ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar DOLUTEGRAVIR Y LAMIVUDINA TABLETAS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de DOLUTEGRAVIR Y LAMIVUDINA TABLETAS.

DOLUTEGRAVIR y LAMIVUDINA tabletas, para uso oral Aprobación inicial en EE. UU.: 2019

ADVERTENCIA: PACIENTES COINFECTADOS CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) Y EL VIRUS De la inmunodeficiencia humana (VIH-1): aparición del VHB resistente a lamivudina y exacerbaciones del VHB Consulte la información de prescripción completa para ver la advertencia en recuadro completa. Todos los pacientes con VIH-1 deben someterse a pruebas para detectar la presencia de VHB antes o al iniciar el tratamiento con comprimidos de dolutegravir y lamivudina. Se ha reportado la aparición de variantes del VHB resistentes a lamivudina asociadas a regimenes antirretrovirales que contienen lamivudina. Si se utiliza Dolutegravir y Lamivudina Tabletas en pacientes coinfectados con VIH-1

crónica por VHB; de lo contrario, se debe considerar un régimen alternativo. Se han reportado casos de exacerhaciones agudas graves del VHB en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que han interrumpido el tratamiento con lamivudina, un componente de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Se debe controlar de cerca la función hepática en estos pacientes y, si corresponde, iniciar un tratamiento contra el VHB. (5.1)

y VHB, se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la infección

--- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES ---Indicaciones y uso (1) Dosis v Administración (2.1, 2.2) Dosis y Administración (2.1, 2.2) Advertencias y precauciones, toxicidad embriofetal (5.4) Eliminado 4/2024 4/2024 Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, una combinación de dos fármacos de dolutegravir (inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa [INST1]) y lamivudina (inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido [NRT1]), está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la inflección por VIH-1 en adultos y adolescentes de 12 años de edad o más y que pesen al menos 25 kg sin antecedentes de tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/mL) con un régimen antirretroviral estable sin antecedentes de fracaso del tratamiento y sin sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de Doluteravir y la mixiquina Tabletas. (1)

de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. (1)

Antes o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, se deben realizar pruebas a los pacientes para detectar la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). (2.1)

Una tableta por vía oral una vez al día con o sin alimentos. (2.2)

La dosis de dolutegravir (50 mg) en Dolutegravir y Lamivudina Tabletas es insuficiente cuando se administra de forma conjunta con carbamazepina o rifampicina. Si se administra Dolutegravir y Lamivudina Tabletas de forma conjunta con carbamazepina o rifampicina, tome un comprimido de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas una vez al día, seguido de un comprimido adicional de dolutegravir de 50 mg, aproximadamente 12 horas después de la dosis de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. (2.3)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO* 7.4 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas ADVERTENCIA: PACIENTES COINFECTADOS CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) Y EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-1): APARICIÓN DEL VHB RESISTENTE A L'AMIVUDINA Y 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo 8.2 Lactancia 8.4 Uso pediá

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN ebas previas o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas Dosis recomendada con determinados fármacos coadministrados

Dosis recomendada con determinados iarmados coadministrada
 No recomendado en pacientes con insuficiencia renal
 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave

EXACEBBACIONES DEL VHB

INDICACIONES Y USO

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES CONTRAINDICACIONES ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Pacientes coinfected

Pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB: aparición de VHB resistente a lamivudina y riesgo de exacerbaciones del VHB después del tratamiento

5.6 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Rigida de la companya del companya de la companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya de la companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya de la companya de la compa

REACCIONES ADVERSAS Experiencia en ensayos clínico

Coadministración con otros fármacos antirretrovirales
Potencial de que dolutegravir y lamivudina afecten a otros medicamentos
Potencial de que otros fármacos afecten a los componentes de dolutegravir y lamivudina

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: PACIENTES COINFECTADOS CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) Y EL VIRUS De la inmunodeficiencia humana (VIH-1): aparición del VHB resistente a lamivudina y exacerbaciones del VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben someterse a pruebas para detectar la presencia de VHB antes al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Se ha reportado la aparición d variantes del VHB resistentes a lamivudina asociadas a regimenes antirretrovirales que contiene lamivudina. Si se utiliza Dolutegravir y Lamivudina Tabletas en pacientes coinfectados con VIH-y VHB, se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la infecció crónica por VHB; de lo contrario, se debe considerar un régimen alternativo.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves del VHB en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que han interrumpido el tratamiento con lamivudina, un componente de Dolutegravir Lamivudina Tabletas. Se debe controlar estrechamente la función hepática en estos acientes si corresponde, iniciar un tratamiento contra el VHB. [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

2.2 Dosis recomendada

Dolutegravir y Lamivudina Tabletas está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes de 12 años de edad o más y que pesen al menos 25 kg sin antecedentes de tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/mL) con un régimen antirretroviral estable sin antecedentes de fracaso del tratamiento y sin sustituciones conocidas asociadas con resistencia a los componentes individuales de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas previas o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas Antes o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, realice pruebas a los pacientes para detectar la infección por VHB. [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

Dolutegravir y Lamiyudina Tabletas es un producto de combinación de dosis fija que contiene 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina. La pauta posològica recomendada de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas en adultos y adolescentes de 12 años de edad o más y que pesen al menos 25 kg es una tableta tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos. [consulte Farmacologia Clinica (12.3)]. 2.3 Dosis recomendada con determinados fármacos coadministrados

La dosis de dolutegravir (50 mg) en Dolutegravir y Lamivudina Tabletas es insuficiente cuando se administra conjuntamente con los medicamentos enumerados en la Tabla 1 que pueden disminuir las concentraciones de dolutegravir; se recomienda el siguiente régimen de dosificación de dolutegravir.

Tabla 1. Recomendaciones de dosificación para Dolutegravir y Lamivudina Tabletas con fármacos

	Coauministratuos				
Fármaco Recomendación de dosificación coadministrado					
		Se debe tomar una tableta adicional de dolutegravir 50 mg, separado por 12 horas de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas.			

Debido a que Dolutegravir y Lamivudina Tabletas son comprimidos de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, no se recomienda Dolutegravir y Lamivudina Tabletas en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min. [consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]. 2.5 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave

2.4 No recomendado en pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda Dolutegravir y Lamivudina Tabletas en pacientes con insuficiencia hepática grave (calificación Child-Pugh C) [consulte Úso en Poblaciones Específicas (8.7)]. 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Dolutegravir y Lamivudina Tabletas son comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, con bordes biselados, biconvexos y grabados con la palabra «D54» en una cara y la palabra «H» en la otra. Cada tableta contiene 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina USP. 4 CONTRAINDICACIONES

Dolutegravir y Lamivudina Tabletas está contraindicado en pacientes con reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)] o

lamivudina. que reciben dofetilida debido al potencial aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida y el riesgo de eventos graves y/o potencialmente mortales [consulte Interacciones Farmacológicas (7.2)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 5.1 Pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB: aparición de VHB resistente a lamivudina y riesgo de exacerbaciones del VHB después del tratamiento A todos los pacientes con VIH-1 se les debe realizar una prueba para detectar la presencia de VHB antes o al iniciar

el tratamiento con dolutegravir y lamivudina. Aparición de VHB resistente a lamivudina

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lamivudina para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en sujetos con infección dual por el VIH-1 y el VHB. Se ha reportado la aparición de variantes del VHB asociadas con resistencia a lamivudina en sujetos con infección por el VIH-1 que han recibido regimenes antirretrovirales que contienen lamivudina en presencia de infección por el VIHB. Si se toma la deción de administrar dolutegravir y lamivudina a pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB, se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la infección crónica por el VHB; de lo contrario, se debe considerar un régimen alternativo.

Exacerbaciones agudas graves del VHB en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB Se han reportado exacerbaciones agudas graves del VHB en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que har interrumpido el tratamiento con productos que contienen lamivudina, y pueden ocurrir con la interrupción del tratamiento con dolutegravir y lamivudina. Los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que interrumpen el

tratamiento con dolutegravir y lamivudina deben ser controlados estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con dolutegravir y lamivudina. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de una terapia anti-VHB, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática. 5.2 Reacciones de hipersensibilidad Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con el uso de dolutegravir, un componente de dolutegravi y lamivudina, que se caracterizaron por exantema, alteraciones constitucionales y, en ocasiones, disfunciór orgánica, incluyendo lesión hepática. Estos eventos se reportaron en < 1% de los sujetos que recibieror

orgánica, incluyendo lesión hepática. Esto dolutegravir en ensayos clínicos de fase 3. Descontinúe inmediatamente el tratamiento con dolutegravir y lamivudina si aparecen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, entre otros, exantema grave o exantema acompañado de fiebre,

reacciones de injersensionida (incluyendo, entre otros, examenta grave o examenta acompanado de neore, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas o descamación de la pier aprollas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad para respirar). Se debe controlar el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, e iniciar el tratamiento adecuado. La demora en la interrupción del tratamiento con dolutegravir y lamivudina u otros agentes sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal. [consulte Contraindicaciones (4)]. 5.3 Hepatotoxicidad

Se han reportado eventos adversos hepáticos en pacientes que recibieron un régimen que contenía dolutegravir [consulte Reacciones Adversas (6.1)]. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasas con el uso de dolutegravir y laminudina (consulte Reacciones Adversas (6.1)]. En algunos casos, las elevaciones de las transaminasas fueron compatibles con el sindrome de reconstitución immunitaria o la reactivación del VHB, particularmente en el contexto en el que se suspendió la terapia anti hepatitis. También se han reportado casos de toxicidad hepática, incluyendo valores elevados de la bioquímica hepática sérica, hepatitis e insuficiencia hepática aguda, en pacientes que recibieron un régimen que contenia dolutegravir y que no tenían enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables. Se han reportado casos de lesión hepática inducida por fármacos que condujeron a un trasplante de higado con TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir y lamivudina). Se recomienda controlar la hepatotoxicidad. 5.4 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo lamivudina (un componente de dolutegravir y lamivudina). La mayoría de estos casos se han producido en mujeres. El sexo femenino y la obesidad pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis en pacientes tratados con análogos de nucleósidos antirretrovirales. Se debe vigilar estrechamente al administrar dolutegravir y lamivudina a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. El tratamiento con dolutegravir y lamivudina debe suspenderse en cualquier paciente que presente hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada, que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas de elevaciones marcadas de las transaminasas

5.5 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas La coadministración de dolutegravir y lamivudina y otros fármacos puede dar lugar a interacciones farmacológicas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden provocar *[consulte Contraindicaciones (4), Interacciones Farmacológicas (7.4)]*: Pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir y lamivudina y posible desarrollo de resistencia. Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones a fármacos

Consulte la Tabla 5 para conocer los pasos a seguir para prevenir o controlar estas interacciones farmacológicas significativas posibles y conocidas, incluyendo las recomendaciones de dosificación. Considere la posibilidad de interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con dolutegravir y lamivudina, reviso se medicamentos coadministrados durante la terapia con dolutegravir y lamivudina y controle las reacciones adversas asociadas con los firmacos coadministrados.

5.6 Síndrome de reconstitución inmunitaria Se ha reportado síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo dolutegravir y lamivudina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema immunitario responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis), que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha reportado que se producen trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el sindrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

6 REACCIONES ADVERSAS Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones del etiquetado:

Pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]
Reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]
Hepatotoxicidad [consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]
Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis [consulte Advertencias y Precauciones (5.4)]
Síndrome de reconstitución inmunitaria [consulte Advertencias y Precauciones (5.6)] 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Ensayos clínicos en adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral La evaluación de la seguridad de dolutegravir y lamiyudina en adultos infectados por VIH-1 sin antecedentes de

------FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES -- Tabletas: 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina. (3)

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

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por exantema, trastornos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática, con dolutegravir. Suspenda inmediatamente el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas si aparecen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad, ya que un retraso en la interrupción del tratamiento puede provocar una reacción potencialmente mortal. (5.2) Se ha reportado hepatotoxicidad en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de las transaminasas con dolutegravir y lamivudina. Se recomienda controlar la hepatotoxicidad. (5.3) ellevaciones de las transaminacions con control (5.3). Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos. (5.4) Se ha reportado sindrome de reconstitución immunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada (5.6)

TRACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) observadas en ≥ 2% (en aquellos que recibieron dolutegravir y lamivudina) fueron dolor de cabeza, náuseas, diarrea, insomnio, fatiga y ansiedad. (6.1) Para reportar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHOSAS, comuniquese con Hetero Labs Limited al 1-866-495-1995 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o <u>www.fda.gov/medwatch.</u>

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Dolutegravir y lamivudina constituyen un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, no se recomienda la coadministración con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1, (7.1)

Consulte la información de prescripción completa para conocer las interacciones farmacológicas importantes con dolutegravir y lamivudina. (4, 5.5, 7)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----Insuficiencia renal: No se recomienda utilizar dolutegravir y lamivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min. (8.6) nda el uso de dolutegravir y lamivudina en pacientes con insuficiencia Insuficiencia hepática: no se recomienda el uso d hepática grave (calificación Child-Pugh C). (8.7) Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA 12.1 Mecanismo de acciór12.2 Farmacodinámica

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de ensayos clínicos
 14.2 Resultados de ensayos clínicos en sujetos adultos infectados por VIH-1 sin antecedentes de

14.3 Resultados de ensayos clínicos en sujetos adultos con supresión virológica e infección por VIH-1

que cambiaron a tratamiento con dolutegravir y lamivudina 14.4 Resultados de ensayos clínicos en sujetos adolescentes 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

selección, se basa en los análisis agrupados de la semana 144 de los datos de 2 ensayos controlados, doble ciego, multicéntricos e idénticos, GEMINI-1 y GEMINI-2. Un total de 1,433 adultos infectados por VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral recibieron dolutegravir (TIVICAY) 50 mg más lamivudina (EPIVIR) 300 mg, como rétiratemen completo una vez al día, o TIVICAY 50 mg más una combinación de dosis fija de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) (TRUVADA), administrada una vez al día. Las tasas de eventos adversos que llevaron a la interrupción en el análisis agrupado fueron del 4% en los sujetos que recibieron TIVICAY más EPIVIR y del 5% en los sujetos que recibieron TIVICAY más TRUVADA. Los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción fueron trastornos psiquiátricos: 2% en los sujetos que recibieron TIVICAY más EPIVIR y 1% en los sujetos que recibieron TIVICAY más TRUVADA.

Las reacciones adversas (todos los grados) observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del análisis agrupado de la semana 144 de los ensayos GEMINI-1 y GEMINI-2 se proporcionan en la Tabla 2. Las reacciones adversas observadas para TIVICAY más EPIVIR en el análisis de la semana 144 de los datos agrupados de GEMINI-1 y GEMINI-2 fueron generalmente consistentes con los perfiles de reacciones adversas y las severidades de los componentes individuales cuando se administraron con otros agentes antirretrovirales. Tabla 2. Reacciones adversas (todos los grados) reportadas en ≥ 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral en GEMINI-1 y GEMINI-2 (análisis agrupado de la semana 144)

Reacción adversa	TIVICAY más EPIVIR (n = 716)	TIVICAY más TRUVADA (n = 717)
lolor de cabeza	3%	4%
Váuseas	2%	6%
Diarrea	2%	3%
nsomnio	2%	3%
atigaa	2%	2%
Ansiedad	2%	1%
Aaroon	10/	20/

a Fatiga: incluye fatiga, astenia y malestar Las reacciones adversas de al menos Grado 2 que ocurrieron en ≥ 1% de los sujetos tratados con TIVICAY más EPIVIR fueron dolor de cabeza, ansiedad, ideación suicida e insomnio (todas en un 1%). Reacciones adversas menos frecuentes: Las siguientes reacciones adversas (de todos los grados) se produjeron en < 2% de los sujetos que recibieron dolutegravir más lamivudina o proceden de estudios descritos en la información de prescripción de los componentes individuales, TIVICAY (dolutegravir) y EPIVIR (lamivudina). Se han incluido algunos eventos debido a su gravedad y a la evaluación de la posible relación causal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, neutropenia, trombocitopenia.
Trastornos gastrointestinales: Malestar abdominal, dolor abdominal, flatulencia, dolor abdominal superior,

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis.
Trastornos del sistema immunitario: Hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmunitaria.
Trastornos musculoesqueléticos: Miositis.
Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia.
Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales, depresión. Ideación, intento, conducta o consumación de suicidio; estos eventos se observaron principalmente en sujetos con antecedentes preexistentes de depresión u otra enfermedad psiquiátrica.
Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, erupción cutánea.

Ensavos clínicos en adultos con supresión virológica

La seguridad de dolutegravir y lamivudina en adultos con supresión virológica se basó en los datos de la semana 144 de 740 sujetos en un ensayo aleatorizado, de grupos paralelos, abierto, multicéntrico y controlado de no inferioridad (TANGO). Los sujetos que estaban en un régimen supresor estable basado en tenofovir alatenamida (TBR) fueron aleatorizados para recibir dolutegravir y lamivudina una vez al día o continuar con su TBR hasta 148 semanas; en la semana 148, los sujetos aleatorizados para continuar con su TBR cambiaron a dolutegravir y lamivudina una vez al día. Se realizó un seguimiento de todos los sujetos hasta la semana 200. En general, eperfil de seguirdad de dolutegravir y lamivudina en sujetos adultos con supresión virológica en el ensayo TANGO fue similar al de TIVICAY más EPIVIR en sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral en los ensayos GEMINI. [consulte Estudios Clínicos (14.3)]. Las reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los sujetos del ensayo TANGO que fueron tratados con dolutegravir y lamivudina fueron aumento de peso (3%) e insomnio (2%). Anormalidades de laboratorio

Las anomalías de laboratorio seleccionadas con un grado de empeoramiento desde el inicio y que representan el peor grado de toxicidad se presentan en la Tabla 3. El cambio medio desde el inicio observado para valores de lípidos seleccionados se presenta en la Tabla 4.

Tabla 3. Anormalidades de laboratorio seleccionadas (grados 2 a 4; análisis agrupados de la semana 144) en los ensayos GEMINI-1 y GEMINI-2

Anormalidad de parámetros de laboratorio	TIVICAY más EPIVIR (n = 716)	TIVICAY más TRUVADA (n = 717)
Alanina aminotransferasa (ALT) Grado 2 (2.5 a < $5.0 \times ULN$) Grado 3 a 4 ($\geq 5.0 \times ULN$)	4% 4%	4% 3%
Aspartato aminotransferasa (AST) Grado 2 (2.5 a $< 5.0 \times ULN$) Grado 3 a 4 ($\geq 5.0 \times ULN$)	5% 3%	5% 4%
Bilirrubina total Grado 2 (1.6 a < 2.6 \times ULN) Grado 3 a 4 (\ge 2.6 \times ULN)	3% 1%	4% 1%
Creatina quinasa Grado 2 (6.0 a < 10 x ULN) Grado 3 a 4 (\geq 10.0 x ULN)	5% 8%	5% 9%
Hiperglucemia (glucosa) Grado 2 (126 a 250 mg/dL) Grado 3 a 4 (> 250 mg/dL)	11% 1%	8% 1%
Hipofosfatemia (fosfato) Grado 2 (1.4 a < 2.0 mg/dL) Grado 3 a 4 (< 1.4 mg/dL)	11% 1%	12% 2%
Lipasa Grado 2 (1.5 a < 3.0 x ULN) Grado 3 a 4 (≥3 .0 x ULN)	7% 3%	8% 5%

ULN = Límite superior de normal. Tabla 4. Cambio medio con respecto al valor inicial en los valores de lípidos en ayunas (análisis agrupado de

Parámetro de laboratorio Término preferido	TIVICAY más EPIVIR (n = 716)	TIVICAY más TRUVADA (n = 717)
Colesterol (mg/dL)	15	-2
Colesterol HDL (mg/dL)	7	4
Colesterol LDL (mg/dL)	7	-4
Triglicéridos (mg/dL)	10	-9
Relación colesterol total/colesterol HDL	-0.2	-0.4

HDL = Lipoproteína de alta densidad; LDL = Lipoproteína de baja densidad. a Se excluyeron los sujetos que tomaban agentes reductores de lípidos al inicio del estudio (TIVICAY más EPIVIR, n = 30; TIVICAY más TRUVADA, n = 23). El último valor lipidico disponible en ayunas durante el tratamiento antes del inicio de un agente reductor de lípidos se transfirió al estudio anterior en lugar de los valores observados después del inicio de un agente reductor de lípidos. Un total de 51 y 28 sujetos que recibieron TIVICAY más EPIVIR y TIVICAY más TRÜVADA, respectivamente, iniciaron el tratamiento con agentes reductores de lípidos después del inicio

Cambios en la creatinina sérica: Se ha demostrado que dolutegravir aumenta la creatinina sérica debido a la Cambios en la creatinna serica: Se ha demostrado que dolutegravir aumenta la creatinna serica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal [consulte Farmacología Clínica (12.2)]. Se observaron aumentos en la creatinina sérica durante las primeras 4 semanas de tratamiento en ambos grupos y se mantiveron estables durante 144 semanas. Se observó un cambio medio con respecto al valor inicial de 0.144 mg/d. y 0.176 mg/d. después de 144 semanas de tratamiento con TIVICAY más EPIVIR y TIVICAY más TRUVADA, respectivamente. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. Experiencia en ensayos clínicos en adolescentes

La seguridad de dolutegravir y lamivudina se evaluó en sujetos infectados por VIH-1 que no habían recibido tratamiento y tenían entre 12 y menos de 18 años y un peso de al menos 25 kg (N = 32) hasta la semana 48, en un ensayo clínico abierto, DANCE (ensayo 205861). En general, el perfil de seguridad observado en sujetos adolescentes fue similar al observado en adultos. *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.4), y Estudios*

6.2 Experiencia postcomercialización Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que recibieron un régimen que contenía dolutegravir o lamivudina. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se notifican de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la

<u>Cuerpo en su totalidad</u> Redistribución/acumulación de grasa corporal.

Endocrinos y metabólicos Hiperglucemia.

Generales Debilidad

Hemáticos y linfáticos. Anemia (incluyendo aplasia pura de glóbulos rojos y anemias graves que progresan con el tratamiento).

Hepáticos y pancreáticos. Acidosis láctica y esteatosis hepática [consulte Advertencias y Precauciones (5.4)], pancreatitis, exacerbaciones postratamiento del VHB [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

<u>Trastornos hepatobiliares</u> Insuficiencia hepática aguda, hepatotoxicidad.

<u>Musculoesqueléticos</u> Artralqia, elevación de la creatinina fosfoquinasa (CPK), debilidad muscular, mialgia, rabdomiólisis.

<u>Sistema nervioso</u> Parestesia, neuropatía periférica.

7.1 Coadministración con otros fármacos antirretrovirales Dolutegravir y lamivudina constituyen un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, no se recomienda la coadministración con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 (Consulte Indicaciones y Uso (1)). No se proporciona información sobre posibles interacciones farmacológicas con otros medicamentos antirretrovirales (consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.5), Farmacología Clínica (12.3)].

7.2 Potencial de que dolutegravir y lamivudina afecten a otros medicamentos

Dolutegravir, un componente de dolutegravir y lamivudina, inhibe los transportadores de cationes orgánicos renales (OCT)2 y el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1; por lo tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos eliminados a través de OCT2 o MATE), como dofetilida, dalfampridina y metformina [consulte Contraindicaciones (4), Interacciones Farmacológicas (7.4), Farmacología Clínica (12.3)].

Dolutegravir es metabolizado por la uridina difostato (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT)1A1 con cierta contribución del citocromo P450 (CVP)3A. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y glucoproteína P (P-gp) in vitro. Los fármacos que inducen esas enzimas y transportadores pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y teducir el efecto terapelutico de dolutegravir y lamivudina [consulte Interacciones Farmacológicas (7.4), Farmacológia Clínica (12.3)]. La coadministración de dolutegravir y lamivudina y otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dolutegravir.

La coadministración de dolutegravir con productos que contienen cationes polivalentes puede provocar una disminución de la absorción de dolutegravir [consulte Interacciones Farmacológicas (7.4), Farmacología Clínica

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con dolutegravir y lamivudina. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con dolutegravir y lamivudina cuando se administran solos [consulte Farmacologia Clinica (12.3)]. La información sobre las posibles interacciones farmacológicas con dolutegravir y lamivudina se proporciona en la Tabla 5. Estas recomendaciones se basan en ensayos de interacción farmacológica o en interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de eventos adversos graves o pérdida de eficacia [consulte Contraindicaciones (4), Farmacología Clínica (12.3)].

Tabla 5. Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas para dolutegravir y lamivudina: se pueden recomendar modificaciones de la dosis en función de los ensayos de interacción farmacológica o las interacciones previstas Clase del fármaco Comentario clínico Efecto en la Nombre del fárn La coadministración está contraindicada con dolutegravir)ofetilida ivudina [consulte Contraindicaciones (4)]. Anticonvulsivo ↓Dolutegravir Se debe tomar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg, separada Carbamazepina or 12 horas de dolutegravir y lamivudina [consulte Dosis Anticonvulsivos Oxcarbazepina Consulte la información de prescripción de metformina para evalua el beneficio y el riesgo del uso concomitante de dolutegravi lamivudina y metformina. Antidiabético Se debe tomar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir separada por 12 horas de dolutegravir y lamivudina. [consulte Dosis y Administración (2.3)]. Antimicobacteriano: Productos herbales: Hierba de St. John (*Hypericum perforatum*) Evite la coadministración con dolutegravir y lamivudina porque n hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación. Medicamentos que ↓Dolutegravir Administrar dolutegravir y lamivudina 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contengan cationes contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg o Al): laxantes que ntienen cationes ucralfato amponados Cuando se toman con alimentos, dolutegravir y lamivudina suplementos o multivitamínicos que contienen calcio o hierr pueden tomarse al mismo tiempo. En ayunas, dolutegravir lamivudina deben tomarse 2 horas antes o 6 horas después de toma suplementos que contienen calcio o hierro. orales de calcio y hierro, incluyendo multivitaminas qu ntienen calcio o

↑= Aumento, ↓ = Reducción. ^a Consulte Farmacología Clínica (12.3) Tabla 8 o Tabla 9 para la magnitud de la interacción

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Bloqueador de los

canales de potasio:

Sorbitola

<u>Registro de exposición durante el embarazo</u>

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en personas expuestas a dolutegravir y lamivudina durante el embarazo. Se recomienda a los proveedores de atención médica que registren a las pacientes llamando al Registro de Embarazos con Antirretrovírales (APR) al 1-800-258-4263. Resumen del riesgo Los datos de dos estudios de vigilancia de los resultados del nacimiento que se están llevando a cabo en Botsuana

us datos de dos extudios de vigilantica de dis estudados en la militario que se estan levando a cado en botsolaria y Eswatini, que en conjunto incluyen a más de 14,000 personas evaluadas durante el embarazo, muestran una prevalencia similar de defectos del tubo neural entre los bebés nacidos de personas que tomaron dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con los nacidos de personas que tomaron regimenes que no contenían dolutegravir en el momento de la concepción o los bebés nacidos de personas VIH negativas (ver Datos).

No existen datos suficientes sobre el uso de dolutegravir y lamivudina en humanos durante el embarazo para evaluar de forma definitiva el riesgo de malformaciones congénitas y abortos espontáneos asociado al fármaco. Sin embargo, los datos disponibles en humanos del estudio APR con los componentes individuales de dolutegravir y lamivudina no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas (ver Datos). Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes para la población indicada. En la población general de los EE. UU., la tasa de base estimada de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Los niveles elevados de dalfampridina aumentan el riesgo de

Cuando sea posible, evite el uso de medicamentos que contengan sorbitol junto con dolutegravir y lamivudina.

al riesgo de convulsiones en estos pacientes.

convulsiones. Deben considerarse los posibles beneficios de tomar dalfampridina simultáneamente con dolutegravir y lamivudina frente

En estudios de reproducción animal, no se observó evidencia de resultados adversos del desarrollo (incluvendo tos del tubo neural) con dolutegravir en exposiciones sistémicas (AUC) menores (conejos) y 50 veces à a la exposición en humanos a la dosis humana recomendada (RHD) (*ver Datos*). La administración oral de lamivudina a conejas prefiadas durante la organogénesis resultó en embrioletalidad a una exposición sistémica (AUC) similar a la RHD; sin embargo, no se observaron efectos adversos en el desarrollo con la administración oral de lamivudina a ratas prefiadas durante la organogénesis a concentraciones plasmáticas (C_{max}) 35 veces superiores a la RHD (*ver Datos*).

Datos

Dolutegravir:

Estudios observacionales: El primer análisis provisional de un estudio de vigilancia de los resultados del nacimiento en curso en Botsuana identificó una asociación entre dolutegravir y un mayor riesgo de defectos del tubo neural cuando se administró dolutegravir en el momento de la concepción y al principio del embarazo. Se realizó un análisis posterior basado en una cohorte más grande del estudio de vigilancia de los resultados del nacimiento en Botsuana e incluyó a más de 9460 personas expuestas a dolutegravir en la concepción, 23,664 personas expuestas a regimenes que no contenian dolutegravir y 170,723 personas embarazás VIH negativas. La prevalencia de defectos del tubo neural en bebés nacidos de personas que tomaron dolutegravir en la concepción fue del 0.11% (IC del 95%: 0.05 a 0.19%). La tasa de prevalencia observada no diffirió significativamente de la dos bebés nacidos de personas que tomacon contenian dolutegravir (0.11%, IC del 95%: 0.07 a 0.16%), o de personas VIH negativas (0.06%, IC del 95%: 0.05 a 0.08%).

a U.15%), o de personas VIH negativas (U.05%, IC del 95%; U.05 a U.05%).

El estudio de vigilancia de los resultados de los nacimientos en Eswatini incluye 9,743 personas expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción, 1,838 personas expuestas a regimenes que no contenian dolutegravir y 32,255 mujeres embarazadas VIH negativas. La prevalencia de defectos del tubo neural en los bebés nacidos de personas que tomaron dolutegravir en el momento de la concepción fue del 0.08% (IC del 95%; 0.04 a 0.16%). La tasa de prevalencia observada no difiriró significativamente de la de los bebés nacidos de personas que tomaron regimenes que no contenian dolutegravir (0.22%, IC del 95%; 0.06 a 0.56%) o de personas VIH negativas (0.08%, IC del 95%; 0.06 a 0.12%). La prevalencia observada de defectos del tubo neural en los bebés nacidos de personas que tomaron regimenes que no contenían dolutegravir tuvo un amplio intervalo de confianza debido al pequeño tamaño de la muestra.

Las limitaciones de estos estudios de vigilancia de los resultados del nacimiento incluyen datos insuficientes para determinar si las características iniciales estaban equilibradas entre los grupos de estudio o para evaluar otros factores como el uso de ácido fólico durante los períodos previos a la concepción o el primer trimestre. Registro de Embarazo con Antirretrovirales:

Según reportes prospectivos a la APR, de 1,377 exposiciones a dolutegravir durante el embarazo que dieron lugar a nacimientos vivos (incluyendo 874 exposiciones en el primer trimestre), la prevalencia de defectos en los nacidos vivos fue del 3.3% (IC del 95%: 2.2% a 4.7%) tras la exposición en el primer trimestre a regimenes que contenían dolutegravir y del 5.0% (IC del 95%: 3.2% a 7.3%) tras la exposición en el segundo o tercer trimestre a regimenes que contenían dolutegravir. En la población de referencia estadounidense del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (MACDP), la tasa de defectos congénitos de base fue del 2.7%. Se ha demostrado que dolutegravir atraviesa la placenta. En un ensayo clínico realizado en Uganda y Sudáfrica en mujeres que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día durante el último trimestre del embarazo, la relación entre la concentración media de dolutegravir en el cordón umbilical fetal y la concentración en el plasma periférico materno fue de 1.21 (rango de 0.51 a 2.11) (n = 15).

Lamivudina: Con base en informes prospectivos a la APR sobre exposiciones a lamivudina durante el embarazo que dieron lugar a nacimientos vivos (incluyendo más de 5,600 expuestos en el primer trimestre y más de 7,500 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencia entre el riesgo general de defectos congénitos para lamivudina en comparación con la tasa de defectos congénitos de base del 2,7% en la población de referencia estadounidense del MACDP. La prevalencia de defectos en los nacidos vivos fue del 3,1% (IC del 95%: 2,6% a 3,6%) tras la exposición en el primer trimestre a regimenes que contenían lamivudina y del 2,9% (IC del 95%: 2,5% a 3,3%) tras la exposición en el segundo/tercer trimestre a regimenes que contenían lamivudina. 2.5% a 3.3%) tras la exposicion en el segundo/tercer trimestre a regimenes que contenian lamivudina.

La farmacocinética de lamivudina se estudió en mujeres embarazadas durante dos ensayos clínicos realizados en Sudáfrica. Los ensayos evaluaron la farmacocinética en 16 mujeres de 36 semanas de gestación que usaban lamivudina 150 mg dos veces al día con zidovoludina, 10 mujeres de 38 semanas de gestación que usaban lamivudina 150 mg dos veces al día con zidovoludina y 10 mujeres de 38 semanas de gestación que usaban lamivudina 300 mg dos veces al día sin otros antirretrovirales. Estos ensayos no fueron diseñados ni potenciados para proporcionar información sobre la eficacia. Las concentraciones de lamivudina fueron generalmente similares en muestras de suero materno, neonatal y del cordón umbilical. En un subconjunto de sujetos, se recogieron muestras de líquido amniótico después de la ruptura natural de membranas y se confirmó que lamivudina atraviesa la placenta en humanos. Con base en datos limitados en el momento del parto, las concertaciones medianas (rango) de lamivudina en el líquido amniótico fueron 3.9 veces (1.2 a 12.8 veces) mayores en comparación con la concentración sérica materna emparejada (n = 8).

Dolutegravir: Se administró dolutegravir por vía oral a ratas y conejas preñadas (hasta 1000 mg/kg/día) en los días de gestación 6 a 17 y 6 a 18, respectivamente, y también a ratas en el día de gestación 6 hasta el día 20 de lactancia/posparto. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal (ratas y hasta la dosis más alta analizada. Durante la organogénesis, las exposiciones sistémicas (AUC) a dolutegravir en conejos fueron menores que la exposición en humanos en la RHD y en ratas fueron aproximadamente 50 veces la exposición en humanos en la RHD. En el estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, se observó una disminución del peso corporal de las crías en desarrollo durante la lactancia a una dosis tóxica para la madre (aproximadamente 50 veces la exposición humana en la RHD).

toxica para la madre (aproximadamente 50 veces la exposición humana en la RHD).

Lamivudina: Se administró lamivudina por vía oral a ratas preñadas (a 90, 600 y 4000 mg/kg/día) y conejas (a 90, 300 y 1000 mg/kg/día) y a 15, 40 y 90 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los días de gestación 7 a 16 [rata] y 8 a 20 [conejo]). No se observó evidencia de malformaciones fetales debido a lamivudina en ratas y conejos a dosis que produjeron concentraciones plasmáticas (C), aproximadamente 35 veces superiores a la exposición humana en la RHD. Se observó evidencia de embrioléfálidad temprana en el conejo a exposiciones sistémicas (AUC) similares a las observadas en humanos, pero no hubo indicios de este efecto en la rata a concentraciones plasmáticas (C, ma) 35 veces superiores a la exposición humana en la RHD. Los estudios en ratas preñadas mostraron que famivudina se transfiere al feto a través de la placenta. En el estudio de fertilidad/desarrollo pre y posnatal en ratas, se administró lamivudina por vía oral en dosis de 180, 900 y 4000 mg/kg/día (desde antes del apareamiento hasta el día posnatal 20). En el estudio, el desarrollo de las crías, incluyendo la fertilidad y el rendimiento reproductivo, no se via afectado por la administración materna de lamivudina de lamivudin

8.2 Lactancia Resumen del riesao

Dolutegravir y Lamivudina están presentes en la leche materna. No existe información sobre los efectos de dolutegravir y lamivudina o de los componentes de dolutegravir y lamivudina en el lactante ni sobre los efectos de los fármacos en la producción de leche. Los riesgos potenciales de la lactancia materna incluyen: (1) transmisión del VIH-1 (en bebés VIH-1 negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH-1 positivos) y (3) reacciones adversas en un bebé amamantado similares a las observadas en adultos.

8.4 Uso pediátrico Se ha establecido la seguridad y eficacia de dolutegravir y lamivudina para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adolescentes de 12 años de edad o más y que pesen al menos 25 kg. El uso de dolutegravir y lamivudina para esta indicación está respaldado por el ensayo DANCE en adolescentes sin tratamiento previo y la evidencia de ensayos adecuados y bien controlados en adultos, GEMINI-1, GEMINI-2 (adultos sin tratamiento previo y TANGO (adultos con supresión virológica) [consulte Reacciones Adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3), Estudios Clínicos (14)]. En general, los datos de seguridad y eficacia en sujetos adolescentes del ensayo DANCE fueron comparables a los observados en adultos, y no hubo diferencias clinicamente significativas en la exposición a los componentes de dolutegravir y lamivudina [consulte Reacciones Adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3), Estudios Clínicos (14.4)].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dolutegravir y lamivudina en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad o que pesen menos de 25 kg. 8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de dolutegravir y lamivudina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución en la administración de dolutegravir y lamivudina en pacientes de edad avanzada, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos [consulte Farmacología Clínica (12.3)].

No se recomienda el uso de dolutegravir y lamivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, ya que se trata de una combinación de dosis fija y no se puede ajustar la dosis de los componentes individuales. Si se requiere una reducción de la dosis de lamivudina, un componente de dolutegravir y lamivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, se deben utilizar los componentes individuales. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben dolutegravir y lamivudina pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1.6 a 3.3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. No existen datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen dolutegravir y lamivudina con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustadas. En los ensayos de registro

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Dolutegravir y Lamivudina (DOE loo TEG ra vir and la MIV ue deen) tabletas

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Dolutegravir y Lamivudina Tabletas?

Si tiene infección por el virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) y por el virus de la hepatitis B (VHB), Dolutegravir y Lamivudina Tabletas pueden provocar efectos secundarios araves, entre ellos: VHB resistente. Su proveedor de atención médica le realizará

una prueba para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Si tiene VIH-1 y hepatitis B, el VHB puede cambiar (mutar) durante el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas y volverse más difícil de tratar (resistente). Se desconoce si Dolutegravir y Lamivudina Tabletas son seguros y eficaces en personas que tienen infección por VIH-1 v VHB. Émpeoramiento de la infección por VHB. Si tiene una infección por VHB y toma Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, su infección por VHB puede empeorar (exacerbación) si deja del tomar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Una "exacerbación" es cuando su infección por VHB regresa repentinamente de una forma peor que antes.

o No se quede sin Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Renueve su receta o hable con su proveedor de atención médica antes de que se acaben todas sus Dolutegravir y Lamivudina

o No suspenda el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas sin hablar primero con su proveedor de atención

o Si deja de tomar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, su proveedor de atención médica deberá controlar su salud con frecuencia y realizarle análisis de sangre regularmente durante varios meses para controlar su función hepática y monitorear su infección por VHB. Puede ser necesario administrarle un medicamento para tratar la hepatitis B. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda tener después

de dejar de tomar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Para obtener más información sobre los efectos secundarios consulte "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas?"

¿Qué contiene Dolutegravir y Lamivudina Tabletas? Dolutegravir y Lamivudina Tabletas es un medicamento de venta con receta que se utiliza sin otros medicamentos contra el VIH-1 para tratar la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 55 libras (25 kg): que no hayan recibido medicamentos contra el VIH-1 en el

para reemplazar sus medicamentos actuales contra el VIHcuando su proveedor de atención médica determine que cumplen

ciertos requisitos. El VIH-1 es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). No se sabe si Dolutegravir y Lamivudina Tabletas son seguros y eficaces en niños menores de 12 años de edad o que pesan menos

de 55 libras (25 kg).

No tome Dolutegravir y Lamivudina Tabletas si usted: alguna vez ha tenido una reacción alérgica a un medicamento que contiene dolutegravir o lamivudina. Consulte el final de esta Información para el paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas.

toma dofetilida. Tomar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas y

dofetilida puede causar efectos secundarios que pueden ser graves o potencialmente mortales. Antes de tomar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones

médicas, incluvendo si: tiene o ha tenido problemas de hígado, incluyendo infección de henatitis B o C

tiene problemas renales. Está embarazada o planea quedar embarazada. Hable con su proveedor de atención médica sobre los beneficios y riesgos del tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas durante el embarazo.

Registro de embarazos. Existe un registro de embarazo para

aquellas mujeres que toman Dolutegravir y Lamivudina Tabletas durante el embarazo. El objetivo de este registro es recopilar información sobre la salud de usted y su bebé. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo puede participar en este registro. Está amamantando o planea amamantar. Dolutegravir lamivudina pasan a su bebé a través de la leche materna. Hable

con su proveedor de atención médica sobre los siguientes riesgos para su bebé por la lactancia materna durante el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas: o el virus VIH-1 puede transmitirse a su bebé si su bebé no tiene infección por VIH-1.

o el virus VIH-1 puede volverse más difícil de tratar si su bebé tiene infección por VIH-1. o Su bebé puede sufrir efectos secundarios de Dolutegravir y

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos recetados / de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales. Algunos medicamentos interactúan con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Mantenga una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo. Puede pedirle a su proveedor de atención médica o farmacéutico

Lamivudina Tabletas.

una lista de medicamentos que interactúan con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. No comience a tomar un medicamento nuevo sin consultar antes con su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar Dolutegravir y

Lamivudina Tabletas con otros medicamentos. Cómo debo tomar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas? Tome Dolutegravir y Lamivudina Tabletas 1 vez al día exactamente como se lo indique su proveedor de atención

médica Tome Dolutegravir y Lamivudina Tabletas con o sin alimentos. No cambie su dosis ni deje de tomar Dolutegravir y Lamiyudina Tabletas sin consultar antes con su proveedor de atención Si toma antiácidos, laxantes u otros medicamentos que contienen

aluminio, magnesio o medicamentos tamponados. Dolutegravir

y Lamivudina Tabletas deben tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos. Si necesita tomar suplementos de hierro o calcio, incluyendo multivitamínicos que contienen hierro o calcio, por vía oral durante el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas: o Puede tomar estos suplementos al mismo tiempo que toma

Dolutegravir y Lamivudina Tabletas con alimentos. o Si no toma estos suplementos con Dolutegravir y Lamiyudina Tabletas y alimentos, tome Dolutegravir y Lamivudina Tabletas al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar

estos suplementos. No olvide ninguna dosis de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas Si olvida una dosis de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, tómela tan pronto como se acuerde. No tome 2 dosis al mismo tiempo ni tome más de la dosis prescrita. Permanezca bajo el cuidado de un proveedor de atención médica

No se quede sin Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. El virus en su sangre puede aumentar y el virus puede volverse más difícil de tratar. Cuando su suministro comience a escasear, obtenga más de su proveedor de atención médica o farmacia. Si toma demasiado dolutegravir v lamivudina. Ilame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias

durante el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas.

Cuáles son los posibles efectos secundarios de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas? Dolutegravir y Lamivudina Tabletas puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

del hospital más cercano de inmediato.

Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Dolutegravir y Lamivudina Tabletas?" Reacciones alérgicas. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta una erupción cutánea con

Dimensions	400 x 600 mm (Book Fold: 40x60 mm)	
Customer/Country	Hetero Labs Limited / Access	
Spec	Printed on 40 gsm bible paper	
Pantone Colours	Black	
Pharmacodes	Front Side: XXXXX and Back Side: XXXXX	
Note: Pharma Code Position will be ch	ange based on Machine folding feasibility.	Version:00

Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Deje de tomar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas y busque atención médica de inmediato si presenta una erupción cutánea con cualquiera de los siguientes signos o síntomas:

o fiebre

o ampollas o descamación o sensación general de de la piel

malestar

o enrojecimiento o hinchazón o cansancio de los ojos o hinchazón de la boca, cara,

o dolores musculares o articulares

o ampollas o llagas en

labios o lengua o problemas para respirar

la boca Problemas hepáticos. Las personas con antecedentes de hepatitis B o C pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cambios nuevos o empeorar los cambios en ciertas pruebas hepáticas durante el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. También se han producido problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática, en personas sin antecedentes de enfermedad hepática u otros factores de riesgo. Su proveedor de atención médica puede realizarle análisis de sangre para controlar su hígado. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno

de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos: la piel o la parte blanca de o náuseas o vómitos los ojos se vuelven

amarillas (ictericia) o orina oscura o de color o dolor, molestias o

o heces de color claro

(evacuaciones intestinales) sensibilidad en el lado derecho del área del estómago

o pérdida de apetito

Demasiado ácido láctico en la sangre (acidosis láctica). El exceso de ácido láctico es una emergencia médica grave que puede provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas que podrían ser signos de acidosis láctica:

o sentirse muy débil o O cansado

o dolor muscular inusual o se siente mareado o

(anormal) o dificultad para respirar o tiene un ritmo cardíaco

dolor de estómago con náuseas y vómitos

rápido o irregular

problemas para dormir

aturdido

siente frío, especialmente

en los brazos y las piernas

Laacidosislácticatambiénpuedeprovocarproblemashepáticos graves, que pueden provocar la muerte. El hígado puede aumentar de tamaño (hepatomegalia) y se puede formar grasa en el hígado (esteatosis). Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los signos o síntomas de problemas hepáticos que se enumeran anteriormente en "Problemas hepáticos". Es más probable que tenga acidosis láctica o problemas hepáticos graves si es mujer o tiene mucho

sobrepeso (obesidad). Pueden producirse cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria) cuando comience a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmunitario puede fortalecerse y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si comienza a tener síntomas nuevos después de comenzar a tomar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas.

Los efectos secundarios más frecuentes de Dolutegravir v

Lamivudina Tabletas incluyen: dolor de cabeza

 náuseas cansancio ansiedad

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas? Almacene Dolutegravir y Lamivudina Tabletas a menos de 86°F

Dolutégravir y Lamivudina Tabletas vienen en un empaque prueba de niños.

Mantenga Dolutegravir y Lamivudina Tabletas y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de Dolutegravir v Lamivudina Tabletas.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los que se detallan en el prospecto. No use Dolutegravir y Lamiyudina Tabletas para una afección para la que no se haya recetado. No dé Dolutegravir y Lamivudina Tabletas a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede pedir a su médico o farmacéutico información sobre Dolutegravir ly Lamiyudina Tabletas escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de Dolutegravir y Lamivudina **Tabletas?**

Ingredientes activos: dolutegravir y lamivudina. Ingredientes inactivos: estearato de magnesio, manitol, celulosa

microcristalina, povidona, almidón glicolato de sodio, estearil lfumarato de sodio El recubrimiento de película de las tabletas contiene: hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio.

Fabricado por:

HETERO LABS LIMITED HETER Unit-III.22-110. I.D.A., Jeedimetla. Hyderabad – 500055, Telangana

Para obtener más información. Ilame a Hetero Labs Limited a 1-866-495-1995.

Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Revisado: 04/2024

originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas a lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidades hematológicas (neutropenia y anemia), aunque las interrupciones debido a neutropenia o anemia ocurrieron en < 1% de los sujetos. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 mL/min que reciben dolutegravir y lamivudina deben ser monitoreados para detectar toxicidades hematológicas. Si se desarrolla neutropenia o anemia nueva o empeora, se recomienda ajustar la toxicio des relatividades inflamoniques. Se desarrolla interrolpera o anelia de l'amivudina, se electrimento de la componente individuales para elaborar el régimen de tratamiento. 8.7 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de dolutegravir y lamivudina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación Child-Pugh A o B). No se ha estudiado dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh C); por lo tanto, no se recomienda el uso de dolutegravir y lamivudina en pacientes con insuficiencia hepática grave. 10 SOBREDOSIS

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir y lamivudina. Si se produce una sobredosis, se debe controlar al paciente y aplicar el tratamiento de apoyo estándar según sea necesario. Dolutegravir

Como el dolutegravir se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente mediante diálisis.

Lamivudina Debido a que se eliminó una cantidad insignificante de lamivudina mediante hemodiálisis (de 4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automatizada, se desconoce si la hemodiálisis continua proporcionaría un beneficio clínico en un evento de sobredosis de lamivudina. 11 DESCRIPCIÓN

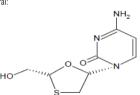
Dolutegravir y Lamivudina Tabletas es un comprimido combinado de dosis fija que contiene dolutegravir (como dolutegravir sódico), un inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI), y lamivudina (también conocida como 3TC), un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (INRTI).

Dolutegravir y Lamivudina Tabletas se administra por vía oral. Cada tableta recubierta con película contiene los principios activos 50 mg de dolutegravir (equivalente a 52.622 mg de dolutegravir sódico) y 300 mg de lamivudina USP y los ingredientes inactivos estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristálina, povidona, glicolato sódico de lamidón, estearil fumarato sódico. El recubrimiento de la tableta contiene los ingredientes inactivos hipromelosa, polietilenglicol y dióxido de titanio. <u>Dolutegravir</u>

El nombre químico de dolutegravir sódico es sodio (4R,12aS)-9-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olato. La fórmula empírica es $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ y el peso molecular es 441.37 g/mol. Tiene la siguiente fórmula estructural:

Dolutegravir sódico es un polvo de color blanquecino o blanco a amarillo claro Lamivudina

nico de lamivudina es (2R-cis)-4-amino-1-[2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il]-2(1H)-pirimidinona Lamivudina es el enantiómero (-) de un análogo didesoxí de la citidina. L'amivudina también se conoce como (-)2·3-didesoxí, 3-tiacitidina. Tiene una fórmula molecular de C_aH₁₁N₂O₃S y un peso molecular de 229.26 g/mol. Tiene la siguiente fórmula estructura!



Lamivudina USP es un sólido de color blanco a blanquecino y es soluble en agua. 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Ruta de eliminación principal

Orina (sin cambios)

Norelgestromina 0.25 mg

Sofosbuvir 400 mg una vez al día Metabolito (GS-331007)

50 mg dos veces al día

50 mg una vez al día

Dolutegravir y lamivudina es una combinación de dosis fija de los agentes antirretrovirales contra el VIH-1, dolutegravir y lamivudina [consulte Microbiología (12.4)]. 12.2 Farmacodinámica Electrofisiología cardíaca

No se ha estudiado el efecto de la terapia combinada de dolutegravir y lamivudina o de lamivudina administrada sola sobre el intervalo OT. Con una dosis de suspensióne de 250 mg (exposiciones aproximadamente tres veces superiores a la dosis de 50 mg una vez al día en estado estacionario), dolutegravir administrado solo no prolongó el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

Efectos de dolutegravir sobre la función renal No se observó una relación clínicamente significativa entre la exposición y la respuesta a dolutegravir en la tasa de filtración glomerular o el flujo plasmático renal efectivo. El efecto de dolutegravir en la función renal se evaluó en un ensayo abierto, aleatorizado, de 3 brazos, paralelo y controlado con placebo en sujetos sanos (n = 37) que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (n = 12), dolutegravir 50 mg dos veces al día (n = 13) o placebo una vez al día (n = 12) durante 14 días.

12.3 Farmacocinética Los parámetros \mathbf{C}_{\max} , $\mathbf{C}_{\text{trough}}$ y $\mathrm{AUC}_{\text{tsu}}$ de los componentes de dolutegravir y lamivudina se proporcionan en la Tabla 6.

Parámetro medio (%CV)	Dolutegravir ^a	Lamivudina ^b
C _{max} (mcg/mL)	3.67 (20%)	2.04 (26%)
C _{trough} (mcg/mL)	1.11 (46%)	0.042 (38%)
AUC _{tau} (mcg·h/mL)	53.6 (27%)	8.87 (21%)

AUC., = Area bajo la curva de concentración-tiempo integrada a lo largo del intervalo de dositicación. * Basado en una dosis diaria de 50 mg de dolutegravir administrada a adutos sin tratamiento antirretroviral previo. * Basado en una dosis de 300 mg de lamivudina una vez al día administrada a sujetos sanos.

Parámetro farmacocinético	Dolutegravir	Lamivudina
Absorción		
T _{max} (h), mediana ^a	2.5	1
Efecto de los alimentos		
Comida rica en grasas ^b (en relación con el ayuno) No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ninguno de los componentes (después de la administración de dolutegravir y lamivudina) ^c		
Distribución		
Unión a proteínas plasmáticas	Aproximadamente 99%	36%
Relación sangre-plasma	0.44 a 0.54	1.1 a 1.2
Eliminación		
t _{1/2} (h)	Aproximadamente 14	13 a 19
Metabolismo		
Vías metabólicas	UGT1A1 (primaria) CYP3A (menor)	No se metaboliza significativamente

Heces (sin cambios) 64% (53%) = Tiempo hasta la concentración máxima (C__); t_{./2} = Vida media de eliminación; UGT = Uridina difosfato curonosil transferasa; CYP = Citocromo P450; UCT = Transportador de cationes orgánicos. Después de la administración de dolutegravir y lamivudina (en ayunas). Una comida rica en grasas tiene aproximadamente 900 kcal, 56% de grasa.

Metabolismo

31% (< 1%)

La media geométrică (intervalo de confianza del 90%) del ÁUC (con alimentación/en ayunas) de dolutegravir y amivudina es 1.33 (1.18, 1.48) y 0.91 (0.87, 0.96), respectivamente. Basado en datos in vitro. Basado en un estudio de balance de masa de dosis única de dolutegravir radiomarcado. Basado en la recolección de orina de 24 horas obtenida después de la administración oral o intravenosa.

Renal, por sistema OCT

Aproximadamente 70%

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal: Se ha evaluado la farmacocinética de los componentes individuales de dolutegravir y lamivudina en pacientes con insuficiencia renal. Consulte la información de prescripción de EE. UU. para los componentes individuales, TIVICAY (dolutegravir) y EPIVIR ((amivudina). Pacientes con insuficiencia hepática: Se ha evaluado la farmacocinética de los componentes individuales de dolutegravir y lamivudina en pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. Consulte la información de prescripción en EE. UU. para los componentes individuales, TIVICAY (dolutegravir) y EPIVIR (lamivudina). Sujetos pediátricos: En los adolescentes que recibieron dolutegravir y lamivudina, Expusos pediátricos: En los adolescentes que recibieron dolutegravir y lamivudina, las exposiciones a dolutegravir y lamivudina fueron mayores en comparación con los adultos; sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas. Las exposiciones a lamivudina y dolutegravir estuvieron dentro de los rangos observados en las dosis recomendadas en adultos y niños que recibieron los componentes individuales de dolutegravir y lamivudina (Tabla 8).

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos tras la administración de dolutegravir y lamivudina en sujetos adolescentes de 12 a menos de 18 años con un peso de al menos 25 kg (n = 32)

	Estimaciones de parámetros farm Media geométrica (CVº			acocinéticos 6)
Edad/peso	Dosis	AUC, mcg·h/mL	C mcg/mL	C ₂₄ mcg/mL
12 a < 18 años and ≥ 25 kg	Dolutegravir 50 mg una vez al día	78.2 (91.6)	6.71 (69.5)	1.46 (154)
12 a < 18 años and ≥ 25 kg	Lamivudina 300 mg una vez al día	14.7 (112)	2.95 (82.8)	0.106 (312)

Mujeres embarazadas: Lamivudina: Se estudió la farmacocinética de lamivudina en 36 mujeres embarazadas durante dos ensayos clínicos realizados en Sudáfrica. La farmacocinética de lamivudina en mujeres embarazadas tue similar a la observada en mujeres adultas no embarazadas y en mujeres en posparto. Las concentraciones de lamivudina fueron generalmente similares en muestras de suero materno, neonatal y del cordón umbilical. Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos: No se han realizado estudios de interacción farmacológica con dolutegravir y lamivudina. Los estudios de interacción farmacológica descritos a continuación se realizaron con dolutegravir o lamivudina cuando se utilizaron solos. La Tabla 9 resume los efectos de dolutegravir sobre la farmacocinética de los fármacocoadministrados. La Tabla 10 resume el efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de dolutegravir cuando se utiliza solo y la Tabla 11 resume el efecto de sorbitol sobre la farmacocinética de lamiyudina cuando se utiliz Tabla 9. Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados

Relación de medias geométricas (IC del Q0%) de los parámetros

0.95 (0.79 a 1.15)

0.98 (0.91 a 1.04)

0.92 (0.85, 0.99) 0.99

(0.97, 1.01)

0.91 (0.84, 0.98)

0.93 (0.85 a 1.03)

NA

0.99 (0.97, 1.01)

0.88 (0.82, 0.94)

Fármaco(s) coadministrado(s) Dosis de				
y dosis	Dolutegravir	C _{max}	AUC	C _{tau} o C ₂₄
Etinilestradiol 0.035 mg	50 mg dos veces al día	0.99 (0.91 a 1.08)	1.03 (0.96 a 1.11)	1.02 (0.93 a 1.11)
Grazoprevir 200 mg una vez al día	50 mg dosis única	0.64 (0.44, 0.93)	0.81 (0.67, 0.97)	0.86 (0.79, 0.93)
Metformina ^a 500 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	1.66 (1.53 a 1.81)	1.79 (1.65 a 1.93)	_
Metformina ^a 500 mg dos veces al día	50 mg dos veces al día	2.11 (1.91 a 2.33)	2.45 (2.25 a 2.66)	_
Metadona 16 a 150 mg	50 mg dos veces al día	1.00 (0. 94 a 1.06)	0.98 (0.91 a 1.06)	0.99 (0.91 a 1.07)

0.89 (0.82 a 0.97)

0.88 (0.80, 0.98)

1.01 (0.93, 1.10)

0.94 (0.86, 1.02)

Velpatasvir 100 mg una vez al día ^a Transportador de cationes orgánicos (OCT)2 o sustrato de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1.
 ^b Norelgestromina es el metabolito activo del norgestimato. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tenofovir (sustratos del transportador de aniones orgánicos [OAT]1 y OAT3) o para-amino hipurato (sustratos de OAT1 y OAT3) cuando se coadministró con dolutegravir. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de trimetoprima/sulfametoxazol cuando se coadministró con lamivudina. Tabla 10. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de dolutegravio

Férmanda)		90%) de los p dolutegravir con		acocinèticos de s coadministrados
Fármaco(s) coadministrado(s) y dosis	Dosis de Dolutegravir	C _{max}	AUC	C _{rau} o C ₂₄
Antiácido (MAALOX)	50 mg dosis única	0.28	0.26	0.26
Administración simultánea		(0.23 a 0.33)	(0.22 a 0.32)	(0.21 a 0.31)
Antiácido (MAALOX)	50 mg dosis única	0.82	0.74	0.70
2 h después de dolutegravir		(0.69 a 0.98)	(0.62 a 0.90)	(0.58 a 0.85)
Carbonato de calcio 1,200 mg administración simultánea (en ayunas)	50 mg dosis única	0.63 (0.50 a 0.81)	0.61 (0.47 a 0.80)	0.61 (0.47 a 0.80)
Carbonato de calcio 1,200 mg administración simultánea (alimentado)	50 mg dosis única	1.07 (0.83 a 1.38)	1.09 (0.84 a 1.43)	1.08 (0.81 a 1.42)
Carbonato de calcio 1,200 mg	50 mg dosis única	1.00	0.94	0.90
2 h después de dolutegravir		(0.78 a 1.29)	(0.72 a 1.23)	(0.68 a 1.19)
Carbamazepina	50 mg una vez al día	0.67	0.51	0.27
300 mg dos veces al día		(0.61 a 0.73)	(0.48 a 0.55)	(0.24 a 0.31)
Fumarato ferroso 324 mg administración simultánea (en ayunas)	50 mg dosis única	0.43 (0.35 a 0.52)	0.46 (0.38 a 0.56)	0.44 (0.36 a 0.54)
Fumarato ferroso 324 mg administración simultánea (alimentado)	50 mg dosis única	1.03 (0.84 a 1.26)	0.98 (0.81 a 1.20)	1.00 (0.81 a 1.23)
Fumarato ferroso 324 mg	50 mg dosis única	0.99	0.95	0.92
2 h después de dolutegravir		(0.81 a 1.21)	(0.77 a 1.15)	(0.74 a 1.13)
Multivitamínico (One-A-Day)	50 mg dosis única	0.65	0.67	0.68
administración simultánea		(0.54 a 0.77)	(0.55 a 0.81)	(0.56 a 0.82)
Omeprazol	50 mg dosis única	0.92	0.97	0.95
40 mg una vez al día		(0.75 a 1.11)	(0.78 a 1.20)	(0.75 a 1.21)
Prednisona 60 mg una vez al día con disminución gradual	50 mg una vez al día	1.06 (0.99 a 1.14)	1.11 (1.03 a 1.20)	1.17 (1.06 a 1.28)
Rifampina ^a	50 mg dos veces al día	0.57	0.46	0.28
600 mg una vez al día		(0.49 a 0.65)	(0.38 a 0.55)	(0.23 a 0.34)
Rifampina ^b	50 mg dos veces al día	1.18	1.33	1.22
600 mg una vez al día		(1.03 a 1.37)	(1.15 a 1.53)	(1.01 a 1.48)
Rifabutina	50 mg una vez al día	1.16	0.95	0.70
300 mg una vez al día		(0.98 a 1.37)	(0.82 a 1.10)	(0.57 a 0.87)

^a Se compara la rifampina tomada con dolutegravir 50 mg dos veces al día con dolutegravir 50 mg dos veces a tota. ⁶ La comparación se realiza tomando rifampina con dolutegravir 50 mg dos veces al día en comparación con dolutegravir 50 mg una vez al día. Tabla 11. Efecto de sorbitol sobre la farmacocinética de lamiyudir

		Parámetros farmacocinéticos de lamivudina (% Disminuido)		
Fármaco coadministrado y dosisª		C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _{inf}
Sorbitol	3.2 gramos	28%	20%	14%
(Excipiente)	10.2 gramos	52%	39%	32%
	13.4 gramos	55%	44%	36%

C_m = Concentración máxima; AUC_m = Área bajo la curva de concentración-tiempo integrada desde el momento de la administración hasta 24 horas; AUC_{mn} = Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito. ª Se coadministra con una dosis única de lamivudina 300 mg.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lamivudina cuando se coadministró con trimetoprima (inhibidor de MATE1, MATE2-K y OCT2)/sulfametoxazol, interferón alfa o Estudios in vitro en los que no se evaluó clínicamente el potencial de interacción farmacológica:

Dolutegravir: Dolutegravir no inhibe CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A. Dolutegravir no induce CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4. Dolutegravir es un substrato de UGT1A3 y UGT1A9. Dolutegravir no inhibe UGT1A1 o UGT2B7.

Dolutegravir es un sustrato de BCRP y P-gp. Dolutegravir no inhibe P-gp. BCRP, bomba de exportación de sales biliares (BSEP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteina de resistencia a múltiples fármacos (MRP)2 o MRP4. Dolutegravir no es un sustrato de OATP1B1 o OATP1B3. Lamivudina: Lamivudina es un substrato de P-gp y BCRP. Lamivudina no inhibe OATP1B1/3, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, o OCT3. 12.4 Microbiología

Mecanismo de acción Dolutegravir: Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso Dollagravii. Dollagravii ilinegrasci per a litegrasción del ADN retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Los ensayos bioquímicos de transferencia de cadena utilizando integrasa del VIH-1 recombinante purificada y ADN sustrato preprocesado dieron como resultado valores de IC_{so} de 2.7 nM y 12.6 nM. Lamivudina: Lamivudina es un análogo sintético de nucleósido. Lamivudina se fosforila intracelularmente a su metabolito activo 5'-trifosfato, el trifosfato de lamivudina (3TC-TP). El principal modo de acción del 3TC-TP es la inhibición de la transcriptasa inversa (RT) a través de la terminación de la cadena de ADN después de la incorporación del análogo de nucleótido.

Actividad antiviral en cultivos celulares Dolutegravir: Dolutegravir mostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje con concentraciones medias del fármaco necesarias para afectar la replicación viral en un 50 por ciento (EC, c) con valores de 0.5 nM (0.21 ng/mL) a 2.1 nM (0.85 ng/mL) en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) EC. de 0.52 nM en un ensayo de susceptibilidad a la integrasa viral utilizando la región codificante de la integrasa de los sislados clínicos. Dolutegravir demostró actividad antiviral en cultivo celular contra un panel de aislados clínicos del VIH-1 (3 en cada grupo de M [clados A-6] y 3 en el grupo 0) con valores de EC₅₀ que oscilaron entre 0.02 nM y 2.14 nM para el VIH-1. Los valores de EC50 de dolutegravir contra tres aislados clínicos del VIH-2 en ensayos de PBMC oscilaron entre 0.09 nM y 0.61 nM. Dolutegravir mostró actividad antiviral contra 13 aislados clínicamente diversos del clado B con un valor medio de

Lamivudina: La actividad antiviral de lamivudina contra el VIH-1 se evaluó en varias líneas celulares, incluyendo monocitos y PBMC, utilizando ensayos de susceptibilidad estándar. Los valores de EC₀₀ oscilaron entre 3 y 15 000 mM (1 nM = 0,23 ng/ml). Los valores de EC₀₀ de lamivudina contra diferentes clados del VIH-1 (A-G) y virus del grupo O oscilaron entre 1 y 120 nM, y contra aislados del VIH-2 entre 3 y 120 nM en PBMC.

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales Ni dolutegravir ni lamiyudina fueron antagonistas de todos los agentes anti-VIH evaluados

Resistencia Cultivo celular: Dolutegravir: Se seleccionaron virus resistentes a dolutegravir en cultivos celulares a partir de diferentes cepas y clados de VIH-1 de tipo salvaje. Las sustituciones de aminoácidos surgieron en diferentes pases; la aparición de la sustitución G118R confirió una susceptibilidad reducida a dolutegravir de 10 veces, mientras que las sustituciones E920, S153F o V, G193E o R263K confirieron una susceptibilidad reducida a

Lamivudina: La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido M184V o M184I cerca del sitio activo de la RT viral. Esta variante surge tanto en cultivos celulares como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contiene lamivudina. Las sustituciones M184V o I confieren resistencia de alto nivel a lamivudina.

Sujetos clinicos: En la semana 144, ninguno de los 12 sujetos del grupo de dolutegravir más lamivudina ni de los 9 sujetos del grupo de dolutegravir más TDF/FTC que cumplieron con los criterios de retiro virológico confirmado definidos por el protocolo en los ensayos agrupados GEMINI-1 y GEMINI-2 tuvieron sustituciones de resistencia emergentes a INSTI o NRTI. Mingún sujeto que recibió dolutegravir y lamivudina en el ensayo TANGO cumplió con los criterios de retirada virológica confirmados definidos por el protocolo hasta la semana 144. No se detectó ninguna resistencia emergente a INSTI o NRTI mediante análisis genotípicos o fenotípicos del último aislado en tratamiento de un sujeto que recibió dolutegravir y lamivudina con ARN del VIH-1 ≥400 copias/mi en la retirada. No se detectó ninguna resistencia emergente mediante análisis genotípicos o fenotípicos de la integrasa, proteasa o transcriptasa inversa del VIH-1 en el momento del fracaso virológico en 3 sujetos del grupo TBR que cumplieron con los criterios de retirada virológica confirmados.

Resistencia cruzada Dolutegravir: La susceptibilidad de dolutegravir se probó frente a 60 virus VIH-1 mutantes dirigidos al sitio resistentes a INSTI (28 con sustituciones simples y 32 con 2 o más sustituciones). Las sustituciones simples resistentes a INSTI T66K, I151L y S153Y confirieron una disminución >2 veces en la susceptibilidad a dolutegravir (rango: 2.3 veces a 3.6 veces a partir de la referencia). Combinaciones de sustituciones múltiples T66K/L74M E920/N155H; G140C/Q148R; G140S/Q148H, R o K; Q148R/N155H; T97A/G140S/Q148 y las sustituciones er E138/G140/Q148 mostraron una disminución de 2 veces en la susceptibilidad y las sustituciones er E138/G140/Q148 mostraron una disminución de > 2 veces en la susceptibilidad a dolutegravir (rango: 2.5 veces a 21 veces desde la referencia).

AZIVECCO desta la Teriorita. La cruzada conferida por la RT M184V o I dentro de la clase de agentes antirretrovirales NRTI. La sustitución M184V o I confiere resistencia a emtricitabina y abacavir, que selecciona M184V o I más las sustituciones RT adicionales K65R, L74V e Y115F. Zidovudina mantiene sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a lamivudina. Abacavir, tenofovir mantienen la actividad antirretroviral contra el VIH-1 resistente a lamivudina que alberga solo la sustitución M184V o I.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad Carcinogenicidad

Dolutegravir: Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas con dolutegravir. A los ratones se les administraron dosis de hasta 500 mg/kg y a las ratas dosis de hasta 50 mg/kg. En los ratones, no se observaron aumentos significativos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el fármaco con las dosis más altas analizadas, lo que dio como resultado exposiciones al AUC de dolutegravir aproximadamente 26 veces superiores a las observadas en humanos con la dosis recomendada. En ratas, no se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el fármaco con la dosis más alta analizada, lo que dio como resultado exposiciones al AUC de dolutegravir 71 veces superiores a las observadas en humanos con la dosis recomendada. Lamivudina: Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con lamivudina en ratones y ratas no mostraron evidencia de potencial carcinogénico en exposiciones de hasta 12 veces (ratones) y 57 veces (ratas) las exposiciones humanas a la dosis recomendada.

Mutagenicidad Dolutegravir: Dolutegravir no fue genotóxico en el ensayo de mutación inversa bacteriana, en un ensayo de linfoma de ratón o en el ensayo de micronúcleos de roedores in vivo. Lamivudina: Lamivudina fue mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón L5178Y y clastogénica en un ensayo citogenético con linfocitos humanos cultivados. Lamivudina no fue mutagénica en un ensayo de mutagenicidad microbiana, en un ensayo de transformación celular in vitro, en una prueba de micronúcleos en ratas, en un ensayo citogenético de médula ósea de ratas y en un ensayo de síntesis de ADN no programada en hígado de

Dolutegravir o lamivudina no afectaron la fertilidad masculina o femenina en ratas en dosis asociadas con exposiciones aproximadamente 44 o 112 veces, respectivamente, más altas que las exposiciones en humanos a la dosis recomendada.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS 14.1 Descripción de los ensavos clínicos

La eficacia y seguridad de dolutegravir y lamivudina se evaluaron en los estudios resumidos en la Tabla 12. Tabla 12. Ensavos realizados con dolutegravir y lamivudina en sujetos infectados por el VIH-1

Población	Ensayo	Brazos de prueba	Punto de tiempo (semana)
Adultos: Sin tratamiento previo	GEMINI-1 [NCT02831673] GEMINI-2 [NCT02831764]	Presentación agrupada TIVICAY más EPIVIR (n = 716) TIVICAY más TRUVADA (n = 717)	144
Suprimido Virológicamente	TANGO [NCT03446573]	Dolutegravir y lamivudina (n = 369) TBR (n = 372)	144
Adolescentes: Sin tratamiento previo (12 a menos de 18 años y que pesan al menos 25 kg)	DANCE [NCT03682848]	Dolutegravir y lamivudina (n = 32)	48

14.2 Resultados de ensayos clínicos en sujetos adultos infectados por VIH-1 sin antecedentes de tratamiento

antirretroviral

GEMINI-1 y GEMINI-2 son ensayos de no inferioridad, de grupos paralelos, multicéntricos, aleatorizados, de fase 3 y de 148 semanas de duración idénticos. En los ensayos, un total de 1,433 adultos infectados por VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral recibieron tratamiento. Los sujetos se inscribieron con un ARN plasmático del VIH-1 de 1,000 a ≤ 500,000 copias/mL en la selección y sin evidencia de mutaciones importantes asociadas a resistencia o evidencia de infección por VHB. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir un régimen de 2 fármacos de TIVICAY 50 mg más EPIVIR 300 mg administrados una vez al día o TIVICAY 50 mg más ERUVADA en dosis fija administrado una vez al día. El criterio de valoración principal de eficacia para cada ensayo GEMINI fue la proporción de sujetos con ARN plasmático del VIH-1 < 50 copias/mL en la semana 48 (algoritmo Snapshot) que fueron aleatorizados y tratados.

Al inicio del estudio, en el análisis agrupado, la edad media de los sujetos era de 33 años, el 15% eran mujeres, el 69% eran blancos, el 9% estaba en estadio 3 del CDC (SIDA), la mediana del ARN del VIH-1 plasmático era de 4.4 log10 copias/mL, el 20% tenía un ARN del VIH-1 >100,000 copias/mL, el recuento medio de células CD4+ era de 432 células/mm³; estas características eran similares entre los ensayos y los brazos de tratamiento dentro de cada ensayo. Los resultados de la semana 144 (incluyendo los resultados por covariables basales clave) para los ensayos agrupados GEMINI-1 y GEMINI-2 se muestran en la Tabla 13. Los resultados del análisis agrupado son

agrupados GEMINI-1 y GEMINI-2 se muestran en la Tabla 13. Los resultados del análisis agrupado son consistentes con los resultados de los ensayos individuales, para los cuales el criterio de valoración secundario es la diferencia en la proporción de sujetos cón ARN del VIH-1 plasmático < 50 copias/mL en la semana 144 según el algoritmo Snapshot para TIVICAY más EPIVIR frente a TIVICAY más TRUVADA. Las proporciones de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático < 50 copias/mL en el grupo que recibió TIVICAY más EPIVIR frente a TIVICAY más TRUVADA fueron del 79% y el 83%, respectivamente, en GEMINI-1 y del 84% en ambos brazos de tratamiento de GEMINI-2. La diferencia ajustada fue de -3.6% (IC del 95%: -9.4%, 2.1) para GEMINI-1 y de 0.0% (IC del 95%: -5.3%, 5.3%) para GEMINI-2. En la semana 144, ningún sujeto que cumplió con los criterios de retirada virológica confirmados definidos por el protocolo tuvo sustituciones emergentes del tratamiento asociadas con resistencia a dolutegravir o a los NRTI.

Tabla 13. Resultados virológicos agrupados del tratamiento aleatorizado de adultos infectados por VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral en los ensayos GEMINI-1 y GEMINI-2 en las semanas 48 y 144 (algoritmo Snapshot)

Resultados virológicos	GEMINI-1 y GEMINI-2 Datos agrupadosª			
	Semana 48		Semana 144	
	TIVICAY más EPIVIR (n = 716)	TIVICAY más TRUVADA (n = 717)	TIVICAY más EPIVIR (n = 716)	TIVICAY más TRUVADA (n = 717)

ARN del VIH-1 < 50 copias/mL	91%	93%	82%	84%
Diferencia de tratamiento (IC del 95%) ^b	-1.7% (-4.4%, 1.1%)		-1.8% (-5.8%, 2.1%)	
Respuesta no virológica	3%	2%	3%	3%
Motivos Datos en ventana ≥ 50 copias/mL Suspendido por falta de eficacia Suspendido por otros motivos y ≥ 50 copias/mL Cambio en ART	1% <1% <1%	<1% <1% <1%	<1% 1% <1%	<1% <1% 2%
Cambio en Arti	<1%	<1%	<1%	<1%
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48 o la semana 144 Motivos	6%	5%	15%	14%
Ensayo interrumpido debido a un evento adverso o muerte	1%	2%	4%	4%
o muerte Ensayo interrumpido por otros motivos Datos faltantes durante la ventana pero en el ensayo	4% <1%	3% 0	11% <1%	9% <1%
Proporción (%) de sujetos con ARN de	I VIH-1 < 50 c	opias/mL por c	ategoría basal	
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
Carga viral plasmática (copias/mL) ≤100,000 >100,000	91% (526/576) 92% (129/140)	94% (531/564) 90% (138/153)	81% (469/576) 82% (115/140)	84% (471/564 84% (128/153
CD4· (células/mm³) ≤200 >200	79% (50/63) 93% (605/653)	93% (51/55) 93% (618/662)	67% (42/63) 83% (542/653)	76% (42/55) 84% (557/662
Género Masculino Femenino	92% (555/603) 88% (100/113)	94% (580/619) 91% (89/98)	83% (500/603) 74% (84/113)	84% (517/619 84% (82/98)
Raza Blancos Afroamericano/ Herencia africana Asiáticos Otros	93% (447/480) 84% (83/99) 94% (67/71) 88% (58/66)	95% (471/497) 84% (64/76) 94% (68/72) 92% (66/72)	85% (409/484) 67% (60/90) 79% (56/71) 83% (59/71)	86% (429/499 73% (52/71) 82% (59/72) 79% (59/75)
Etnicidad Hispano o Latino No Hispano o Latino	90% (193/215) 92% (462/501)	93% (216/232) 93% (453/485)	83% (178/215) 81% (406/501)	85% (197/232 83% (402/485
Edad (años) <50 ≥50	92% (597/651) 89% (58/65)	94% (597/637) 90% (72/80)	81% (530/651) 83% (54/65)	84% (533/637 83% (66/80)

ART = tratamiento antirretroviral.

**Los resultados del análisis agrupado son similares a los de los ensayos individuales, en los que se cumplió el criterio de valoración principal (proporción de sujetos con un nivel plasmático de ARN del VIH-1 <50 copias/mL en la semana 48 según el algoritmo Snapshot para TIVICAY más ERIVIR frente a TIVADADA. La diferencia ajustada fue del -2.6% (IC del 95%: -6.7%, 1.5%) para GEMINI-1 y del -0.7% (IC del 95%: -4.3%, 2.9%) para GEMINI-2.

**Basado en un análisis estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por los siguientes factores de estratificación basal: ARN del VIH-1 plasmático (<100,000 copias/mL frente a > 100,000 copias/mL) y recuento de células CD4+ (<200 células/mm² frente a > 200 células/mm²). El análisis agrupado también se estratifico por ensayo. Los otros resultados de Snapshot (ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mL y ningún dato virológico en la ventana de visita) se combinaron en una única categoría para el análisis.

**El criterio de valoración principal se evaluó en la semana 48 y la tasa de éxito virológico fue del 91% en el grupo.

El criterio de valoración principal se valuló en la semana 48 y la tasa de éxito virológico fue del 91% en el grupo que recibió TIVICAY más EPIVIR y del 93% en el grupo que recibió TIVICAY más EPIVIR y del 93% en el grupo que recibió TIVICAY más EPIVIADA, con una diferencia de tratamiento del -1.7% (IC del 95%: -4.4%, 1.1%) en los datos agrupados. Los resultados del análisis agrupado son similares a los de los ensayos individuales, para los que se cumplió el criterio de valoración principal (proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático < 50 copias/ml. en la semana 48 según el algoritmo Snapshot para TIVICAY más EPIVIR fernte a TIVIC

El cambio medio ajustado desde el inicio en el recuento de células CD4* según el análisis agrupado en la semana 144 fue de 302 células/mm³ para el grupo que recibió TIVICAY más EPIVIR y de 300 células/mm³ para el grupo que recibió TIVICAY más TRUVADA.

14.3 Resultados de ensayos clínicos en sujetos adultos con supresión virológica e infección por VIH-1 que cambiaron a tratamiento con dolutegravir y lamivudina
La eficacia de dolutegravir y lamivudina en sujetos infectados por VIH-1, con tratamiento antirretroviral previo y La eficacia de dolutegravir y lamivudina en sujetos infectados por VIH-1, con tratamiento antirretroviral previo y virológicamente suprimidos está respaldada por datos de un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos y controlado de no inferioridad (TANGO) de 200 semanas de duración. Un total de 741 sujetos adultos infectados por VIH-1 que estaban en una TBR supresora estable recibieron tratamiento en el ensayo. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir dolutegravir y lamivudina una vez al día o continuar con su TBR hasta 148 semanas; en la semana 148, los sujetos son seguidos hasta la semana 200. La aleatorización se estratifico por clase de tercer agente basal (inhibidor de la proteasa [PI], INSTI o inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido [NNRTI]). El criterio principal de valoración de eficacia fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/ml. (falta de respuesta virológica) en la semana 48 (algoritmo Snapshot ajustado por factor de estratificación de aleatorización).

Al inicio del estudio, la mediana de edad de los sujetos era de 39 años, el 8% eran mujeres, el 21% no eran blancos, el 5% eran de clase C de los CDC (SIDA) y el 98% de los sujetos tenían un recuento basal de células CD4* ≥ 200 células/mm³, estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los sujetos que recibieron dolutegravir y lamivudina y una TBR habían estado en un régimen antirretroviral durante una mediana de 2.8 y 2.9 años, respectivamente, antes del día 1. La mayoría de los sujetos estaban en un TBR basado en un inhibidor de la integrasa (78% y 80% de los sujetos que recibieron dolutegravir y lamivudina y una TBR, respectivamente). respectivamente).

En el análisis primario de 48 semanas, < 1% de los sujetos en ambos grupos experimentaron fracaso virológico (ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mL) en la semana 48 según el algoritmo Snapshot. Según un margen de no inferioridad del 4%, dolutegravir y lamivudina no fueron inferiores a TBR en el análisis primario (proporción de sujetos con ARN del VIH-1 plasmático ≥ 50 copias/mL), ya que el limite superior del IC del 95% para la diferencia de tratamiento ajustada (-1.2%, 0.7%) fue inferior al 4%.

En la semana 144, la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mL (instantánea) fue del 0.3% y del 1.3% en los brazos de tratamiento con dolutegravir, lamivudina y TBR, respectivamente (Tabla 14). Tabla 14. Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en el ensayo TANGO en las semanas 48 y 144 en sujetos con supresión virológica que cambiaron a dolutegravir y lamivudina

	Semana 48ª		Semana 144	
Resultados virológicos	Dolutegravir y lamivudina (n = 369)	TBR (n = 372)	Dolutegravir y lamivudina (n = 369)	TBR (n = 372)
Falta de respuesta virológica (≥50 copias/mL)	<1%	1%	<1%	1%
Diferencia de tratamiento (IC del 95%) ^b	-0.3% (-1.2%, 0.7%)		-1.1% (-2.4%, 0.2%)	
ARN del VIH-1 < 50 copias/mL°	93%	93%	86%	82%
Motivos para la falta de respuesta virológica Datos en ventana ≥ 50 copias/mL Suspendido por falta de eficacia Suspendido por otras razones y ≥ 50 copias/mL Cambio en el ART	0 0 <1% 0	0 1% 0 0	0 0 <1% 0	0 1% 0 <1%
Razones por las que no hay datos virológicos en la ventana de la semana 48 o la semana 144 Ensayo interrumpido debido a un evento adverso o muerte Ensayo interrumpido por otros motivos Datos faltantes durante la ventana pero en el ensayo ^a	7% 3% 3% 0	6% <1% 6% <1%	14% 6% 7% 1%	17% 2% 15% 0

ART = tratamiento antirretroviral; TBR = Régimen basado en tenofovir alafenamida.

3 Con base en un margen de no inferioridad del 4%, dolutegravir y lamivudina no son inferiores a TBR en la semana 48 en el análisis primario (proporción de sujetos con ARN del VIII-1 plasmático ≥ 50 copias/mL) porque el límite superior del IC del 95% para la diferencia de tratamiento ajustada es inferior al 4%.

5 Basado en un análisis estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por la clase inicial de tercer agente (IP, INSTI o NNRTI). Los otros resultados de Snapshot (ARN del VIII-1 - 250 copias/mL) y sin datos virológicos en la ventana de visita) se combinaron en una sola categoria para el análesis, y se asumió que los sujetos que no tenían datos virológicos en la semana 144 tenían respuesta virológica (< 50 copias/mL).

5 La la semana 144 del análisis secundario (proporción de sujetos que alcanzaron un ARN del VIII-1 plasmático < 50 copias/mL). la diferencia de tratamiento ajustada fue del 4.2% (IC del 95%: -1.1%, 9.5%). Cinco (5) y 2 sujetos en los grupos de dolutegravir, lamivudina y TBR, respectivame Snapshot de la semana 144 debido a la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). En el estudio TANGO, los resultados del tratamiento entre los grupos de tratamiento fueron similares en cuanto al factor de estratificación, la clase inicial de tercer agente (IP, INSTI o NNRTI) y entre los subgrupos por edad, sexo, raza, recuento inicial de células CD4+, estadio de la enfermedad por VIH según los CDC y países. La mediana del cambio con respecto al valor inicial en el recuento de células T CD4+ en la semana 144 fue de 36.0 células/mm³ en el grupo de dolutegravir y lamivudina y de 35.0 células/mm³ en el grupo de TBR. 14.4 Resultados de ensayos clínicos en sujetos adolescentes

La eficacia de dolutegravir y lamivudina durante 48 semanas se evaluó en un ensayo multicéntrico abierto (DANCE) en 30 adolescentes evaluables, infectados por el VIH-1, de 12 a menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 25 kg, que no habían recibido tratamiento. El ochenta y siete por ciento (26/30) de los sujetos alcanzó un nivel de ARN del VIH-1 < 50 copias/mL en la semana 48, y el aumento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ fue de 234 células/mm³ en la semana 48 [consulte Reacciones Adversas (6.1), Uso en Poblaciones Específicas (8.4) y Farmacología Clínica (12.3)]. 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada tableta de dolutegravir y lamivudina contiene 50 mg de dolutegravir como dolutegravir sódico y 300 mg de lamivudina USP y es una tableta recubierta con película, de color bianco a blanquecino, de forma ovalada, con bordes biselados y grabada con 'D54' en un lado y 'H' en el otro lado. Frasco de 30 tabletas con cierre a prueba de niños Frasco de 90 tabletas con cierre a prueba de niños NDC 68554-3185-0 NDC 68554-3185-1 Almacenar por debajo de 30°C (86°F).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES Recomiende al paciente que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Información para el paciente). Aparición de VHB resistente a lamivudina en coinfección con hepatitis B

Recomiende a todos los pacientes con VIH-1 que se realicen pruebas para detectar la presencia de VHB antes o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Se recomienda a los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que se ha reportado la aparición de variantes del VHB asociadas con la resistencia a lamivudina en sujetos infectados con VIH-1 que han recibido regimenes antirretrovirales que contienen lamivudina. Se recomienda a los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que estén recibiendo tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas que consulten a su médico si se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la infección crónica por VHB (consulte Advertencias y Precauciones (5.1)). Exacerbaciones agudas graves de hepatitis en pacientes coinfectados con VHB

Recomiende a todos los pacientes con VIH-1 que se realicen pruebas para detectar la presencia de VHB antes o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Se recomienda a los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que en algunos casos se ha producido un empeoramiento de la enfermedad hepática cuando se interrumpió el tratamiento con lamivudina. Se recomienda a los pacientes que consulten con su médico sobre cualquier cambio en el régimen [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)] Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su proveedor de atención médica si desarrollan una erupción cutánea. Se debe indicar a los pacientes que dejen de tomar inmediatamente Dolutegravir y Lamivudina Tabletas y que busquen atención médica si desarrollan una erupción cutánea asociada con cualquiera de los siguientes sintomas, ya que puede ser un signo de una reacción más grave, como hipersensibilidad grave: fiebre; sensación de malestar general; cansancio extremo; dolores musculares o articulares; ampollas o descamación de la piel; ampollas o lesiones en la boca; inflamación ocular; hinchazón facial; hinchazón de los ojos, los labios, la lengua o la boca; dificultad para respirar; y/o signos y sintomas de problemas hepáticos (p. ej., coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos; orina oscura o de color té; heces o deposiciones de color pálido; náuseas; vómitos; pérdida del apetito; o dolor, molestias o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas). Se debe informar a los pacientes que, si se produce hipersensibilidad, se les controlará de cerca, se les solicitarán pruebas de laboratorio y se iniciará la terapia adecuada. [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].

Informe a los pacientes que se ha reportado hepatotoxicidad con dolutegravir, un componente de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas [consulte Advertencias y Precauciones (5.3), Reacciones Adversas (6.1)]. Informe a los pacientes que se recomienda monitorear la hepatotoxicidad durante el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas Informar a los pacientes que algunos medicamentos contra el VIH, incluyendo Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, pueden causar una afección poco frecuente, pero grave, llamada acidosis láctica con agrandamiento del hígado (hepatomegalia) [consulte Advertencias y Precauciones (5.4)].

Interacciones farmacológicas Dolutegravir y Lamiyudina Tabletas pueden interactuar con muchos medicamentos; por lo tanto, se recomienda a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento recadado o de venta libre o productos a base de hierbas, incluida la hierba de St. John [consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.5), Interacciones Farmacológicas (7)].

Síndrome de reconstitución inmunitaria Se recomienda a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato sobre cualquier signo o síntoma de infección, ya que puede aparecer inflamación por una infección previa poco después de iniciar la terapia antirretroviral combinada, que incluye Dolutegravir y Lamivudina Tabletas [consulte Advertencias y Procesurianes (5.71)].

Informe a los pacientes que existe un registro de embarazo con antirretrovirales para monitorear los resultados fetales en aquellas expuestas a Dolutegravir y Lamivudina Tabletas durante el embarazo [consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.11). Informe a las personas infectadas por el VIH-1 que los posibles riesgos de la lactancia materna incluyen: (1) Informe la so social a medical a los entre de la companio de la calcina indicata ind

Indique a los pacientes que, si olvidan tomar una dosis de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, la tomen tan pronto como se acuerden. Indique a los pacientes que no dupliquen la dosis siguiente ni tomen más de la dosis prescrita [consulte Dosis y Administración (2)]. Todas las marcas mencionadas son marcas registradas de sus respectivos propietarios y no son marcas comerciales de Hetero Labs Limited. Los fabricantes de estas marcas no están afiliados a Hetero Labs Limited ni a sus productos ni los respaldan.



Este produto foi produzido sob licenca de Medicines Patent Pool Qualquer outra utilização não é autorizada