

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

- Nombre del producto farmacéutico**
Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg
- 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.
- Forma farmacéutica**
Comprimidos recubiertos con película, bicóncavos, con la forma de cápsula modificada, de color naranja, grabados con 'I' en una cara y 'D 17' en la otra.

4.1. PARTICULARES CLÍNICOS

4.1.1. 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 otros directrices autorizadas.
Para el uso de agentes antiretrovirales para la profilaxis post-exposición, se deben consultar las directrices oficiales más recientes, p. ej., las de la OMS.

4.1.2. Protocolo 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 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.

Ajuste de dosis en adultos y adolescentes

Cuando está 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 pausas 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).

Ineficiencia renal

Ineficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-60 mL/minuto)
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.
Ineficiencia 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 es posible realizar ajustes de dosis adecuados. Para estos pacientes, se deben utilizar formulaciones separadas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo.

Ineficiencia 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). Por lo tanto, Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg no debe usarse con precaución en estos pacientes.
Descontinuación de la terapia
Se suspende 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 B (ver sección 4.4).

Dosis máxima y volumen después de una dosis

Es importante que el paciente tome el medicamento regularmente según lo prescrito. Omiso diario puede aumentar el riesgo de resistencia y reducir su eficacia. El paciente debe tomar la dosis completa si debía hacerla hace menos de 12 horas. Si han pasado más de 12 horas desde la hora prevista, puede 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 ingerirse 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 venetas terapéuticas estrechas que sean sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo dofetilida y fampidrina (también conocida como dalfampirina, ver apartado 4.5).

4.4. Advertencias especiales y precauciones para el uso

Genéricas
Se debe ofrecer la prueba de anticuerpos contra el VIH a todas las personas antes de iniciar terapia que contengan lamivudina y tenofovir disoproxilo (ver a continuación Precauciones con coinfecciones por VIH y hepatitis B (VHB) y virus C (VHC)).
VIH-1 resistente o 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 O188 con dos o más mutaciones secuenciales de G140A/S, E138A/K, T141. 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.
Reacción 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, erupción acompañada de fiebre, fatiga, dolor muscular o articular, 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 y 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 antiretroviral combinada (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas autoinmunitarios que pueden causar complicaciones o agravar los síntomas. Por lo general, estas reacciones ocurren dentro de la primera semana o menos 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 también debe evaluarse y tratarse oportunamente (como la enfermedad de Guiraud).
El paciente autónomo en el contexto de la reactivación inmune, por lo tanto, requiere apoyo más especializado y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después de comenzar el tratamiento.
En algunos pacientes que también tienen infección por hepatitis B o C al inicio del tratamiento con dolutegravir se produjeron niveles elevados de enzimas hepáticas, compatibles con el síndrome de reactivación 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 pausas de tratamiento) al iniciar una terapia basada en dolutegravir en pacientes con hepatitis B.

Paracetamol

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 paracetamol (ver sección 4.5).

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] se recomienda para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 4.4, subsección proximal). [HA696 nombre comercial] o grave requieren un ajuste de la dosis de lamivudina y tenofovir disoproxilo que no se puede lograr con el comprimido combinado (ver secciones 4.4 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) en el uso de tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

Se recomienda evaluar la depuración de creatinina-función glomerular estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento [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 la terapia y luego repetirla si el paciente no está disponible de forma rutinaria, se pueden utilizar tasas reactivas en orina para detectar glucosuria o nefroticidial grado por tenofovir disoproxilo en individuos sin signos de riesgo. Las pruebas de creatinina son particularmente recomendables para pacientes de alto riesgo (queloides que son mayores o tienen enfermedad renal subyacente, diabetes a largo plazo o hipertensión no controlada concomitante con PI potenciales o fármacos nefrotóxicos) para detectar nefropatía y evitar una pérdida de la función renal. Se deben seguir cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Si está disponible, también se debe medir el flujo sérico en estos pacientes.

Si el flujo sérico es < 15 mg/dL (0,48 mmol/L) 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, incluir otras medicaciones de glóbulos en sangre, concentraciones de glóbulos en sangre (ver sección 4.4, subsección 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 flujo sérico < 10 mg/dL (0,32 mmol/L).

También se debe considerar la interrupción del tratamiento con el deterioro progresivo de la función renal cuando se ha identificado otra causa. Cuando está 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, efavirenz, ganciclovir, pentamida, vancomicina, ciclofosforamida, ifosfamida, etc.). Si es inevitable el uso concomitante de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg, se debe controlar estrechamente (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 (OAT) 1 y 3 o MRP 4 (por ejemplo, efavirenz, 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 dolutegravir. En consecuencia, la farmacocinética de estos medicamentos, que se absorben por la misma vía renal, incluyendo la proteína de transporte MRP 4 y 3 o MRP 4, podría modificarse si se coadministra. 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 seriamente (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 adversos

En un estudio clínico controlado en adultos que comparó tenofovir disoproxilo y etravudina (cada uno en combinación con lamivudina y efavirenz), la densidad mineral ósea de la columna lumbar 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 14 semanas. Las disminuciones de densidad mineral ósea en adolescentes tratados con tenofovir disoproxilo fueron similares. Sin embargo, durante 144 semanas, el riesgo de fractura no aumentó y no hubo evidencia de anomalías óseas clinicamente 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. En el estudio de adolescentes infectados por VIH-1, los marcadores de actividad ósea 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 solo deben utilizarse en adolescentes de 18 años si se consideran 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 4.4). Si se sospechan anomalías óseas, se debe realizar una consulta adecuada.

Diagnóstico
Se ha informado osteopenia particularmente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada o que siguen una terapia antiretroviral combinada a largo plazo. Su etiología puede ser multifactorial e incluir uso de corticosteroides, consumo excesivo de alcohol, inmunización o 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 o 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 trastornos hepáticos preexistentes, incluyendo la hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antiretroviral 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 coinfección por HIV y virus hepatitis B (VHB) o virus C (VHC)
Los proveedores de atención médica deben consultar las pausas 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 antiretroviral combinada tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En el caso de tratamiento antiretroviral combinado con tenofovir disoproxilo, lamivudina y tenofovir disoproxilo fumarato. Debido a similitudes con lamivudina, 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 monitorizados estrechamente con seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses después de suspender el tratamiento. Si corresponde, puede estar justificada la readministración 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 puede tener un mayor riesgo de 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 síntomas transitorios de la ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento con dolutegravir (ver sección 4.8). En pacientes con enfermedad por VIH-1, el inicio de la terapia antiretroviral combinada, 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 monitorizados estrechamente durante el tratamiento.

Exacerbaciones después de la interrupción del tratamiento: También se han informado exacerbaciones agudas de la hepatitis en pacientes que interrumpieron el tratamiento contra la hepatitis B. Las exacerbaciones posteriores al tratamiento suelen estar asociadas con un aumento del ADN del VHB y la mayoría parecen ser autoinmunes. 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 readministración 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 HIV

Se ha demostrado que la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con ledipasvir/sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voaciprevir 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/voaciprevir concomitantemente con tenofovir disoproxilo deben ser monitorizados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo.

Contraindicación 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 fumarato). Debido a similitudes con lamivudina, Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg no deben administrarse concomitantemente con otros analgésicos de ciclooxigenasa, como entricarbina, lamivudina y tenofovir disoproxilo fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg no deben administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan adelfovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo.

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, antácidos que contienen magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, multivitáminas y agentes inductores, etravirina (un inhibidor de proteasa potencialmente activo), ritonavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan, 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 abandonar 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 (schizomium de creatinina [CrCl] como 34 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 antiretrovirales.
Infecciones oportunistas
Los pacientes que reciben Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg o cualquier otra terapia antiretroviral 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 antiretroviral puede producirse un aumento de peso y de los niveles de lipidos y glucosa en sangre. Estos cambios pueden estar relacionados con parte del control de enfermedades y el estilo de vida. Por lo tanto, 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.

Deficiencia mitocondrial después de la exposición in utero

Los análisis de metabolitos y metabolitos pueden causar un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de deficiencia mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos en el útero o neonatales a analgésicos de metilglucósidos, entre los que se han referido predominantemente al tratamiento con régimen de coartem zidovudina. Los principales eventos adversos son hemolíticos (anemia, neutropenia) y metabólicos (hiperfatsidemia, hiperlipidemia). Estos eventos suelen ser transitorios. Raramente se han notificado algunos trastornos neurologicos de aparición tardía (hipertonia, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si los trastornos neurologicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto en el útero a analgésicos de metilglucósidos y metilglucósidos, incluso los niños VIH negativos, debe someterse a seguimiento clínico y de laboratorio y debe ser investigado exhaustivamente para detectar una posible deficiencia mitocondrial en caso de signos o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones nacionales sobre la terapia antiretroviral 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 los otros 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, antácidos que contienen magnesio o aluminio, suplementos de hierro y calcio, multivitáminas y agentes inductores, etravirina (un inhibidor de proteasa potencialmente activo), ritonavir/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 inducen estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (consulte la siguiente tabla).

En vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, una sonda CYP3A4. Según los datos in vivo en vivo, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores como CYP3A4, CYP2D6 y P-gp (ver sección 5.2).
In vivo, dolutegravir inhibió el transportador renal de cationes orgánicos 2 (OCT2) y el transportador de exstasis 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, fampidrina [también conocida como dalfampirina], mefloquina), ver la siguiente tabla.

In vivo, dolutegravir inhibió los transportadores de captación renal, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) y OAT3. Debido a la falta de efecto sobre la farmacocinética in vivo de sustrato de OAT tenofovir, la inhibición in vivo de OAT 1 es poco probable. La inhibición de OAT 3 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 antiretrovirales y/o antiretrovirales 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 interactúa. 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 cationes orgánicos, 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 análisis de metabolitos, 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_{0-2h} para zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición general (AUC) se alteró significativamente. Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina (ver sección 5.2).

Méido a similitudes, lamivudina no debe administrarse concomitantemente con medicamentos de ciclooxigenasa, como entricarbina. 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 vivo, 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, pero no se recomienda el uso concomitante de lamivudina con cladribina.

El metabolismo de lamivudina no implica la participación del CYP3A4, 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_{0-2h} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de [HA696 nombre comercial] con medicamentos que contengan sorbitol o alcoholitos (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 de cationes orgánicos, como MATE 1, OAT 1 y MRP 4 (por ejemplo, dolutegravir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes, 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 esteroideos, aminoglucósidos, anfotericina B, efavirenz, ganciclovir, pentamida, vancomicina, ciclofosforamida, ifosfamida (ver sección 4.4). Dado que tenofovir 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 vivo y la vía de eliminación conocida de tenofovir, el potencial de interacciones medidas por CYP50 entre tenofovir y otros medicamentos es bajo.
[HA696 nombre comercial] no debe administrarse con ningún otro medicamento que contenga:
- tenofovir disoproxilo
- tenofovir alafenamide
- adelfovir disoproxilo
- DRV
- DRV +

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 de acuerdo con el modo de acción, su cambio 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_t.

Medicamento por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre la coadministración
ANTINEOFRÓCICOS		
Antiretrovirales		
Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI)		
Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciales/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↑ 71%; C _{max} ↓ 52%; C _t ↓ 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 potenciales. En pacientes pediátricos, la dosis diaria basada en el peso debe administrarse dos veces al día. Cuando se usa con etravirina para infecciones relacionadas con los inhibidores de la integrasa, dolutegravir debe coadministrarse con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir. (Ver más abajo en esta tabla).
Lopinavir/ritonavir + etravirina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; C _{max} ↑ 7%; C _t 1,28% LVP ↔ RTV ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25%; C _{max} ↓ 12%; C _t ↓ 36% RTV ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 37%; C _{max} ↓ 17% 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. En presencia de resistencia a los inhibidores de

Medicamentos por área terapéutica	Interacción los cambios se muestran con media geométrica	Recomendaciones sobre la coadministración
Meformina/dolutegravir	Coadministración con dolutegravir 50 mg una vez al día: Meformina ↑ AUC _{0-12h} C ₀ ↓ 66% Coadministración con dolutegravir 50 mg dos veces al día: Meformina ↑ AUC _{0-12h} C ₀ ↓ 111%	Se debe considerar un ajuste de la dosis de meformina al iniciar y suspender la coadministración de dolutegravir con meformina, para mantener el control glucémico. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe ajustar la dosis de meformina. Se recomienda ajustar la dosis de dolutegravir, ya que el riesgo de acidosis láctica aumenta en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de meformina.
Terapias para el cáncer		
Cisplatino		Tenofovir disoproxil y lamivudina: posible toxicidad renal. Vigilar la función renal.
Oxaliplatin	La coadministración de dolutegravir disminuye la eficacia de oxaliplatin. La coadministración puede disminuir la eficacia de oxaliplatin. Cuando sea posible, nitro, nitroglicerina. Tenofovir disoproxil: Posible toxicidad renal. Vigilar la función renal. Lamivudina: interacción débil, no requiere ajuste de dosis.	
Dacarbazina	La coadministración puede aumentar la exposición a dolutegravir 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. Monitorear la respuesta a la terapia antitumoral.
Viabastina	Coadministración con dolutegravir: dolutegravir ↓	La coadministración puede disminuir la exposición a dolutegravir. Monitorear la respuesta a la terapia antitumoral.
Anticoagulantes		
Eliminestradiol y norelgestromina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Eliminestradiol ↓ AUC _{0-12h} C ₀ ↓ 11% Norelgestromina ↔ AUC _{0-12h} C ₀ ↓ 11%	Dolutegravir no tuvo ningún efecto farmacológico sobre la hormona leutinizante, la hormona folículo estimulante y la progesterona. No es necesario ajustar la dosis de los anticoagulantes orales cuando se administran con dolutegravir.
Corticosteroides		
Prednisona/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC _{0-12h} C ₀ ↓ 16%; C _{12h} ↓ 17%	No es necesario ajustar la dosis.
Abuso de drogas		
Metadona/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC _{0-12h} C ₀ ↓ 9%; C _{12h} ↓ 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 interacción resistente a los inhibidores de enzimas.
Ajo/Dolutegravir	Dolutegravir ↓	No se recomienda la coadministración ya que puede disminuir la exposición a dolutegravir.
Enzimas múltiples		
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 (Analgesia)		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 nefrotoxicidad renal. Se coadministrará tenofovir disoproxil con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.
+ Tenofovir disoproxil		

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dolutegravir

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar 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 anticonceptivos y la preferencia de tratamiento 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 realizar una prueba de embarazo antes de comenzar con dolutegravir.

Embarazo

Se debe recomendar 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

Se estudió la vigilancia de los resultados de los nacimientos en Botswana cuando un pequeño aumento de defectos del tubo neural con dolutegravir; una incidencia del 0.19% (Casos en 351 partos) en madres que tomaron regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con el 0.11% (21 casos en 19 partos) en mujeres que no tomaron dolutegravir.

Sin embargo, Botswana 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 Botswana encontró que los regímenes antiretrovirales 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 está asociado con la exposición a dolutegravir en el período periconcepcional y no más adelante en el embarazo.

Los datos del Registro de Embarazo Antiretroviral 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 disoproxil

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos de tenofovir disoproxil o lamivudina con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los datos sobre la exposición en embarazadas no indican malformaciones ni efectos fetales/neonatales asociados con tenofovir disoproxil o lamivudina.

Se puede considerar tenofovir disoproxil y lamivudina durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Lactancia

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil 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 disoproxil 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 Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg pueden provocar mareos. Se debe considerar el estado clínico del paciente y los estudios secundarios de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg para evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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 mareos (13%), diarrea (18%) y dolor de cabeza (13%).

En pacientes que reciben tenofovir disoproxil, se han notificado casos raros de insuficiencia renal, insuficiencia renal y tubulopatía renal proximal (incluyendo el síndrome de Fanconi), que en ocasiones pueden ser anormales óseas (que rara vez contribuyen a fracturas). Se recomienda la monitorización de la función renal en pacientes que reciben Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg / 300 mg / 300 mg (ver sección 4.4).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: neutropenia, anemia (ocasionalmente grave), trombocitopenia

Muy raras: aplasia pura de glóbulos rojos

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Muy frecuentes: hipofosfatemia

Raros: hipokaliemia, hiponatremia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: sinusitis, rinitis 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: fatiga, malestar, fiebre

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Dolor de cabeza, mareos

Muy raras: neuropatía periférica (parestesia)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, diarrea, vómitos

Frecuentes: flatulencia, dolor abdominal, malestar abdominal, distensión abdominal

Raros: pancreatitis, amilasa sérica elevada

Trastornos hepatobililiares

Frecuentes: aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)

Poco frecuentes: hepatitis

Raros: estenosis 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: prurito del cuello, prurito

Raros: angiodermia

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 contribuya 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 nefrética

Trastornos generales

Muy frecuentes: astenia

Frecuentes: fatiga, malestar, fiebre

Investigaciones:

Frecuentes: creatinofosfoquinasa 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 antiretroviral combinada (ART), puede surgir un síndrome inflamatorio a infecciones oportunistas asintomáticas o resales. 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).

Análisis renal

Debido a que lamivudina y tenofovir disoproxil 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 disoproxil. 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 disoproxil. Los pacientes con riesgo de insuficiencia renal (como pacientes con factores de riesgo renal, basesales, enfermedad 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 disoproxil (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 contribuya a fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía e hipofosfatemia. No es probable que estos eventos estén causalmente asociados con el tratamiento con tenofovir disoproxil o lamivudina en ausencia de tubulopatía renal proximal.

Interacción con didanosina

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil 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 antiretroviral (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).

Coeficiente 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 básicas 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 reacciones de las enzimas hepáticas comparables con el síndrome de reactivación inmune en algunos sujetos con coinfección por hepatitis B o C al inicio del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento con la hepatitis B se suspendió.

Los datos limitados sobre pacientes coinfectados con VIH/VIH o VIH/VIH/C indican que el perfil de reacciones adversas de emtricitabina y tenofovir disoproxil en pacientes

coinfectados con VIH/VIH o VIH/VIH/C 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.

Enfermedades de hepatitis después de la discontinuación del tratamiento

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Dolutegravir es seguro y eficaz en 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 disoproxil o lamivudina como entidades clínicas fueron consistentes con las observadas en estudios clínicos en adultos.

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 informar a los sospechosos de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permita 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. Subestudios

No existe un tratamiento específico para una sobredosis de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg. Si se produce una sobredosis, se debe controlar la función renal 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 hemodialítica (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 disoproxil puede eliminarse mediante hemodiálisis; la mediana de la depuración en hemodiálisis de tenofovir disoproxil es de 134 mL/minuto. No se ha estudiado la eliminación de tenofovir disoproxil mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la replicación 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 antitumorero negador de la 2'-desoxi-2'-tiazetidin, es un análogo del desoxicitidina. Tenofovir disoproxil se convierte in vivo en su nucleótido análogo del monofosfato de adenosina. Lamivudina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar trifosfatos de lamivudina y 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, pero no son activas contra el VIH-3.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivos celulares

En ensayos in vitro, dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil inhibieron la actividad de la integrasa y adelfovir, zalcitabina y efavirenz, respectivamente, en células de linfocitos T CD4+ de pacientes con VIH-1. IC₅₀ para dolutegravir en varias cepas de laboratorio de VIH-1 que utilizan células monocelulares de sangre periférica (PBMC) fue de 0.5 nM, y cuando se utilizaron células M14 (células) entre 0.7 y 2 nM. IC₅₀ fue similar para los aislados clínicos sin diferencias importantes entre los subtipos (A, B, C, D, E, F y G). IC₅₀ media para tres aislados de VIH fue de 0.9 nM (rango de 0.09 a 6.01 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 IC₅₀ de lamivudina en estas líneas celulares fueron de 0.003 a 15 micromol, contra virus VIH-1 clados A-3 y grupo O.

Tenofovir disoproxil

La actividad antiviral de tenofovir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfocitarias T, células primarias de monocitos/macrófagos y PBMC. Los valores de IC₅₀ para tenofovir estuvieron en el rango de 1.04 a 8.5 micromol. Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivos celulares contra los subtipos A, B, C, D, E, F y G.

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observaron efectos antagonistas in vitro con dolutegravir y otros antiretrovirales probados: estrogénicos, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, efavirenz, maraviroc y rilpivirina. Sin embargo, los estudios in vitro mostraron que dolutegravir y adelfovir, zalcitabina no tuvo ningún efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

No se observaron efectos antagonistas in vitro con lamivudina y otros antiretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

Resistencia in vitro (dolutegravir)

Utilizando el cepa NL4-2, se seleccionaron las mutaciones E92Q (cambio múltiple, FC 3) y G193R (cambio simple, FC 3). La mutación E92Q se seleccionó en pacientes con resistencia existente a rilpivirina que luego fueron tratados con dolutegravir (incluido como mutación secundaria de dolutegravir).

Utilizando aislados clínicos de los subtipos B, C y A/C, se informó la sustitución de la integrasa R203K y G118R (en C/A/C) R203K en dos pacientes con subtipos B y C en el programa clínico que había recibido tratamiento antiretroviral 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 que albergan N155I o E92Q, no se observó en pacientes con resistencia a dolutegravir.

Las mutaciones primarias de rilpivirina/dolutegravir (R1481R/R, N155I, Y143H/B/C, E92Q y T66I) no afectan la susceptibilidad in vitro de dolutegravir como mutaciones en experimentos de dosis con mutantes dirigidos al sitio. En un ensayo con el cepa NL4-2, comenzando con mutantes dirigidos al sitio que albergan N155I o E92Q, no se produjo una mayor selección de resistencia (FC en cambios aditivos de 1). Por el contrario, a partir de mutantes que albergan la mutación Q148H (FC 1) se observaron una variedad de mutaciones secundarias con un coeficiente de aumento de FC de 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 rilpivirina de pacientes previamente tratados con genotipo, dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente a 94% de los aislados clínicos.

Resistencia in vitro (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 = 114), cuando se usó dolutegravir + 2 INTI en estudios clínicos. Los estudios clínicos en pacientes previamente tratados han evaluado la actividad anti-VIH de tenofovir contra cepas de VIH-1 en presencia de un inhibidor de la integrasa. En pacientes que recibieron tratamiento antiretroviral previo bajo fracaso y que no habían recibido un inhibidor de la integrasa, se produjeron sustituciones de inhibidores de la integrasa en 4254 pacientes (según informe de 48 semanas) durante el tratamiento con dolutegravir administrado con un régimen de base seleccionado por el investigador. De estos cuatro pacientes, dos tenían una sustitución de R203K única, con un FC máximo de 1.3, uno tenía una sustitución de integrasa polimérfica V151V, con un FC máximo de 0.92, y uno tenía mutaciones de integrasa múltiples y se supuso que fue integrasa; sustituciones inhibidores o infectados con virus resistentes a inhibidores de la integrasa. La mutación R203K también se observó en un paciente con un FC máximo de 1.3.

En presencia de clade de resistencia a los inhibidores de la integrasa, se seleccionaron los siguientes mutantes después de 24 semanas en 12 pacientes con fracaso virológico definido por el protocolo (PDV) y con genotipo identificado (todos tratados con dolutegravir 50 mg dos veces al día + agente de base optimizado): L74I, M14I (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=0), I183A/C (n=1), S147E (n=1), Q148R/R (n=1), N155I (n=1) y N155I (n=1). La resistencia a dolutegravir se observó en 10 pacientes. La resistencia a dolutegravir en un paciente con la mutación Q148H (base de histidina). Cinco sujetos más tuvieron PDV entre las semanas 24 y 48, y 2 de ellos se tuvieron mutaciones del tratamiento. Las mutaciones surgidas del tratamiento o mezcla de mutaciones observadas fueron: L74I (n=1), N155I (n=2).

Las mutaciones surgidas del tratamiento en 10 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 otros hallazgos.

Resistencia in vitro in vivo (lamivudina)

La mutación K65R se selecciona in vivo 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 y a otros inhibidores de la integrasa (ver sección 5.1) y se ha asociado con una falta de respuesta a los regímenes de base optimizados. Los estudios clínicos en pacientes previamente tratados han evaluado la actividad anti-VIH de tenofovir contra cepas de VIH-1 con mutaciones análogas de lamidina (TAM), que no son seleccionadas por tenofovir. Las cepas de VIH que expresaban 3 o más TAMs que incluían la mutación M41I o L210W mostraron una respuesta débil a tenofovir.

Resistencia in vitro 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 rilpivirina), se selecciona la mutación M184V en una cepa tenofovir. M184V representa un alto nivel de resistencia a lamivudina (susceptibilidad reducida a 1/300 veces) y un nivel de resistencia a tenofovir de tipo salvaje. Los datos in vitro sugieren que la combinación de lamivudina en un régimen antiretroviral a pesar del desarrollo de M184V podría proporcionar actividad antiretroviral residual (probablemente debido a una extensión de la actividad viral). En un ensayo clínico de estos hallazgos no está establecido si el paciente debe considerar mantener el tratamiento con lamivudina a pesar de la aparición de la mutación M184V, aunque la actividad del genotipo NRTI disponible es significativamente comprometida.

La resistencia cruzada conferida por la mutación M184V está limitada dentro de la clase de agentes antiretrovirales inhibidores de nucleosídeo/nucleótido. La zidovudina y la estavudina mantienen su actividad antiretroviral contra el VIH-1 resistente a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antiretroviral 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 desarrollo (dolutegravir)

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

Droga 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 disoproxil se utilizaron como entidades únicas en diferentes regímenes combinados. No se han realizado estudios clínicos con la combinación dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil.

Cuando se combinaron emtricitabina y tenofovir disoproxil 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, tenor del 93% y del 94% a las 48 semanas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios de farmacocinética de Dolutegravir, Lamivudina y Tenofovir Disoproxil 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 farmacocinética	Valor de la media aritmética (± desviación estándar)		
	Dolutegravir	Lamivudina	Tenofovir
Concentración máxima (C _{max})	2122 ± 780	2055 ± 559	470 ± 169
Área bajo la curva (AUC _{0-24h}), una medida del grado de absorción	52860 ± 22886	12124 ± 2722	3443 ± 827
Tiempo para alcanzar la concentración máxima (t _{max})	3.01 ± 1.60	3.01 ± 0.66	1.03 ± 0.60

Farmacocinética de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil

Generales

PK similar para sujetos sanos e infectados por VIH. Variabilidad PK baja a moderada.

Absorción

Biodisponibilidad absoluta Desconocida NA, NA

Biodisponibilidad oral Al menos 32% 80-85% 25%

Efectos de los alimentos

Baja en agua 33%†, 46%† 3 h
Grasa 41%†, 52%† 4 h
moderada en agua 66%†, 67%† 5 h

Los alimentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a la clase de inhibidores de la integrasa y a los inhibidores de la proteasa. Se recomienda que los pacientes infectados por VIH resistentes a los inhibidores de la integrasa tomen dolutegravir con alimentos.

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 albuminas séricas bajas (como en la insuficiencia hepática moderada) < 20% de albúmina sérica en vitro < 0.7% (unión a proteínas séricas < 7.2%)

Distribución de tejidos

CSF: media 18 ng/mL (comparable a la concentración en plasma) (n=10) (IC50) Tejido vaginal, cervical, líquido cefalorraquídeo: 6-10% Sem: 7%

Los datos de farmacocinética de tenofovir en tejidos plasmáticos (correspondientes a 10% de la concentración en plasma) no se evaluaron.

Metabolismo

Metabolismo hepático: glucuronidación a través de UGT1A1 vía menor CYP3A

Metabolito(s) activo(s) NA NA Tenofovir

Eliminación

Vida media de eliminación 14 h 5-7 h 22 h para lamivudina trifosfato intracelular