ritonavir)	Sofosbuvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ GS-331007: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142%; C_{max} ↑ 55%; C_{min}: ↑ 301% Tenofovir: AUC: ↔; C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Se ha demostrado que sofosbuvir/velpatasvir aumenta la exposición a tenofovir (inhibición de gp-P). El aumento en la exposición a tenofovir (AUC y Cmax) fue de alrededor del 40-80% durante el tratamiento conjunto con sofosbuvir/velpatasvir y tenofovir disoproxilo como parte de varios regímenes contra el VIH. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat). Los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo y sofosbuvir/velpatasvir concomitantemente deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir + Tenofovir disoproxilo (+ Emtricitabina + Darunavir/ritonavir)	Sofosbuvir: AUC: ↔; C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-3310072: AUC: ↔; C_{max}:↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC:↑ 143%; C_{max}:↑ 72%; C_{min}: ↑ 300% Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48%; C_{min}: ↑ 47%	Se ha demostrado que sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta la exposición a tenofovir (inhibición de gp-P). El aumento en la exposición a tenofovir (AUC y Cmax) fue de alrededor del 40 % durante el tratamiento conjunto con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxilo/emtricitabina. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (p. ej., ritonavir o cobicistat). Los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de forma concomitante deben ser monitorizados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo.
Sofosbuvir/Velpatasvir + Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-3310072 : AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔; C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ ; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔; C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo los trastornos renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir). La combinación debe usarse con precaución y con monitorización renal frecuente.
Sofosbuvir/Velpatasvir + Raltegravir + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo	Sofosbuvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ GS-3310072 : AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabina: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40%; C_{max}: ↑ 46%; C_{min}: ↑ 70%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo trastornos renales. Se debe controlar estrechamente la función renal.
Sofosbuvir/Velpatasvir + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxilo	Sofosbuvir: AUC: ↔; C_{max}: ↔ GS-3310072 : AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ ; C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔; C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40%; C_{max}: ↑ 44%; C_{min}: ↑ 84%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo trastornos renales. Se debe controlar estrechamente la función renal.
Antimicobacterianos		
Rifampicina/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%; C_{max} ↓ 43%; C_τ ↓72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada para adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra con rifampicina. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. En el caso de infecciones resistentes a los inhibidores de integrasa, se debe evitar la coadministración de dolutegravir y rifampicina.
Rifabutin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5%; C_{max} ↑ 16%; C_τ ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Rifapentina/dolutegravir	Dolutegravir: ↓	La coadministración disminuyó las concentraciones de dolutegravir, pero las concentraciones mínimas se mantuvieron por encima del valor objetivo. No es necesario ajustar la dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día cuando se coadministra con isoniazida/rifapentina una vez a la semana. Sin embargo, se debe considerar la administración de 50 mg de dolutegravir dos veces al día en personas con sospecha de fracaso.
Antifúngicos		
Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol	Tenofovir Disoproxilo: ↑	La coadministración de itraconazol o ketoconazol puede aumentar la exposición a tenofovir. Se recomienda controlar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo una monitorización renal frecuente. Según consideraciones teóricas, no se espera ninguna interacción con dolutegravir o lamivudina.
Flucitosina / Lamivudina/ Tenofovir Disoproxilo		Posible toxicidad hematológica. Monitoree los parámetros hematológicos y considere la reducción de la dosis si es necesario.
Antiepilépticos		
Carbamazepina/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49%; C_{max} ↓ 33%; C_τ ↓ 73%	La dosis recomendada para adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra con carbamazepina. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar alternativas a la carbamazepina en pacientes con infección resistente a los inhibidores de la integrasa.
Oxcarbazepina/ dolutegravir Fenitoína/dolutegravir Fenobarbital/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiada, se espera una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción en la exposición similar a la carbamazepina)	La dosis recomendada para adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra con estos inductores enzimáticos. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar alternativas a estos medicamentos que no sean inductores de enzimas en pacientes con infección resistente a los inhibidores de la integrasa.
Antiarrítmicos		
Dofetilida/dolutegravir	Dofetilida ↑ (No estudiada, posible aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La coadministración de dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida.
Amiodarona/Tenofovir Disoproxilo Quinidina/Tenofovir Disoproxilo		La coadministración puede aumentar la exposición a tenofovir. Se recomienda controlar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo una monitorización renal frecuente.
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos que contienen magnesio o aluminio / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74%; C_{max} ↓ 72% (Unión compleja a iones polivalentes)	Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio deben tomarse bien separados en el tiempo de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de calcio/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39%; C_{max} ↓ 37%; $C_{24horas}$ ↓ 39% (Unión compleja a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o multivitamínicos deben tomarse bien separados en el tiempo de la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes).
Suplementos de hierro/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%; C_{max} ↓ 57%; $C_{24horas}$ ↓ 56% (Unión compleja a iones polivalentes)	
Multivitaminas/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33%; C_{max} ↓ 35% $C_{24horas}$ ↓ 32% (Unión compleja a iones polivalentes)	
Antidiabéticos		

Medicamentos por área terapéutica	Interacción los cambios se muestran como media geométrica	Recomendaciones sobre la coadministración
Metformina/dolutegravir	Coadministrado con dolutegravir 50 mg una vez al día: Metformina ↑ AUC ↑ 79%; C_{max} ↑ 66% Coadministrado con dolutegravir 50 mg dos veces al día: Metformina ↑ AUC ↑ 145%; C_{max} ↑ 111%	Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y suspender la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de dosis de metformina cuando se administra con dolutegravir, ya que el riesgo de acidosis láctica aumenta en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina.
Terapias para el cáncer		
Cisplatina		Tenofovir disoproxilo y lamivudina: posible toxicidad renal. Vigilar la función renal.
Oxaliplatino	La coadministración de dolutegravir disminuye la eficacia de oxaliplatino. Tenofovir Disoproxilo: ↑	Dolutegravir: la coadministración puede disminuir la eficacia del oxaliplatino. Cuando sea posible, utilice raltegravir. Tenofovir disoproxilo: Posible toxicidad renal. Vigilar la función renal. Lamivudina: interacción débil, no requiere ajuste de dosis.
Dacarbazina	La coadministración puede aumentar la exposición a tenofovir y dacarbazina.	No se recomienda a priori un ajuste de dosis, pero se debe controlar la función renal y los parámetros hematológicos.
Paclitaxel	Coadministración con dolutegravir: dolutegravir ↓	La coadministración puede disminuir la exposición a dolutegravir. Monitoree la respuesta a la terapia antirretroviral.
Vinblastina	Coadministración con dolutegravir: dolutegravir ↓	La coadministración puede disminuir la exposición a dolutegravir. Monitoree la respuesta a la terapia antirretroviral.
Anticonceptivos		
Etinilestradiol y norelgestromina /dolutegravir	Dolutegravir ↔ Etinilestradiol ↔ AUC ↑ 3%; C_{max} ↓ 1% Norelgestromina ↔ AUC ↓ 2%; C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir no tuvo ningún efecto farmacodinámico sobre la hormona luteinizante, la hormona folículo estimulante y la progesterona. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran con dolutegravir.
Corticosteroides		
Prednisona/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; C_{max} ↑ 6%; C_{τ} ↑ 17%	No es necesario ajustar la dosis.
Abuso de drogas		
Metadona/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2%; C_{max} ↔ 0%; C_{τ} ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis.
Productos herbales		
Hierba de San Juan/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiada, se espera una disminución debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción en la exposición similar a la carbamazepina)	La dosis recomendada para adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra con hierba de San Juan. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar alternativas a la hierba de San Juan en pacientes con infección resistente a los inhibidores de integrasa.
Ajo/Dolutegravir		No se recomienda la coadministración ya que puede disminuir la exposición a dolutegravir.
Esclerosis múltiple		
Fampridina (también conocida como dalfampridina) / dolutegravir	Fampridina ↑	La administración concomitante de dolutegravir tiene el potencial de provocar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina mediante la inhibición del transportador OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Analgésicos		
Aspirina (Analgésico) /Ibuprofeno + Tenofovir disoproxilo		No se espera interacción farmacocinética. Sin embargo, la coadministración podría potencialmente dar lugar a un mayor riesgo de nefrotoxicidad. Se deben considerar alternativas a los AINE en pacientes con riesgo de disfunción renal. Si se coadministra tenofovir disoproxilo con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dolutegravir

Mujeres en edad fértil

Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de defectos del tubo neural con dolutegravir (ver más abajo) y sobre medidas anticonceptivas efectivas. Si una mujer planea quedar embarazada, se le debe brindar información sobre los beneficios y los riesgos de continuar el tratamiento con dolutegravir, para ayudarla a tomar una decisión informada entre los diferentes regímenes antirretrovirales. Las opciones de terapia antirretroviral dependerán del historial y la preferencia de tratamiento de la mujer, así como de las políticas locales y la disponibilidad de tratamiento.
Si es posible, las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes de comenzar con dolutegravir.

Embarazo

Se debe informar a las mujeres en el primer trimestre del embarazo sobre la posibilidad de un pequeño aumento del riesgo de defectos del tubo neural con dolutegravir (consulte *Datos sobre el embarazo en humanos y animales*, a continuación).
Más de 1000 resultados en mujeres que tomaron dolutegravir en el segundo y tercer trimestre del embarazo no indican un mayor riesgo de toxicidad fetal o neonatal.
Dolutegravir puede usarse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo cuando el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos sobre el embarazo en humanos y animales

Un estudio de vigilancia de los resultados de los nacimientos en Botsuana encontró un pequeño aumento de defectos del tubo neural con dolutegravir: una incidencia del 0.19% (7 casos en 3591 partos) en madres que tomaban regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con el 0.11% (21 casos en 19 361) a mujeres que no toman dolutegravir.
Sin embargo, Botsuana no cuenta con un programa nacional de enriquecimiento de alimentos con folato, que puede reducir significativamente la prevalencia de defectos del tubo neural. Los informes de países que cuentan con programas nacionales de enriquecimiento de alimentos con folato muestran una incidencia de defectos del tubo neural en la población general que oscila entre el 0.05 y el 0.1%.
El estudio de Botsuana encontró que los regímenes antirretrovirales que contienen dolutegravir y efavirenz, cuando se inician más tarde en el embarazo, tienen resultados comparables. La mayoría de los defectos del tubo neural ocurren en las primeras 4 semanas de desarrollo fetal. Por lo tanto, es probable que cualquier aumento del riesgo esté asociado con la exposición a dolutegravir en el período periconcepcional y no más adelante en el embarazo.
Los datos del Registro de Embarazo Antirretroviral no indican un mayor riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres que tomaron dolutegravir durante el embarazo, pero estos datos son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural. Para comprender mejor el riesgo, se están realizando investigaciones y vigilancia en mujeres embarazadas que toman dolutegravir en el momento de la concepción.
En estudios de toxicidad reproductiva en animales, no se identificaron resultados adversos en el desarrollo, incluyendo defectos del tubo neural. Dolutegravir atraviesa la placenta en animales (ver sección 5.3).

Lamivudina y tenofovir disoproxilo

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos de tenofovir disoproxilo o lamivudina con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los datos sobre la exposición en mujeres embarazadas no indican malformaciones ni efectos fetales/neonatales asociados con tenofovir disoproxilo o lamivudina.
Se puede considerar tenofovir disoproxilo y lamivudina durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Lactancia

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo se encuentran en la leche materna de madres lactantes.
Se deben consultar las recomendaciones actuales sobre VIH y lactancia (por ejemplo, las de la OMS) antes de asesorar a las pacientes sobre este tema. Las opciones preferidas pueden variar según las circunstancias locales.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos nocivos de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo sobre la fertilidad.

4.7 Efectos en la habilidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg pueden provocar mareos. Se debe considerar el estado clínico del paciente y los efectos secundarios de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg para evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Efectos no deseados

Se utilizaron datos de ensayos clínicos para estimar la frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento con dolutegravir. Las reacciones adversas más graves son reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción cutánea y efectos hepáticos graves. Las reacciones adversas más comunes de dolutegravir son náuseas (13%), diarrea (18%) y dolor de cabeza (13%).
En pacientes que reciben tenofovir disoproxilo, se han notificado casos raros de insuficiencia renal, insuficiencia renal y tubulopatía renal proximal (incluyendo el síndrome de Fanconi), que en ocasiones provocan anomalías óseas (que rara vez contribuyen a fracturas). Se recomienda la monitorización de la función renal en pacientes que reciben Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas consideradas relacionadas con dolutegravir, tenofovir disoproxilo y lamivudina se enumeran a continuación por sistema corporal, clase de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (1/100 a 1/10), poco frecuentes (1/1000 a 1/100), raras (1/10 000 a 1/1000) y muy raras (< 1/10 000).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes Muy raro	neutropenia, anemia (ocasionalmente grave), trombocitopenia aplasia pura de glóbulos rojos
Trastornos del metabolismo y nutrición:	
Muy frecuente Raro Desconocido	hipofosfatemia acidosis láctica hipopotasemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuentes	Tos, síntomas nasales
Trastornos del sistema inmune	
Poco frecuentes	hipersensibilidad (ver sección 4.4) síndrome de reactivación inmune (ver sección 4.4 y también se describe a continuación)
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	insomnio, sueños anormales, depresión, ansiedad
Poco frecuentes	ataque de pánico, ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Dolor de cabeza, mareos
Muy raros	neuropatía periférica (parestesia)
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas, diarrea, vómitos
Frecuentes	flatulencia, dolor abdominal, malestar abdominal, distensión abdominal
Raros	pancreatitis, amilasas séricas elevadas
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)
Poco frecuentes	hepatitis
Raros	esteatosis hepática, insuficiencia hepática aguda, aumento de bilirrubina (en combinación con aumento de transaminasas)
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos	
Muy frecuentes	erupciones
Frecuentes	pérdida del cabello, prurito
Raros	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuentes	artralgia, trastornos musculares
Poco frecuentes	mialgia, rabdomiólisis, debilidad muscular
Raros	osteomalacia (que se manifiesta como dolor de huesos y que rara vez contribuye a fracturas) miopatía
Desconocido	osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	aumento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo el síndrome de Fanconi)
Raros	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrógena
Trastornos generales	
Muy frecuentes	astenia
Frecuentes	fatiga, malestar, fiebre
Investigaciones	
Frecuentes	creatinfosfoquinasa elevada (CPK)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cambios en la creatinina sérica

La creatinina sérica puede aumentar en la primera semana de tratamiento con dolutegravir y luego permanecer estable. Se produjo un cambio medio desde el inicio de 10 µmol/L después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables entre varios regímenes de base. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Síndrome de reactivación inmune

En pacientes con VIH con deficiencia inmune grave al inicio de la terapia antirretroviral combinada (CART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han informado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y estos acontecimientos pueden ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Debido a que lamivudina y tenofovir disoproxilo pueden causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver sección 4.4). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró después de la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo. Sin embargo, en algunos pacientes, las disminuciones en la depuración de creatinina no se resolvieron completamente a pesar de la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo. Los pacientes con riesgo de insuficiencia renal (como pacientes con factores de riesgo renal basales, enfermedad avanzada por VIH o pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos concomitantes) tienen un mayor riesgo de experimentar una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

Tubulopatía renal

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas anteriormente en los encabezados de sistemas corporales, pueden ocurrir como consecuencia de la tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y que rara vez contribuye a fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía e hipofosfatemia. No es probable que estos eventos estén causalmente asociados con el tratamiento con tenofovir disoproxilo en ausencia de tubulopatía renal proximal.

Interacción con didanosina

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina, ya que produce un aumento del 40 al 60% en la exposición sistémica a didanosina, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver sección 4.5). En raras ocasiones se han notificado pancreatitis y acidosis láctica, a veces mortales.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, particularmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a CART. Se desconoce la frecuencia de esto (ver sección 4.4).

Coinfección con hepatitis B o C

En estudios clínicos con dolutegravir, el perfil de efectos secundarios en pacientes también infectados con hepatitis B o C o ambas fue similar al de pacientes sin hepatitis, siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran 5 veces el límite superior normal. Sin embargo, las tasas de anomalías de AST y ALT fueron mayores en pacientes con coinfección por hepatitis B o C. Se produjeron elevaciones de las enzimas hepáticas compatibles con el síndrome de reactivación inmunitaria en algunos sujetos con coinfección por hepatitis B o C al inicio del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B se suspendió.
Los datos limitados sobre pacientes coinfectados con VIH/VHB o VIH/VHC indican que el perfil de reacciones adversas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados con VIH/VHB o VIH/VHC fue similar al observado en pacientes infectados con VIH sin coinfección. Sin embargo, como era de esperar, las elevaciones de AST y ALT se produjeron con más frecuencia que en la población general infectada por el VIH.

Exacerbaciones de hepatitis después de la descontinuación del tratamiento

En pacientes infectados por VIH y coinfectados por VHB, pueden aparecer signos clínicos y de laboratorio de hepatitis tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Los datos limitados disponibles para niños y adolescentes (de 6 a 18 años y que pesen al menos 15 kg) que usan dolutegravir no sugieren reacciones adversas adicionales más allá de las que ocurren en adultos.
Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo o lamivudina como entidades únicas fueron consistentes con las observadas en estudios clínicos en adultos.
Se han notificado reducciones en la densidad mineral ósea (DMO) con tenofovir disoproxilo en pacientes pediátricos. En los adolescentes infectados por el VIH, las puntuaciones Z de la DMO en los sujetos que recibieron tenofovir disoproxilo fueron más bajas que las de los sujetos que recibieron placebo. En niños infectados por VIH, las puntuaciones Z de DMO en los sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxilo fueron más bajas que las de los sujetos que permanecieron con regímenes que contenían estavudina o zidovudina.

Edad avanzada

Se debe tener precaución ya que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los proveedores de atención médica que informen cualquier sospecha de reacción adversa al titular de la autorización de comercialización o, si está disponible, a través del sistema de notificación nacional.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para una sobredosis de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg. Si se produce una sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar evidencia de toxicidad (ver secciones 4.8 y 5.3) y aplicar el tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.
Dolutegravir se une en gran medida a las proteínas plasmáticas; por lo tanto, es poco probable que se elimine significativamente mediante diálisis.
Se eliminó una cantidad insignificante de lamivudina mediante hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automatizada; por lo tanto, no se sabe si la hemodiálisis continua sería clínicamente beneficiosa en caso de sobredosis de lamivudina.
Tenofovir disoproxilo puede eliminarse mediante hemodiálisis; la mediana de la depuración en hemodiálisis de tenofovir disoproxilo es de 134 mL/minuto. No se ha estudiado la eliminación de tenofovir disoproxilo mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo: antivirales de acción directa, antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones, código ATC: J05AR27

Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de transferencia de cadena de la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.
Lamivudina, el enantiómero negativo de la 2'-desoxi-3'-tiacitidina, es un análogo del didesoxinucleósido.
Tenofovir disoproxilo se convierte *in vivo* en tenofovir, un nucleósido monofosfato (nucleótido) análogo del monofosfato de adenosina.
Lamivudina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar trifosfato de lamivudina y difosfato de tenofovir, respectivamente. El trifosfato de lamivudina y el difosfato de tenofovir inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, lo que provoca la terminación de la cadena de ADN. Ambas sustancias son activas contra el VIH-1 y el VIH-2, así como contra el virus de la hepatitis B.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

Dolutegravir

IC_{50} para dolutegravir en varias cepas de laboratorio de VIH-1 que utilizaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) fue de 0.5 nM, y cuando se utilizaron células MT-4 osciló entre 0.7 y 2 nM. IC_{50} fue similar para los aislados clínicos sin diferencias importantes entre los subtipos (A, B, C, D, E, F y G). IC_{50} media para tres aislados de VIH-2 fue de 0.18 nM (rango de 0.09 a 0.61 nM).

Lamivudina

La actividad antiviral de lamivudina contra el VIH-1 se evaluó en varias líneas celulares, incluyendo monocitos y PBMC, mediante ensayos de susceptibilidad estándar. Los valores de EC_{50} estuvieron en el rango de 0.003 a 15 microM. contra virus VIH-1 clados A-G y grupo O.

Tenofovir disoproxilo

La actividad antiviral de tenofovir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides T, células primarias de monocitos/macrófagos y PBMC. Los valores de EC50 para tenofovir estuvieron en el rango de 0.04 a 8.5 microM. Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivos celulares contra los clados A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de EC50 oscilaron entre 0.5 y 2.2 microM).

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observaron efectos antagonistas *in vitro* con dolutegravir y otros antirretrovirales probados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir. Además, no se observaron efectos antagonistas para dolutegravir y adefovir: ribavirina no tuvo ningún efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.
No se observaron efectos antagonistas *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

Resistencia in vitro (dolutegravir)

Utilizando la cepa NL432, se seleccionaron las mutaciones E92Q (cambio múltiple, FC 3) y G193E (también FC 3). La mutación E92Q se seleccionó en pacientes con resistencia existente a raltegravir que luego fueron tratados con dolutegravir (incluido como mutación secundaria de dolutegravir).
Utilizando aislados clínicos de los subtipos B, C y A/G, se informó la sustitución de la integrasa R263K y G118R (en C y A/G) R263K en dos pacientes con subtipos B y C en el programa clínico que habían recibido tratamiento antirretroviral y que nunca habían recibido inhibidores de la integrasa, pero sin efectos sobre la susceptibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la susceptibilidad a dolutegravir en mutantes dirigidos al sitio (FC 10), pero no se detectó en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa de Fase III.
Las mutaciones primarias de raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la susceptibilidad *in vitro* de dolutegravir como mutaciones únicas. Cuando las mutaciones enumeradas como mutaciones secundarias asociadas al inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se añaden a estas mutaciones primarias en experimentos con mutantes dirigidos al sitio, la susceptibilidad a dolutegravir sigue sin cambios (FC < 2 frente al virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde un FC es de 5 a 10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también se verificó en experimentos de paso con mutantes dirigidos al sitio. En pases en serie con la cepa NL432, comenzando con mutantes dirigidos al sitio que albergan N155H o E92Q, no se produjo una mayor selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de mutantes que albergan la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias con el consiguiente aumento de FC a valores > 10.
No se ha determinado un valor de corte fenotípico clínicamente relevante (FC frente a virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue un mejor predictor del resultado.
En un análisis de susceptibilidad a dolutegravir en aislados resistentes a raltegravir de pacientes previamente tratados con raltegravir, dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos.

Resistencia in vivo (dolutegravir)

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTI en estudios clínicos, no se desarrolló resistencia a la clase de inhibidores de la integrasa ni a la clase de INTI (n = 1118, seguimiento de 48 a 96 semanas).
En pacientes cuyo tratamiento antirretroviral previo había fracasado y que no habían recibido un inhibidor de la integrasa, se produjeron sustituciones de inhibidores de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir administrado con un régimen de base seleccionado por el investigador. De estos cuatro pacientes, dos tenían una sustitución de integrasa R263K única, con un FC máximo de 1.93, uno tenía una sustitución de integrasa polimórfica V151V/I, con un FC máximo de 0.92, y uno tenía mutaciones de integrasa existentes y se supone que fue integrasa- experimentados inhibidores o infectados con virus resistentes a inhibidores de la integrasa.
La mutación R263K también se seleccionó *in vitro* (ver arriba).
En presencia de clase de resistencia a los inhibidores de la integrasa, se seleccionaron las siguientes mutaciones después de 24 semanas en 32 pacientes con fracaso virológico definido por el protocolo (PDVF) y con genotipos emparejados (todos tratados con dolutegravir 50 mg dos veces al día + agentes de base optimizados): L74L /M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n =1), Q148H/K/R (n=4), y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1). La resistencia a los inhibidores de la integrasa emergente del tratamiento apareció típicamente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Cinco sujetos más tuvieron PDVF entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 tuvieron mutaciones surgidas del tratamiento. Las mutaciones surgidas del tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n=1), N155H (n=2).
Las mutaciones surgidas del tratamiento en 30 sujetos con resistencia genotípica primaria a los inhibidores de la integrasa en el momento de la selección que fueron tratados con dolutegravir (más una terapia de base optimizada) fueron consistentes con estos hallazgos.

Resistencia in vitro e in vivo (lamivudina)

La mutación K65R se selecciona in vitro cuando se cultiva VIH-1 en presencia de concentraciones crecientes de tenofovir. También puede surgir in vivo tras el fracaso virológico de un régimen de tratamiento que incluya tenofovir. K65R reduce la susceptibilidad a tenofovir in vitro aproximadamente 2 veces y se ha asociado con una falta de respuesta a los regímenes que contienen tenofovir. Los estudios clínicos en pacientes previamente tratados han evaluado la actividad anti-VIH de tenofovir contra cepas de VIH-1 con mutaciones análogas de timidina (TAM), que no son seleccionadas por tenofovir. Las cepas de VIH que expresaban 3 o más TAM que incluían la mutación M41L o L210W mostraron una respuesta reducida al tenofovir.

Resistencia in vitro e in vivo (tenofovir)

En muchos casos, cuando falla un régimen de tratamiento que contiene lamivudina (aunque con menor frecuencia cuando el régimen de tratamiento contiene un inhibidor de la proteasa potenciado por ritonavir), se seleccionará la mutación M184V en una etapa temprana. M184V provoca un alto nivel de resistencia a lamivudina (susceptibilidad reducida > 300 veces). El virus con M184V se replica menos bien que el virus de tipo salvaje. Los datos in vitro sugieren que la continuación de lamivudina en un régimen antirretroviral a pesar del desarrollo de M184V podría proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a una alteración de la aptitud viral). La relevancia clínica de estos hallazgos no está establecida. Por lo tanto, se debe considerar mantener el tratamiento con lamivudina a pesar de la aparición de la mutación M184V sólo cuando la actividad del mejor NRTI disponible esté significativamente comprometida.
La resistencia cruzada conferida por la mutación M184V está limitada dentro de la clase de agentes antirretrovirales inhibidores de nucleósidos/nucleótidos. La zidovudina y la estavudina mantienen su actividad antirretroviral contra el VIH-1 resistente a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral contra el VIH-1 resistente a lamivudina que alberga únicamente la mutación M184V. El mutante M184V muestra una disminución < 4 veces en la susceptibilidad a la didanosina; se desconoce la importancia clínica de esto.

Efectos en el electrocardiograma (dolutegravir)

No se observaron efectos relevantes sobre el intervalo QTc, con dosis 3 veces superiores a la dosis clínica.

Eficacia y seguridad clínica

Varios estudios clínicos han confirmado la eficacia de los componentes individuales de este producto combinado de dosis fija. Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo se utilizaron como entidades únicas en diferentes regímenes combinados. No se han realizado estudios clínicos con la combinación dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo.
Cuando se combinaron emtricitabina y tenofovir disoproxilo con dolutegravir en pacientes con infección por VIH-1 sin tratamiento previo en dos estudios clínicos, las proporciones de pacientes (ITT) con ARN del VIH <50 copias/mL fueron del 93% y del 94% a las 48 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las características de absorción de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg se han determinado tras la administración de un comprimido monodosis en voluntarios sanos en ayunas de la siguiente manera:

Variable farmacocinéticas	Valor de la media aritmética (± desviación estándar)		
	Dolutegravir	Lamivudina	Tenofovir
Concentración máxima (Cmax)	2122 ± 780	2055 ± 559	470 ± 169
Área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$), una medida del grado de absorción	52860 ± 22886	12124 ± 2722	3443 ± 827
Tiempo para alcanzar la concentración máxima (tmax)	3.01 ± 1.60	2.11 ± 0.86	1.03 ± 0.60

Farmacocinéticas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo

	Dolutegravir	Lamivudina	Tenofovir disoproxilo
Generales			
	PK similar para sujetos sanos e infectados por VIH. Variabilidad PK baja a moderada.		Tenofovir disoproxilo es un profármaco éster soluble en agua, que se convierte rápidamente in vivo en tenofovir. Tenofovir se convierte intracelularmente en monofosfato de tenofovir y en el componente activo, difosfato de tenofovir.
Absorción			
Biodisponibilidad absoluta	Desconocida	NA	NA
Biodisponibilidad oral	Al menos 32%	80-85%	25%
Efectos de los alimentos	(tabla: columnas AUC$_{(0-\infty)}$ / C_{max} / T_{max}) Baja en grasa: 33%↑ / 46%↑ / 3 h Grasa moderada: 41%↑ / 52%↑ / 4 h Alta en grasa: 66%↑ / 67%↑ / 5 h Los aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a la clase de integrasa. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes infectados por VIH resistentes a los inhibidores de la integrasa tomen dolutegravir con alimentos.	La coadministración de lamivudina con alimentos produce un retraso del T_{max} y una C_{max} más baja (disminuida en un 47%). Sin embargo, el grado (basado en el AUC) de lamivudina absorbida no se ve afectado.	(tabla: columnas AUC$_{(0-\infty)}$ / C_{max} / T_{max}) Comida ligera: Sin efecto significativo / Sin efecto significativo / Sin efecto significativo Comida alta en grasa: 40%↑ / 14%↑ / 1h↑
Distribución			
Volumen de distribución (media)	17 a 20 L	1.3 L/kg	800 mL/kg
Unión a proteínas plasmáticas *in vitro*	> 99%, aumento de la fracción libre con albúmina sérica baja (como en la insuficiencia hepática moderada)	< 36% de albúmina sérica in vitro	< 0.7% (unión a proteínas séricas < 7.2%)
Distribución de tejidos	CSF: media 18 ng/mL (comparable a la concentración plasmática libre y >IC50) Tejido vaginal, cervical, líquido cervicovaginal: 6-10% Semen: 7% Tejido rectal: 17% (cada uno de los niveles plasmáticos correspondientes en estado estacionario)		Bien distribuido, con mayores concentraciones en riñón e hígado.
Metabolismo			
	Metabolismo hepático: glucuronidación a través de UGT1A1 vía menor CYP3A	Solo vía menor (<10%)	Los estudios in vitro han determinado que ni tenofovir disoproxilo ni tenofovir son sustratos de las enzimas CYP450.
Metabolito(s) activo(s)	NA	NA	Tenofovir
Eliminación			
Vida media de eliminación	14 h	5-7 h 22 h para lamivudina trifosfato intracelular	Tenofovir: 12 a 18 h Tenofovir difosfato: 10 h en células mononucleares de sangre periférica en reposo activadas intracelularmente y 50 h en células mononucleares de sangre periférica en reposo.
Depuración sistémica media (Cl/F)	≈1 L/h	0.32 L/h/kg	0.23 L/h/kg
% de dosis excretada en orina	32% in total; < 1% sin cambios, 19% como éter glucurónido Otros metabolitos; Metabolito de N-desalquilación y metabolito formado por oxidación en el carbono bencílico	> 70% (predominantemente eliminado sin cambios)	70-80% como fármaco sin cambios
% de dosis excretada en las heces	53% se excreta sin cambios en las heces.		NA
Linealidad farmacocinética	Dependiendo de dosis y formulación. Para comprimidos: aumentos proporcionales a la dosis de 25 a 50 mg.	Farmacocinéticas lineales	Farmacocinéticas lineales (rango de dosis de 75 a 600 mg)
Interacciones medicamentosas (in vitro)			
Transportadores	No hay inhibición relevante de P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. Sin sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1 humanos.	OCT (transportadores catiónicos orgánicos)	Substrato de hOAT 1, hOAT3 y MRP 4.
Enzimas metabolizantes	No hay inhibición relevante de (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7. Sin inducción de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.		No hay inhibición significativa de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 o CYP1A1/2

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Un ensayo de determinación de dosis que incluyó dolutegravir en monoterapia encontró una actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media del ARN del VIH-1 de 2.5 log_{10} el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.
El modelado de datos agrupados de estudios clínicos en pacientes resistentes a los inhibidores de la integrasa sugiere que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa y opciones de tratamiento limitadas debido a la enfermedad avanzada. resistencia multiclase. Se predijo que la proporción de respondedores (ARN del VIH-1 <50 copias/mL) en la semana 24 aumentaría entre un 4% y un 18% en los sujetos con Q148 con dos o más mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T. , L74I. Aunque estos resultados simulados no se han confirmado en ensayos clínicos, esta dosis alta puede considerarse en presencia de Q148 con dos o más mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I en pacientes con opciones de tratamiento limitadas. debido a la avanzada resistencia multiclase. No existen datos clínicos sobre la seguridad o eficacia de la dosis de 100 mg dos veces al día. El tratamiento conjunto con atazanavir aumenta notablemente la exposición a dolutegravir y no debe usarse en combinación con esta dosis alta, ya que no se ha establecido la seguridad con la exposición resultante a dolutegravir.

Poblaciones especiales

Niños

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes infectados por VIH-1 que habían recibido tratamiento antirretroviral (de 12 a 18 años de edad) encontró que una dosis de 50 mg de dolutegravir una vez al día resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la de los adultos que recibieron una dosis de 50 mg una vez al día. La farmacocinética en 11 niños de 6 a 12 años encontró que 25 mg una vez al día en pacientes que pesaban al menos 20 kg y 35 mg una vez al día en pacientes que pesaban al menos 30 kg dieron como resultado una exposición a dolutegravir comparable a la de los adultos. Además, los modelos farmacocinéticos poblacionales y los análisis de simulación mostraron que la dosificación basada en bandas de peso (20, 25, 35 y 50 mg) en niños de al menos 6 años de edad que pesan al menos 15 kg proporciona una exposición comparable a la de los adultos (50 mg), correspondiendo el tramo de peso más bajo de 15 a 20 kg a 20 mg al día.
La exposición a tenofovir lograda en pacientes adolescentes que recibieron dosis orales diarias de tenofovir disoproxilo 245 mg fue similar a las exposiciones logradas en adultos que recibieron dosis una vez al día de tenofovir disoproxilo 245 mg.
No se han realizado estudios farmacocinéticos con tenofovir disoproxilo comprimidos de 245 mg en niños menores de 12 años o con insuficiencia renal.
Se dispone de datos limitados en adolescentes que reciben una dosis diaria de 300 mg de lamivudina. Los parámetros farmacocinéticos son comparables a los reportados en adultos.

Edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos de adultos infectados por VIH-1 mostró que no hubo ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir.
Los datos farmacocinéticos de dolutegravir, tenofovir y lamivudina en sujetos mayores de 65 años son limitados.

Insuficiencia renal

Se han obtenido datos farmacocinéticos para dolutegravir, tenofovir y lamivudina por separado.
La depuración renal del principio activo inalterado es una vía menor de eliminación de dolutegravir. Se estudió la farmacocinética de 50 mg de dolutegravir en adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/minuto) y controles sanos comparables. La exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de la disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

Los estudios con lamivudina muestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) aumentan en pacientes con disfunción renal debido a una disminución de la depuración. Según los datos de lamivudina, Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg no se recomienda en pacientes con una depuración de creatinina < 50 mL/min.

En comparación con pacientes con función renal normal, la exposición media a tenofovir aumentó de 2185 ng·hora/mL en sujetos no infectados por el VIH o el virus de la hepatitis B con un aclaramiento de creatinina superior a 80 ml/minuto a 3064 ng·hora/mL, 6009 ng·hora/mL y 15.985 ng·hora/mL en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave respectivamente. Se espera que las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal, con un intervalo de dosificación aumentado, den como resultado concentraciones plasmáticas máximas más altas y niveles más bajos de C_{min} en pacientes con insuficiencia renal en comparación con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de esto.
En pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) (depuración de creatinina inferior a 10 mL/minuto) que requerían hemodiálisis, las concentraciones de tenofovir entre diálisis aumentaron sustancialmente durante 48 horas, alcanzando una C_{max} media de 1032 ng/mL y una $AUC_{0-48horas}$ media de 42.857 ng·hora/mL. Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de tenofovir disoproxilo 245 mg en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/minuto o en pacientes que ya tienen ESRD y requieren diálisis. No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes no sometidos a hemodiálisis con depuración de creatinina < 10 mL/min y en pacientes con ESRD tratados mediante diálisis peritoneal u otras formas.

Insuficiencia hepática

Se han obtenido datos farmacocinéticos para dolutegravir, tenofovir y lamivudina por separado. Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. Cuando se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y a 8 controles adultos sanos compatibles, la concentración total de dolutegravir en plasma fue similar. Sin embargo, hubo un aumento de 1.5 a 2 veces de dolutegravir libre en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los controles sanos. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de dolutegravir.
La farmacocinética de tenofovir después de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo se ha estudiado en sujetos no infectados por el VIH con insuficiencia hepática de moderada a grave (ChildPugh B a C). No se observaron alteraciones sustanciales en la farmacocinética de lamivudina y tenofovir disoproxilo en sujetos con grados variables de insuficiencia hepática.

Polimorfismos en enzimas metabolizadoras de fármacos

No se ha encontrado que los polimorfismos comunes en las enzimas metabolizadoras de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir en un grado clínicamente significativo. En un metanálisis que utilizó farmacogenómica, los sujetos con genotipos UGT1A1 tuvieron una depuración de dolutegravir un 32% menor y un AUC un 46% mayor en comparación con los sujetos con genotipos asociados con un metabolismo normal a través de UGT1A1.

Género

Los análisis de datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del género sobre la exposición a dolutegravir. No hay evidencia de que sea necesario un ajuste de dosis de dolutegravir, tenofovir o lamivudina en función de los efectos del género en los parámetros farmacocinéticos.

Raza/etnicidad

Los análisis farmacocinéticos poblacionales que utilizaron datos farmacocinéticos combinados de ensayos en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza sobre la exposición a dolutegravir. No hay evidencia de que sea necesario un ajuste de dosis de dolutegravir, tenofovir o lamivudina en función de los efectos de la raza/etnicidad sobre los parámetros farmacocinéticos.

Coinfección con hepatitis B o C

El análisis farmacocinético indicó que la coinfección por hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Hay datos limitados sobre sujetos con coinfección por hepatitis B.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Dolutegravir

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en bacterias ni en células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos de roedores *in vivo*. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas.
Dolutegravir no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas en dosis de hasta 24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día según el AUC. La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas en dosis de hasta 27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC desde los días 6 a 17 de gestación no causó toxicidad materna, toxicidad para el desarrollo ni teratogenicidad.
La administración oral de dolutegravir a conejas preñadas en dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los días 6 al 18 de gestación no provocó toxicidad ni teratogenicidad en el desarrollo. En conejos, se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos, reducción de orina o heces, supresión del aumento de peso corporal) con 1000 mg/kg.

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, hubo dos muertes antes del destete con una dosis de dolutegravir de 75 mg/kg al día. Durante el período previo al destete, el aumento medio de peso corporal disminuyó y la disminución persistió durante todo el estudio para las hembras durante el período posterior al destete. La exposición sistémica a esta dosis (basada en el AUC) a dolutegravir fue aproximadamente de 17 a 20 veces mayor que en humanos con la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos objetivo en los jóvenes en comparación con los adultos. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, el peso corporal disminuyó en las crías en desarrollo durante la lactancia con una dosis materna tóxica (aproximadamente 27 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada).
El efecto principal de dosis altas de dolutegravir y tratamiento diario prolongado (hasta 26 semanas en ratas y hasta 38 semanas en monos) fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposiciones sistémicas de aproximadamente 21 y 0.82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día según el AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal se debe a efectos locales del principio activo, para esta toxicidad es apropiada una comparación basada en el peso corporal o en la superficie corporal. La intolerancia gastrointestinal en monos ocurrió con 15 veces la dosis equivalente en mg/kg en humanos (basada en un humano de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en mg/m² en humanos para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.

Tenofovir

Los estudios preclínicos en ratas, perros y monos revelaron efectos en los órganos objetivo en el tracto gastrointestinal, riñones, huesos y una disminución en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (ratas y perros). Los hallazgos en los estudios con ratas y monos indicaron que hubo una disminución relacionada con la sustancia en la absorción intestinal de fosfato con una posible reducción secundaria en la densidad mineral ósea. Sin embargo, no se pudo sacar ninguna conclusión sobre los mecanismos subyacentes a estas toxicidades.
Se realizaron estudios reproductivos en ratas y conejos. No hubo efectos sobre los parámetros de apareamiento o fertilidad ni sobre ningún parámetro de embarazo o feto. No hubo alteraciones fetales macroscópicas de los tejidos blandos o esqueléticos. Tenofovir disoproxilo redujo el índice de viabilidad y el peso de las crías en estudios de toxicidad perinatal.

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que tenofovir disoproxilo fue negativo en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo*, pero fue positivo para inducir mutaciones directas en el ensayo de células de linfoma de ratón L5178Y *in vitro* en presencia o ausencia de activación metabólica S9. Tenofovir disoproxilo fue positivo en la prueba de Ames (cepa TA 1535) en dos de tres estudios, una vez en presencia de la mezcla S9 (aumento de 6.2 a 6.8 veces) y otra vez sin la mezcla S9. Tenofovir disoproxilo también fue débilmente positivo en una prueba de síntesis de ADN no programada *in vivo/in vitro* en hepatocitos primarios de rata.
Tenofovir disoproxilo no mostró ningún potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratas. Un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratones mostró una baja incidencia de tumores duodenales, que se considera probablemente relacionada con una alta concentración local de tenofovir disoproxilo en el tracto gastrointestinal a una dosis de 600 mg/kg/día. Si bien el mecanismo de formación de tumores es incierto, es poco probable que los hallazgos sean relevantes para los humanos.

Lamivudina

La administración de lamivudina en estudios de toxicidad en animales en dosis altas no se asoció con ninguna toxicidad importante en órganos.
Lamivudina no fue mutagénica en pruebas bacterianas, pero mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en un ensayo de linfoma de ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vitro* en dosis que dieron concentraciones plasmáticas entre 40 y 50 veces superiores a los niveles plasmáticos clínicos esperados. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse *in vivo*, se concluye que lamivudina no debería representar un riesgo genotóxico para los pacientes sometidos a tratamiento.
Los resultados de estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas y ratones no mostraron ningún potencial carcinogénico relevante para los seres humanos.

6. Particulares farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Manitol, Povidona, Glicolato de almidón de sodio Tipo A, Alcohol isopropílico, Hidroxipropil celulosa, Estearato de magnesio, Fumarato de estearilo de sodio, Opadry II Naranja.

CÓMO ES SUMINISTRADO

Se suministra en frascos de HDPE de 30, 60, 90,100,180 o 750 comprimidos con sellos desecantes por inducción y cierres a prueba de niños.

ESTILO DE EMPAQUE

ALMACENAMIENTO: No almacene a una temperatura superior a 30°C.
Para proteger de la humedad, dispense los empaques de 30, 60 y 90 comprimidos en sus frascos originales. No retire el desecante.

Este producto ha sido elaborado bajo una licencia del Medicines Patent Pool.

Cualquier otro uso no está autorizado.

Categoría de distribución: Preparaciones por prescripción (PP)
Clasificación farmacológica: 7.13 Antivirales

No. Reg. Zimbabue: 2019/7.13/5885.

Fecha de publicación: Septiembre de 2023

Fabricado por:
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.