

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

DOLUTEGRAVIR y LAMIVUDINA TABLETS, para uso oral

Actualización inicial en EE. UU., 2019

ADVERTENCIA: PACIENTES CONFECTADOS 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 la advertencia en un recuadro completo.
• Todos los pacientes con VIH-1 deben someterse a pruebas para detectar la presencia de VHB antes o al iniciar el tratamiento con dolutegravir y lamivudina. Se ha reportado la aparición de variantes del VHB resistentes a lamivudina asociadas a regímenes antirretrovirales que contienen lamivudina. Si se utiliza Dolutegravir y Lamivudina Tabletas en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB, se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la infección crónica por VHB; de lo contrario, se debe considerar un régimen alternativo.
• Se han reportado casos de exacerbaciones 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)

CAMBIO IMPORTANTE RECIENTES	
Indicaciones y uso (1)	4/2024
Dosis y Administración (2.1, 2.2)	4/2024
Advertencias y precauciones, toxicidad embriofetal (5.4) Eliminado	4/2024

INDICACIONES Y USO	
Dolutegravir y Lamivudina Tabletas, una combinación de dos fármacos de dolutegravir (inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa [INSTI]) y lamivudina (inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido [NRTI]), está indicado como un 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 la resistencia a los componentes individuales de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. (1)	
DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	
• 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 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)	

FORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*	
ADVERTENCIA: PACIENTES CONFECTADOS 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	
1 INDICACIONES Y USO	
2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	
2.1 Pruebas previas o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas	
2.2 Dosis recomendada	
2.3 Dosis recomendada con determinados fármacos coadministrados	
2.4 No recomendado en pacientes con insuficiencia renal	
2.5 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave	
3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES	
4 CONTRAINDICACIONES	
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	
5.2 Reacciones de hipersensibilidad	
5.3 Hepatotoxicidad	
5.4 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con estatois	
5.5 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas	
5.6 Síndrome de reconstitución inmunitaria	
6 REACCIONES ADVERSAS	
6.1 Experiencia en ensayos clínicos	
6.2 Experiencia postcomercialización	
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	
7.1 Coadministración con otros fármacos antirretrovirales	
7.2 Potencial de dolutegravir y lamivudina afectar a otros medicamentos	
7.3 Potencial de dolutegravir y lamivudina afectar a los componentes de dolutegravir y lamivudina	

ADVERTENCIA: PACIENTES CONFECTADOS 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 o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Se ha reportado la aparición de variantes del VHB resistentes a lamivudina asociadas a regímenes antirretrovirales que contienen lamivudina. Si se utiliza Dolutegravir y Lamivudina Tabletas en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB, se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la infección crónica por VHB; de lo contrario, se debe considerar un régimen alternativo.
• Se han reportado casos de exacerbaciones 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 estrechamente la función hepática en estos pacientes y, si corresponde, iniciar un tratamiento contra el VHB. (consulte Advertencias y Precauciones (5.1))

1 INDICACIONES Y USO	
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 la resistencia a los componentes individuales de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas.	
2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	
2.1 Pruebas previas o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir y Lamivudina Tabletas	
2.2 Dosis recomendada	
Dolutegravir y Lamivudina Tabletas es un producto de combinación de dosis fija que contiene 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina. La pauta posológica 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 Farmacología Clínica (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 carbamazepina o rifampicina. Si se administra 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. (consulte Advertencias y Precauciones (5.1))	
Table 1. Recomendaciones de dosificación para Dolutegravir y Lamivudina Tabletas con fármacos coadministrados	
Fármaco coadministrado	Recomendación de dosificación
Carbamazepina, rifampina	Se debe tomar una tableta adicional de dolutegravir 50 mg, separado por 12 horas de Dolutegravir y Lamivudina Tabletas.

2.4 No recomendado en pacientes con insuficiencia renal	
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 Los ensayos clínicos (14.1))	
2.5 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave	
No se recomienda Dolutegravir y Lamivudina Tabletas en pacientes con insuficiencia hepática grave (calificación Child-Pugh C). (consulte Los ensayos clínicos (14.1))	
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, biservidos y grabados con la palabra «DOL» en una cara y la palabra «+» 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 riesgo de eventos graves de hipersensibilidad; (consulte Interacciones Farmacológicas (7.3))	
• que reciben dofetilida debido al potencial aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida y al aumento de eventos graves de hipersensibilidad; (consulte Interacciones Farmacológicas (7.3))	
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 regímenes antirretrovirales que contienen lamivudina en presencia de infección concurrente por el VHB. Si se toma la decisión 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 han interrumpido el 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 ser necesario iniciar 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 deterioro de la función hepática. (consulte Advertencias y Precauciones (5.1))	

5.2 Reacciones de hipersensibilidad	
Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con el uso de dolutegravir, un componente de dolutegravir y lamivudina, que se caracterizaron por exantema, alteraciones constitucionales y, en ocasiones, distonías orgánicas, incluyendo lesión hepática. Estos eventos se reportaron en < 1% de los sujetos que recibieron dolutegravir en ensayos clínicos de fase 3.	
Descontinúe inmediatamente el tratamiento con dolutegravir y lamivudina si aparecen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad moderadas o graves, entre otros: exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas o descamación de la piel, ampollas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, esofagitis, 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 puede aumentar el riesgo de complicaciones graves de hipersensibilidad debido al potencial aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida y al aumento de eventos graves de hipersensibilidad. (consulte Interacciones Farmacológicas (7.3))	
5.3 Hepatotoxicidad	
No 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 no deben recibir Dolutegravir y Lamivudina Tabletas. Se ha reportado la aparición de variantes del VHB resistentes a lamivudina asociadas con resistencia a lamivudina en sujetos con infección por el VIH-1 que han recibido regímenes antirretrovirales que contienen lamivudina en presencia de infección concurrente por el VHB. Si se toma la decisión 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.	
5.4 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con estatois	
Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con estatois, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo lamivudina (un componente de dolutegravir y lamivudina). La mayoría de estos casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con estatois 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 acidosis láctica y hepatomegalia grave con estatois. El tratamiento con dolutegravir y lamivudina debe suspenderse en cualquier paciente que presente hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica y hepatomegalia pronunciada, que puede incluir hepatomegalia y estatois incluso en ausencia 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 (7.1-7.3), efectos adversos (6.1), pérdida de respuesta virológica (5.5) o pérdida de la efectividad terapéutica de dolutegravir y lamivudina y pueden provocar de resistencia.	
• Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones a fármacos coadministrados.	
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 (7.1-7.3). Algunos casos de pérdida de respuesta virológica se han observado en 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 lamivudina en adultos infectados por VIH-1 sin antecedentes de	

6 REACCIONES ADVERSAS	
Las siguientes reacciones adversas se analizaron en ensayos clínicos 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 estatois (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 lamivudina 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)	
CONTRAINDICACIONES	
• Reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir y lamivudina. (4)	
• Coadministración con dofetilida. (4)	
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	
• Se han reportado reacciones de hipersensibilidad características por exantema, trastornos constitucionales y, en ocasiones, distonías orgánicas, 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 han 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)	
• Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con estatois, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos. (5.4)	
• Se ha reportado síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. (5.6)	
REACCIONES 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 SUSPECTAS, comuníquese con Hetero Labs Limited al 1-866-495-1999 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o vía fax, 800-555-0161.	
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	
• Dolutegravir y lamivudina constituyen un régimen completo 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, 5.5, 7)	
USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	
• Insuficiencia renal: No se recomienda el uso de dolutegravir y lamivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min. (6.1)	
• Insuficiencia hepática: No se recomienda el uso de dolutegravir y lamivudina en pacientes con insuficiencia hepática grave (calificación Child-Pugh C). (8.1)	

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASSESORAMIENTO PARA PACIENTES y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	
8.1 Embarazo	
8.2 Embarazo	
8.3 Embarazo	
8.4 Embarazo	
8.5 Embarazo	
8.6 Embarazo	
8.7 Embarazo	
8.8 Embarazo	
8.9 Embarazo	
9 SOBREVIVENCIA	
10 DESCRIPCIÓN	
11 FARMACOLÓGICA CLÍNICA	
12.1 Mecanismo de acción	
12.2 Farmacodinamia	
12.3 Farmacocinética	
12.4 Farmacología	
13 TOXICOLÓGICA 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 tratamiento antirretroviral	
14.3 Resultados de ensayos clínicos en sujetos adultos con supresión virológica a infección por VIH-1	
14.4 Resultados de ensayos clínicos en sujetos adultos	
15 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN	
17 INFORMACIÓN DE ASSESORAMIENTO PARA PACIENTES	
Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.	

Table 2. Reacciones adversas (todos los grados) reportadas en ≥ 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en los ensayos GEMINI-1 y GEMINI-2		
Reacción adversa	TIVICAY más EPVIR (n = 716)	TIVICAY más TRUVADA (n = 717)
Dolor de cabeza	2%	4%
Náuseas	2%	4%
Diarrea	2%	3%
Insomnio	2%	3%
Fatiga	2%	1%
Ansiedad	2%	1%
Mareos	1%	2%
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 EPVIR fueron dolor de cabeza, ansiedad, ideación suicida e insomnio (todos en un 1%).		
Las reacciones adversas menos frecuentes: Las siguientes reacciones adversas (de todos los grados) se produjeron en < 2% de los sujetos que recibieron TIVICAY más lamivudina o produjeron de estudios descritos en la información de prescripción de los componentes individuales, TIVICAY (dolutegravir) y EPVIR (lamivudina). Se han incluido algunos eventos debido a su gravedad y a la evaluación de la relación causal.		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, neutropenia, trombocitopenia.		
Trastornos gastrointestinales: Malestar abdominal, dolor abdominal, flatulencia, dolor abdominal superior, gastroenteritis.		
Trastornos febriles.		
Trastornos hematológicos: Hematíes.		
Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmunitaria.		
Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia.		
Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales, depresión, ideación, intento, conducta o consumo de suicidio; estos eventos se observaron principalmente en sujetos con antecedentes previos de depresión u otros trastornos psiquiátricos.		
Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, erupción cutánea.		
Ensayos 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 el régimen superior establecieron la dosis de tratamiento (TBR) fueron aleatorizados para recibir dolutegravir y lamivudina una vez al día o continuar con su TBR hasta +48 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, el perfil de seguridad de dolutegravir y lamivudina en sujetos adultos con supresión virológica en el ensayo TANGO fue similar al de TIVICAY más EPVIR en sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral en los ensayos GEMINI-1 (consulte Estudios Clínicos (14.3)). Las reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los sujetos que recibieron TIVICAY más TRUVADA fueron dolor de cabeza y lamivudina fueron aumento de peso (3.5%) e insomnio (2%).		

Reacción adversa	TIVICAY más EPVIR (n = 716)	TIVICAY más TRUVADA (n = 717)
dolor de cabeza	3%	4%
Náuseas	3%	6%
Diarrea	2%	3%
Insomnio	2%	2%
Fatiga	2%	2%
Ansiedad	2%	2%
Mareos	1%	1%

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 EPVIR fueron dolor de cabeza, ansiedad, infección sinusitis 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 TIVICAY más lamivudina o proceden de estudios descriptivos en la ausencia de prescripción de los componentes individuales. TIVICAY (dolutegravir) y EPVIR (lamivudina). Se han incluido algunos eventos debido a su gravedad y a la evaluación de la posible relación causal.

Trastornos del sistema inmunitario: Infección sinérgica, neutropenia, trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales: Malestar abdominal, dolor abdominal, flatulencia, dolor abdominal superior, gastroenteritis.

Generales: Fiebre.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis.

Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmunitaria.

Trastornos musculoesqueléticos: Mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia.

Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales, depresión, ideación, intento, conducta o consumo de sustancias de riesgo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Piel seca, erupción cutánea, erupción de tipo urticaria, erupción en forma de ampollas.

Trastornos de la sangre y vasos: Insuficiencia renal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, erupción cutánea.

Ensayos clínicos en adultos no superinfectados: Erupción cutánea.

La seguridad de dolutegravir y lamivudina en adultos con supresión viral lograda 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 en el que los sujetos que estaban en un régimen de terapia estable basado en tenofovir alafenamida (TAF) fueron aleatorizados para recibir dolutegravir y lamivudina una vez al día o continuar con su TAF hasta la semana 144. Los sujetos aleatorizados para recibir dolutegravir y lamivudina una vez al día. Se realizó un seguimiento de todos los sujetos hasta la semana 200. En general, el perfil de seguridad observado con dolutegravir y lamivudina en sujetos adultos con supresión viral lograda en ensayo TANGO fue similar al observado con dolutegravir y lamivudina en sujetos adultos con supresión viral lograda en ensayo TANGO. Los sujetos aleatorizados para recibir dolutegravir y lamivudina fueron sometidos de peso (3% anormalidad (2%).			
Anormalidades de laboratorio			
Se evaluó la tolerancia de laboratorio 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 lipidos seleccionados se presentan 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 EPVIR (n = 716)	TIVICAY más TRUVADA (n = 717)	
Albúmina (autohematífera) (ALT)	4%	4%	
Grado 2 (2.5 a < 5.0 x U/L)	1%	3%	
Grado 3 a 4 (> 5.0 x U/L)	0%	0%	
Aspartato aminotransferasa (AST)	5%	5%	
Grado 2 (2.5 a < 5.0 x U/L)	3%	4%	
Grado 3 a 4 (> 5.0 x U/L)	0%	1%	
Bilirrubina total	3%	4%	
Grado 2 (1.5 a < 2.6 x U/L)	1%	1%	
Grado 3 a 4 (> 2.6 x U/L)	0%	0%	
Creatinina	5%	5%	
Grado 2 (0.6 a < 1.0 x U/L)	0%	0%	
Grado 3 a 4 (> 1.0 x U/L)	0%	0%	
Hiperlipemia (cualquiera)	1%	8%	
Grado 2 (195 a < 250 mg/dL)	1%	1%	
Grado 3 a 4 (> 250 mg/dL)	0%	0%	
Hipofosfatemia (fosfato)	1%	12%	
Grado 2 (1.4 a < 2 mg/dL)	1%	2%	
Grado 3 a 4 (< 1 mg/dL)	0%	0%	
Lipasa	3%	3%	
Grado 2 (1.5 a < 3.0 x U/L)	0%	0%	
Grado 3 a 4 (> 3.0 x U/L)	0%	0%	
U/L = Límite superior de normal.			

Investigaciones	
Aumento de peso.	
Hipertensión arterial.	
Artralgia, elevación de la creatinina fosfoquinasa (CPK), debilidad muscular, mialgia, rabdomiólisis.	
Sistema nervioso	
Neuropatía periférica.	
Piel	
Alopecia.	
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	
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 propone 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 (OCT1) y el transportador de extrusión de múltiples fármacos (MATE1); por lo tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos eliminados a través de OCT1 o MATE1, como dofetilida, daltapiridina y metformina (consulte Contraindicaciones (4)), interacciones farmacológicas (7.4), Farmacología Clínica (12.3)).	
7.3 Potencial de que otros fármacos afecten a los componentes de dolutegravir y lamivudina	
Dolutegravir es metabolizado por la uridina difosfato (UDP)-glucuronil transferasa (UGT1A1) con cierta contribución del citocromo P450 (CYP3A4). Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A8, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y glucoproteína P (P-gp) en vivo. Los fármacos que inducen esas enzimas y transportadores pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir y lamivudina (consulte Interacciones Farmacológicas (7.4), Farmacología 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 (12.3)).	
7.4 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas	
No se han realizado estudios de interacción farmacológica con dolutegravir y lamivudina. Las interacciones farmacológicas descritas en los estudios realizados con dolutegravir o lamivudina cuando se administran solos (consulte Farmacología Clínica (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 previas 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 previas		
Clase del fármaco coadministrado: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario clínico
Antárrico: Dofetilida	↓Dofetilida	La coadministración está contraindicada con dolutegravir y lamivudina (consulte Contraindicaciones (4)).
Anticonvulsivos: Carbamazepina	↓Dolutegravir	Se debe tomar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg, separada por 12 horas de dolutegravir y lamivudina (consulte Dosis y Administración (2.3)).
Anticonvulsivos: Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	↓Dolutegravir	Evite la coadministración con dolutegravir y lamivudina porque no hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación.
Antifúngico: Metformina	↑Metformina	Consulte la información de prescripción de metformina para evaluar el beneficio y el riesgo del uso concomitante de dolutegravir, lamivudina y metformina.
Antimelicéptico: Rilpivirina	↓Dolutegravir	Se debe tomar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir, administrada por 12 horas de dolutegravir y lamivudina. (consulte Dosis y Administración (2.3)).
Productos herales: Hierba de St. John (Hypericum perforatum)	↓Dolutegravir	Evite la coadministración con dolutegravir y lamivudina porque no hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación.
Medicamentos que contienen calcio polivalentes (por ejemplo Mg, Al): Antácidos o laxantes que contienen calcio Sulfato Medicamentos tamponados		Administrar dolutegravir y lamivudina 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contengan calcio polivalentes.
Suplementos que contienen calcio y hierro, incluyendo suplementos multivitamínicos que contienen calcio o hierro	↓Dolutegravir	Cuando se toman con alimentos, dolutegravir y lamivudina y suplementos o multivitamínicos que contienen calcio o hierro deben tomarse al mismo tiempo. En ayunas, dolutegravir y lamivudina deben tomarse 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contienen calcio o hierro.
Coadministrador de los canales de potasio: Dalfampridina	↑Dalfampridina	Los niveles elevados de dalfampridina aumentan el riesgo de convulsiones. Deben considerarse los posibles beneficios de tomar dalfampridina simultáneamente con dolutegravir y lamivudina frente al riesgo de convulsiones en estos pacientes.
Sorbitol*	↓Lamivudina	Cuando sea posible, evite el uso de medicamentos que contengan sorbitol junto con dolutegravir y lamivudina.

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:

- fiebre
- ampollas o descamación de la piel
- sensación general de malestar
- enrojecimiento o hinchazón de los ojos
- dolores musculares
- hinchazón de la boca, cara, o articulares
- ampollas o llagas en la boca
- problemas para respirar

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 los ojos se vuelven amarillos (ictericia)
- náuseas o vómitos
- pérdida de apetito (evacuaciones intestinales)
- dolor, molestias o sensibilidad en el lado derecho del área del estómago
- heces de color claro

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:

- sentirse muy débil o cansado
- dolor muscular inusual (anormal)
- dificultad para respirar
- dolor de estómago con náuseas y vómitos
- siente frío, especialmente en los brazos y las piernas
- se siente mareado o aturrido
- tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular

Lacidosis láctica también puede provocar problemas hepáticos 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 siguientes 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 y Lamivudina Tabletas incluyen:

- dolor de cabeza
- náuseas
- diarrea
- problemas para dormir
- cansancio
- ansiedad

Estos en 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 debe almacenar Dolutegravir y Lamivudina Tabletas?

- Almacene Dolutegravir y Lamivudina Tabletas a menos de 86°F (30°C).
- Dolutegravir y Lamivudina Tabletas vienen en un empaque a 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 y Lamivudina Tabletas.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los que se detallan en el prospecto. No use Dolutegravir y Lamivudina 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 y Lamivudina 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 fumarato de sodio.

El recubrimiento de película de las tabletas contiene: hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio.

Fabricado por: **HETERO LABS LIMITED**
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad – 500055, Telangana INDIA

Para obtener más información, llame a Hetero Labs Limited al 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 dosis de lamivudina, según la información de prescripción de lamivudina. Si está indicado ajustar la dosis de lamivudina, se debe suspender el tratamiento con dolutegravir y lamivudina y se deben utilizar los componentes 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 (puntación Child-Pugh A o B). No se ha estudiado dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntación 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 el paciente y aplicar el tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.

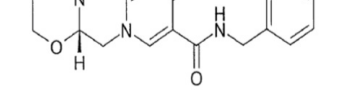
Dolutegravir, como el dolutegravir se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente mediante diálisis.

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 (NRTI)).

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 microcristalina, povidona, glicolato sódico de almidón, estearil fumarato sódico. El recubrimiento de la tableta contiene los ingredientes inactivos: hipromelosa, polietilenglicol y dióxido de titanio.

Dolutegravir. El nombre químico de dolutegravir sódico es sodio (4R,12aS)-9-(2,4-difluorobencilcarbamato)-4-metil-6,8-dioxo-4,8,12-triazoleno[2,1-b]-1,2,4-triazol-11(1H)-3-oxolano-5(1H)-imidaz-7(1H)-idato. La fórmula empírica es C₂₄H₂₄F₂N₆NaO₇ y el peso molecular es 641.37 g/mol. Tiene la siguiente fórmula estructural:



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

Lamivudina El nombre químico de lamivudina es (2R)-ciclo-4-amino-1-[2-hidroximetil-1,3-oxadiazol-5(1H)-il]-2(1H)-pirimidina. Lamivudina es el análogo de nucleósido (-) de un análogo dideoxide de la citidina. Lamivudina también se conoce como 2'-deoxi-3'-desoxi-2,3-dihidro-2,6-dihidro-4-amino-5-metil-4H-pirimidin-4-one. Tiene una fórmula molecular de C₈H₉N₃O₃ y un peso molecular de 229.26 g/mol. Tiene la siguiente fórmula estructural:



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

12 FARMACOLÓGICA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Dolutegravir y lamivudina es una combinación de dosis fija de los agentes antirretrovirales contra el VIH-1, dolutegravir y lamivudina. *[consulte Farmacología (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 QT. Con una dosis de suspensión de 250 mg (exposiciones aproximadamente tres veces superiores a la dosis de 50 mg una vez al día en estado estacionario) de dolutegravir administrado solo no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

Efectos de dolutegravir sobre la función renal No se observó una relación clínica 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 una dosis diaria de 50 mg una vez al día en estado estacionario en pacientes con función renal normal. Los sujetos 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.

Los parámetros C_{max}, C_{min} y AUC₀₋₂₄ de los componentes de dolutegravir y lamivudina se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de los componentes de dolutegravir y lamivudina

Parámetro medio (%CV)	Dolutegravir ^a	Lamivudina ^a
C _{max} (mg/mL)	3.67 (20%)	2.04 (28%)
C _{min} (mg/mL)	1.11 (46%)	0.042 (38%)
AUC ₀₋₂₄ (mg·h/mL)	53.6 (27%)	8.87 (21%)

C_{max} = Concentración máxima; C_{min} = Concentración más baja antes de la administración de la siguiente dosis; AUC₀₋₂₄ = Área bajo la curva de concentración-tiempo integrada a lo largo del intervalo de dosificación.

^a Basado en una dosis diaria de 50 mg de dolutegravir administrada a adultos sin tratamiento antirretroviral previo. ^b Basado en una dosis de 300 mg de lamivudina una vez al día administrada a sujetos sanos.

Los parámetros farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación de los componentes de dolutegravir y lamivudina se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Propiedades farmacocinéticas de los componentes de dolutegravir y lamivudina

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 ^a	Aproximadamente 99%	36%
Eliminación por sangre-plasma	0.44 ± 0.54	1.1 ± 1.2
Relación		
t _{1/2} (h)	Aproximadamente 14	13 ± 19

Metabolismo

Metabolismo UGT1A1 (primaria) CYP3A (menor) No se metabolizó significativamente

Excreción

Ruta de eliminación principal Metabolismo Renal, por sistema OCT

Orina (sin cambios) 31% (< 1%) Aproximadamente 70%^a

Heces (sin cambios) 64% (53%)^a –

T_{1/2} = Tiempo hasta la concentración mínima; C_{max} = Máxima concentración; C_{min} = Mínima concentración; UGT = Uridina difosfato glucuronil transferasa; CYP = Citocromo P450; OCT = Transportador de cationes orgánicos.

^a Después de la administración de dolutegravir y lamivudina (en ayunas).

Una comida rica en grasas tiene aproximadamente 500 kcal, 50% de grasa.

La media geométrica (intervalo de confianza del 95%) del AUC (con alimentaciones en ayunas) de dolutegravir y lamivudina fue de 1.35 (1.18, 1.48) y 0.91 (0.87, 0.96), respectivamente.

^b Basado en datos in vitro.

^c Basado en el balance de masa de dosis única de dolutegravir radiomarcado.

^d Basado en la recolección de orina de 24 horas obtenida después de la administración oral o intravenosa.

Populaciones específicas. Los estudios de diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los componentes de dolutegravir y lamivudina en función de la edad, el sexo y la raza. Los datos farmacocinéticos de dolutegravir y lamivudina en sujetos de 65 años o más son limitados.

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 EPVIR (lamivudina).

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 EPVIR (lamivudina).

Sujetos 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 6).

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)

Edad/peso	Dosis	Estimaciones de parámetros farmacocinéticos		
		AUC ₀₋₂₄ (mg·h/mL)	C _{min} (mg/mL)	C _{max} (mg/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 el tercer trimestre de la gestación. Las exposiciones a lamivudina fueron similares 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 10 resume los efectos de dolutegravir sobre la farmacocinética de los fármacos coadministrados. La Tabla 10 resume el efecto de los fármacos sobre la farmacocinética de dolutegravir cuando se utilizó solo y la Tabla 11 resume el efecto de sorbitol sobre la farmacocinética de lamivudina cuando se utilizó solo.

Tabla 9. Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados

Fármaco(s) coadministrado(s) y dosis	Dosis de Dolutegravir	Relación de medias geométricas (IC del 90%) de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado conjuntamente con/dsin dolutegravir Sin efectos = 1.00		
		C _{max}	AUC	C _{min} o C _{tr}
Ethinilestradiol 0.055 mg	50 mg dos veces al día	0.99 (0.91 a 1.08)	0.03 (0.96 ± 1.1)	0.02 (0.93 ± 1.1)
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)
Mefenámico 500 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	1.56 (1.53 a 1.61)	1.79 (1.65 a 1.93)	–
Metformina 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)	–
Metoprolol 15 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)
Midazolam 3 mg	25 mg una vez al día	0.99 (0.92 a 1.07)	0.95 (0.79 a 1.15)	–
Norgestrel/mina 50 mg dos veces al día	50 mg dos veces al día	0.89 (0.82 a 0.97)	0.98 (0.91 a 1.04)	0.93 (0.85 a 1.03)
Sorbitol 400 mg una vez al día	50 mg una vez al día	0.88 (0.80, 0.98)	0.92 (0.85, 0.99)	0.99 (0.97, 1.01)
Metabitol (GS-130707)	50 mg una vez al día	0.94 (0.86, 1.02)	0.91 (0.84, 0.98)	0.87 (0.80, 0.94)

^a Transportador de cationes orgánicos (OCT) o sustrato de extrusión de muchos fármacos y toxinas (MATE1).

^b Norgestrel/mina es el metabolito activo del norgestrel.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tenofovir (sustratos del transportador de aniones orgánicos [OAT1] 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 trimetoprim/sulfametoxazol cuando se coadministró con lamivudina.

Tabla 10. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de dolutegravir

Fármaco(s) coadministrado(s) y dosis	Dosis de Dolutegravir	Relación de medias geométricas (IC del 90%) de los parámetros farmacocinéticos de dolutegravir con o sin fármacos coadministrados Sin efectos = 1.00		
		C _{max}	AUC	C _{tr} o C _{tr}
Anticida (MALOX)	50 mg dosis única	0.98 (0.23 a 0.33)	0.25 (0.22 a 0.32)	0.25 (0.21 a 0.31)
Anticida (MALOX)	50 mg dosis única	0.82 (0.69 a 0.96)	0.74 (0.62 a 0.90)	0.70 (0.58 a 0.85)
Carbonato de calcio 1,200 mg administración simultánea (en ayunas)	50 mg dosis única	0.83 (0.50 a 0.81)	0.8 (0.47 a 0.80)	0.8 (0.47 a 0.80)
Carbonato de calcio 1,200 mg administración simultánea (alimentado)	50 mg dosis única	1.07 (0.78 a 1.38)	1.05 (0.84 a 1.43)	1.05 (0.81 a 1.42)
Carbonato de calcio 1,200 mg 2 h después de dolutegravir	50 mg dosis única	1.00 (0.78 a 1.29)	0.94 (0.72 a 1.23)	0.90 (0.68 a 1.19)
Carbamazepina 300 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	0.67 (0.61 a 0.73)	0.51 (0.48 a 0.55)	0.27 (0.24 a 0.31)
Fumato de calcio 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)
Fumato de calcio 324 mg 2 h después de dolutegravir	50 mg dosis única	0.93 (0.84 a 1.26)	0.98 (0.81 a 1.20)	1.00 (0.81 a 1.23)
Fumato de calcio 324 mg 2 h después de dolutegravir	50 mg dosis única	0.99 (0.81 a 1.21)	0.95 (0.78 a 1.15)	0.92 (0.74 a 1.13)
Multivitáminico (One-A-Day) administración simultánea	50 mg dosis única	0.65 (0.54 a 0.77)	0.67 (0.55 a 0.81)	0.68 (0.58 a 0.82)
Omeprazol 40 mg una vez al día	50 mg dosis única	0.92 (0.75 a 1.11)	0.97 (0.78 a 1.20)	0.95 (0.75 a 1.21)
Prednisona 10 mg una vez al día con disminución gradual	50 mg una vez al día	1.05 (0.99 a 1.14)	1.11 (1.02 a 1.20)	1.17 (1.06 a 1.28)
Ritaparina 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	0.57 (0.49 a 0.65)	0.46 (0.38 a 0.55)	0.28 (0.23 a 0.34)
Ritaparina 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	1.18 (1.03 a 1.37)	1.15 (1.03 a 1.33)	1.12 (1.01 a 1.48)
Ritaparina 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	1.16 (0.98 a 1.37)	0.95 (0.82 a 1.10)	0.70 (0.57 a 0.87)

^a Se compara la ritaparina tomada con dolutegravir 50 mg dos veces al día con dolutegravir 50 mg dos veces al día.

^b La comparación se realiza tomando ritaparina con dolutegravir 50 mg dos veces al día en comparación con dolutegravir.

Tabla 11. Efecto de sorbitol sobre la farmacocinética de lamivudina

Fármaco coadministrado y dosis ^a	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC ₀₋₆
Sorbitol (Expiante)	3.2 gramos	28%	20%
	10.2 gramos	52%	39%
	13.4 gramos	55%	44%

C_{max} = Concentración máxima; AUC₀₋₂₄ = Área bajo la curva de concentración-tiempo integrada desde el momento de la administración hasta 24 horas; AUC₀₋₆ = Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento de la administración hasta el inicio.

^a Se coadministró con una dosis única de lamivudina 300 mg.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lamivudina cuando se coadministró con trimetoprim (inhibidor de MATE1), MATE2-K y OCT2/sulfametoxazol, interferón alfa o ribavirina.

Los datos in vitro no se evaluó clínicamente el potencial de interacción farmacológica.

Dolutegravir no inhibe CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4. Dolutegravir no induce CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4.

Dolutegravir es un sustrato de UGT1A3 y UGT1A8. Dolutegravir no inhibe UGT1A1 o UGT2B7.

Dolutegravir es un sustrato de BCRP y P-gp. Dolutegravir no inhibe BCRP, P-gp, o la exportación de sales biliares (MDR1), dolutegravir transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3, OATP1B8) de resistencia a múltiples fármacos (MRP2 o MRP4). Dolutegravir no es un sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

Dolutegravir es un sustrato de P-gp y BCRP. Lamivudina no inhibe OATP1B1/3, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, o OCT3.

12.2.1 Microbiología

Mecanismo de acción Dolutegravir inhibe la integración del VIH retrovirus al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de transferencia de cadena de la integración 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 prepaesado dieron como resultado valores de IC₅₀ de 2.7 nM y 1.2 nM, respectivamente.

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 un inhibidor de la transferencia inversa (RT) a través de la formación de la cadena de ADN después de la incorporación del análogo de nucleósido.

Actividad antiviral en cultivos celulares. Dolutegravir: Dolutegravir mostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje con concentraciones medias de lamivudina necesarias para afectar la replicación viral en un 50 por ciento (EC₅₀) de 0.001 nM (0.21 ng/mL) y 2.1 nM (0.85 ng/mL) en células monolíticas de sangre periférica (PBMC) y células MT-4.

Dolutegravir mostró actividad antiviral contra 13 aislados clínicamente diversos del clado B con un valor medio de EC₅₀ de 0.001 nM (0.21 ng/mL) y 2.1 nM (0.85 ng/mL) en células monolíticas de sangre perif