

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

	<b>[POM]</b>	<b>[Schedule: S2]</b>	<b>[NS2]</b>	<b>[PP]</b>
	Solo medicamentos registrados –Lista I			

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar **DOLTEGRAVIR** COMPRIMIDOS de forma segura y eficaz. Ver información completa de prescripción para **DOLTEGRAVIR** COMPRIMIDOS.

**DOLTEGRAVIR** comprimidos, para uso oral

**Aprobación inicial de EE. UU.: 2013**

### INDICACIONES Y USO

Los comprimidos de dolutegravir son un inhibidor de la transferencia de la cadena integrada del VIH-1 (INSTI) indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos (sin tratamiento previo o con experiencia) y en pacientes pediátricos (sin tratamiento previo o sin experiencia) pero sin tratamiento previo INSTI-naïv) y con un peso de al menos 14 kg (1).

Los comprimidos de dolutegravir están indicados en combinación con rilpivirina como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos que están vírologicamente suprimidos (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml) en un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso del tratamiento o sustituciones conocidas asociadas con resistencia a cualquiera de los agentes antirretrovirales. (1)

### DOSSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

- Pruebas de embarazo: Se recomienda realizar pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir en adolescentes y adultos en edad fértil. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3).
- Puede tomarse sin tener en cuenta los alimentos. (2.2, 2.6)

Población adulta	Dosis recomendada
Adultos sin tratamiento previo o sin tratamiento previo con INSTI o con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias por ml) que cambian a dolutegravir más rilpivirina (2,2)	50 mg una vez al día
INSTI-tratamiento previo o sin tratamiento previo cuando se coadministra con ciertos inductores de UGT1A o CYP3A (2.2, 7.2, 7.3)	50 mg dos veces al día
INSTI experimentado con ciertas sustituciones de resistencia asociadas al INSTI o con ciertos inductores de UGT1A o CYP3A (2.2, 7.2, 7.3)	50 mg dos veces al día

\*La dosis de rilpivirina es de 25 mg una vez al día y al menos que cambian a dolutegravir más rilpivirina.

\* Siempre que sea posible, se aconsejan combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos.

**Pacientes Pediátricos:** Pacientes sin tratamiento previo o sin tratamiento previo con INSTI que pesan al menos 14 kg. Ver Tabla 4 para recomendaciones completas de dosificación pediátrica. (2, 5). Los comprimidos de dolutegravir y dolutegravir comprimidos para suspensión oral no son bioequivalentes y no son intercambiables en miligramo por miligramo.

Si se administran conjuntamente ciertos inductores de UGT1A o CYP3A, administre la dosis basada en el peso de dolutegravir comprimidos o los comprimidos de dolutegravir (ver *Interacciones farmacológicas* (7.2, 7.3)).

Recomendaciones posológicas para dolutegravir comprimidos para pacientes que pesan al menos 14 kg (Tabla 4):

- 14 kg a menos de 20 kg: 40 mg una vez al día.
- 20 kg y más: 50 mg una vez al día.

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

**DOSSIS Y ADMINISTRACIÓN**

- Pruebas de embarazo antes del inicio
- Dosis recomendada en adultos
- Instrucciones generales de dosificación y administración para pacientes pediátricos
- Dosis recomendada en pacientes pediátricos que pesan 14 kg o más
- Instrucciones de administración adicionales

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

### 4 CONTRAINDICACIONES

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- Reacciones de hipersensibilidad
- Hepatotoxicidad
- Toxicidad embriontal
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas
- Síndrome de reconstitución inmune
- Las diferentes formulaciones no son intercambiables

### 6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia postcomercialización

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de dolutegravir en farmacocinética de Otros Agentes

7.2 Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Dolutegravir

7.3 Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con Dolutegravir

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y USO

Los comprimidos de dolutegravir están indicados en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos (sin tratamiento previo o con experiencia) y en pacientes pediátricos (sin tratamiento previo o con experiencia pero sin inhibidor de la transferencia de la cadena de la integra [INSTI]-naïve) con un peso al menos 14 kg [ver *Microbiología* (12.4)].

Los comprimidos de dolutegravir están indicados en combinación con rilpivirina como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos que están vírologicamente suprimidos (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml) en un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso del tratamiento o sustituciones conocidas asociadas con resistencia a cualquiera de los agentes antirretrovirales.

### 2 DOSSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas de embarazo antes del inicio
Se recomienda realizar pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir comprimidos en adolescentes y adultos en edad fértil [ver *Advertencias y precauciones* (5.3)]. *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3).

2.2 Dosis recomendada en adultos
Los comprimidos de dolutegravir se pueden tomar con o sin alimentos.

Tabla 1. Recomendaciones de dosificación para comprimidos de dolutegravir en pacientes adultos

Población	Dosis recomendada
Adultos sin tratamiento previo o sin tratamiento previo con INSTI o con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias por ml) que cambian a dolutegravir más rilpivirina a	50 mg una vez al día
INSTI-tratamiento previo o experimentado en tratamiento cuando se coadministra con ciertos inductores de uridina difosfato (UDP-glicoxiltransferasa 1A1 [UGT1A] o citocromo P450 [CYP3A] [ver <i>Interacciones farmacológicas</i> (7.2, 7.3)]	50 mg dos veces al día
INSTI-experimentado con ciertas sustituciones de resistencia asociadas al INSTI o citocromo P450 cuando se administra con ciertos inductores de UGT1A o CYP3A (12.4)	50 mg dos veces al día

INSTI = inhibidor de la transferencia de cadena de integración.

\* Una dosis de rilpivirina es de 25 mg una vez al día para aquellos que cambian a dolutegravir más rilpivirina.

\* Siempre que sea posible, se aconsejan combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos [ver *Interacciones farmacológicas* (7.3)].

**2.3 Instrucciones generales de dosificación y administración para pacientes pediátricos**
**No intercambie comprimidos de dolutegravir y comprimidos de dolutegravir para suspensión oral en miligramo por miligramo debido a diferentes perfiles farmacocinéticos [ver *Advertencias y precauciones* (5.6), *Farmacología clínica* (7.2, 7.3)].** Si cambia de los comprimidos para suspensión oral a los comprimidos, siga la dosis recomendada en la Tabla 4.

**2.5 Dosis recomendada en pacientes pediátricos que pesan 14 kg o más**
**Pacientes pediátricos:** Pacientes sin tratamiento previo o con experiencia en el tratamiento pero sin tratamiento previo al tratamiento con INSTI) administre:

- Dolutegravir comprimidos para uso oral (Tabla 4)

Peso corporal	Comprimidos de dolutegravir	
Dosis diaria <sup>a</sup>	Número de comprimidos	
De 14 kg a menos de 20 kg	40 mg una vez al día	4 x 10 mg
20 kg y más	50 mg una vez al día	1 x 50 mg

<sup>a</sup>Si se administran conjuntamente ciertos inductores de UGT1A o CYP3A, administre comprimidos de dolutegravir dos veces al día [ver *Interacciones farmacológicas* (7.2, 7.3)].

### 2.6 Instrucciones de administración adicionales

Administrar comprimidos de dolutegravir con o sin alimentos.

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

Comprimidos de dolutegravir: 50 mg. Cada comprimido contiene 50 mg de dolutegravir (como dolutegravir sódico). Los comprimidos son comprimidos rosados, redondos, biconvexos, recubiertos con película grabados con 'H' en un lado y 'D 15' en el otro lado.

### 4 CONTRAINDICACIONES

- con reacción de hipersensibilidad previa al dolutegravir [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)],
- recibir dolutegravir debido a la posibilidad de aumento de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y el riesgo de eventos graves y/o potencialmente mortales [ver *Interacciones medicamentosas* (7.3)].

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**5.1 Reacciones de hipersensibilidad**
Se han notificado casos de hipersensibilidad que se caracterizaron por erupción cutánea, halazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluida lesión hepática. Los eventos se informaron en menos del 1% de los sujetos que recibieron dolutegravir en ensayos clínicos de fase 3. Suspénda inmediatamente el dolutegravir y otros agentes sospechosos si se presentan síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluido, entre otros, erupción cutánea grave o erupción cutánea asociada de fiebre, malestar general, dolor, fátiga muscular o articular, ampollas o desmarras de la piel, ampollas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad para respirar).
Se debe monitorizar el estado clínico, incluidas las aminotransferasas hepáticas, e iniciar el tratamiento adecuado. El retraso de la interrupción del tratamiento con dolutegravir y otros agentes sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad puede provocar una reacción potencialmente mortal. Dolutegravir está contraindicado en pacientes que han experimentado una reacción previa de hipersensibilidad al dolutegravir.

### 5.2 Hepatotoxicidad

Se han notificado acontecimientos adversos hepáticos en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir. Los casos con hepatitis B o C o con antecedentes de un mayor riesgo de emporamiento o desarrollo de elevaciones de transaminasas con el uso de dolutegravir [consulte *Reacciones Adversas* (6.1)]. En algunos casos, las elevaciones de las transaminasas fueron consistentes con el síndrome de reconstitución inmune o la reactivación de la hepatitis B.
Se debe monitorizar el estado clínico y el entorno de los pacientes que se retiró la terapia con dolutegravir y otros agentes sospechosos hasta que se haya establecido la etiología de la elevación de las transaminasas hepáticas séricas elevadas, hepatitis e insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Se ha notificado lesión hepática incluida patología que cubren una amplia gama de etiologías, como la hepatitis crónica. Se recomienda la monitorización de la enfermedad de la hepatitis crónica.

### 5.3 Toxicidad embriontal

Un estudio observacional en curso mostró 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. Como existe una comprensión limitada de la asociación de los tipos informados de defectos del tubo neural con el uso de dolutegravir, informe a los adolescentes y adultos sobre el potencial de dolutegravir que interfiere activamente qud el embarazo, sobre el posible aumento del riesgo de defectos del tubo neural con dolutegravir. Evaluar los riesgos y beneficios de dolutegravir y discutir con el paciente para determinar si se debe considerar un tratamiento alternativo o el momento de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo o si el embarazo se confirma en el primer trimestre [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Pruebas de embarazo antes de inicio de dolutegravir en adolescentes y adultos en edad fértil para excluir el uso de dolutegravir durante el primer trimestre del embarazo [ver *Dosis y vía de administración* (2.1)].

No se recomienda el inicio del tratamiento con dolutegravir en adolescentes y adultos que intenten quedar embarazadas activamente, a menos que se utilice una contracepción adecuada [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Se debe aconsejar a los adolescentes y adultos en edad fértil sobre el uso constante de métodos anticonceptivos eficaces [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Dolutegravir puede considerarse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para la mujer embarazada y el feto.

**5.4 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas**
El uso concomitante de dolutegravir y otros fármacos puede dar lugar a interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden conducir a [ver *Contraindicaciones* (4)], *Interacciones medicamentosas* (7.3)].

- Pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas de mayores exposiciones de fármacos concomitantes.

Para los medicamentos concomitantes para los cuales se puede mitigar la interacción, consulte la Tabla 8 para conocer los pasos para prevenir o manejar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas significativas, incluidas las recomendaciones de dosificación. Considere el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante la terapia con dolutegravir; revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con dolutegravir; y vigilar las reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes.

### 5.5 Síndrome de reconstitución inmune

Se ha notificado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo dolutegravir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunitarios respondían pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, *cryptococciosis*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha informado que los trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis) y el síndrome de Guillain-Barré) ocurren en el contexto de la reconstitución inmune. Sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

**5.6 Las diferentes formulaciones no son intercambiables**
Los comprimidos de dolutegravir para suspensión oral no son bioequivalentes y no son intercambiables en miligramo por miligramo [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Si un paciente pediátrico cambia de una formulación a otra, la dosis debe ajustarse para la nueva formulación de dosificación [ver *Dosis y administración* (2.3)]. La dosificación incorrecta de una formulación dada puede dar lugar a una dosis insuficiente y pérdida del efecto terapéutico y al posible desarrollo de resistencia o posibles reacciones adversas clínicamente significativas debido a una mayor exposición a dolutegravir.

**6 REACCIONES ADVERSAS**
Las siguientes reacciones adversas graves a medicamentos se discuten en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)],
- Hepatotoxicidad [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)],
- Síndrome de reconstitución inmune [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a los ensayos clínicos se sabe en cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de no medicación no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

**Experiencia en ensayos clínicos en sujetos adultos**

Sujetos sin tratamiento previo o con experiencia de la seguridad de dolutegravir en sujetos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo se basa en el análisis de datos de 2 ensayos intergrupales, multicéntricos, doble ciego, SPRING-2 (NCT013086) y SINGLE (NCT14627) datos del ensayo interaccional, multicéntrico y abierto FLAMINGO (NCT14915).

En SPRING-2 14627 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de dolutegravir 50 mg una vez al día o raltgravir 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa de acción nucleotídica a menos de 96 semanas, las tasas de eventos adversos que condujeron a la interrupción fueron del 2% en ambos brazos de tratamiento.

## FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

Dolutegravir comprimidos: 50 mg (8)

- Reacción previa de hipersensibilidad al dolutegravir. (4)
- Coadministración con dolutefida. (4)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción, halazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluida lesión hepática. Suspénda inmediatamente el dolutegravir y otros agentes sospechosos si se presentan síntomas de reacciones de hipersensibilidad, ya que un retraso en la interrupción del tratamiento puede provocar una reacción potencialmente mortal. (5.1)
- Se ha notificado hepatotoxicidad en pacientes que reciben regímenes que contienen dolutegravir. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de emporamiento o desarrollo de elevaciones de transaminasas. Se recomienda la monitorización de la hepatotoxicidad. (5.2)
- La toxicidad embriontal puede ocurrir cuando se usa en el momento de la concepción y al principio del embarazo. Evaluar los riesgos y beneficios de dolutegravir y discutir con el paciente para determinar si se debe considerar un tratamiento alternativo en el momento de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo o si el embarazo se confirma en el primer trimestre debido al riesgo de defectos del tubo neural. Se debe aconsejar a los adolescentes y adultos en edad fértil sobre el uso sistemático de métodos anticonceptivos eficaces. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3)
- Se ha notificado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. (5.5)
- Los comprimidos de dolutegravir y los comprimidos de dolutegravir para suspensión oral no son intercambiables. (2.3, 5.6)

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes de intensidad moderada a grave e incidencia de al menos el 2% (en aquellos que recibieron dolutegravir en cualquier ensayo en adultos) son insomnio, fatiga y dolor de cabeza. (6.1)

**Para reportar SUSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS,** contacte con Hetero Labs Limited al 1-866-495-1995 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Consulte la información completa de prescripción para interacciones farmacológicas importantes con dolutegravir. (4, 7)
- Los fármacos que son inductores metabólicos pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. (7, 7.3)
- Dolutegravir debe tomarse 2 horas antes o 2 horas después de tomar antibióticos o laxantes que contienen calcio, sulfato, suplementos de hierro en adultos y/o medicamentos tiorazolidina. Cuando se toma con alimentos, dolutegravir y suplementos que contienen calcio o hierro se pueden tomar al mismo tiempo. (7.3)

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: Evalúe los riesgos y beneficios de dolutegravir y discuta con el paciente para determinar si se debe considerar un tratamiento alternativo al dolutegravir en el momento de la concepción hasta el primer trimestre o si el embarazo se confirma en el primer trimestre debido al riesgo de defectos del tubo neural. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3)
- Lactancia: No se recomienda la lactancia materna debido a la posibilidad de transmisión del VIH-1. (8.2)
- Mujeres y hombres en edad reproductiva: Se recomienda realizar pruebas de embarazo antes de los adolescentes y adultos en edad fértil. Se debe aconsejar a las pacientes sobre el uso sistemático de métodos anticonceptivos eficaces. (8.1, 8.3)

**Consulte 17 para INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y etiquetado del paciente aprobado por la FDA.**

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS				
1 Embarazo				
2 Lactación				
3 Mujeres y hombres en edad reproductiva				
4 Uso pediátrico				
4.1 Uso pediátrico				
8.5 Insuficiencia hepática				
8.6 Insuficiencia renal				
10 SOBREDOSIS				
12 FARMACOLÓGICA CLÍNICA				
12.1 Mecanismo de acción				
12.2 Farmacodinamia				
12.3 Farmacocinética				
12.4 Microbiología				
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA				
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad				
14 ESTUDIOS CLÍNICOS				
14.1 Descripción de los estudios clínicos				
14.2 Sujetos infectados por VIH-1				
14.3 Sujetos pediátricos				
16 COMO SE SUBMINISTRA/LACIENA Y MANIPULA				
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES				
*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.				

En SINGLE, 833 sujetos fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis de dolutegravir 50 mg con dosis fija de sulfato de dolutegravir y lamivudina (EPZICOM) una vez al día o dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir (ATRIPLA) una vez al día (el tratamiento del estudio fue ciego hasta la semana 6 y abierto desde la semana 96 hasta la semana 144). A lo largo de 144 semanas, las tasas de eventos adversos que condujeron a la interrupción fueron del 4% en sujetos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día y EPZICOM del 14% en sujetos que recibieron ATRIPLA una vez al día. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento de intensidad moderada a grave observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los brazos de tratamiento en los ensayos SPRING-2 y SINGLE se proporcionan en la Tabla 5. La tabulación lado a lado es simplificada la presentación. No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a los diferentes diseños de los ensayos.

**Tabla 5. Reacciones adversas emergentes del tratamiento de al menos intensidad moderada (grados 2 a 4) y al menos 2% reacciones en sujetos sin tratamiento previo en ensayos SPRING-2 (análisis de la semana 96) y SINGLE (análisis de la semana 144)**

Sistema de Clasificación de Órgano/Término Preferido	PRIMAVERA-2		SOLTERO	
	Dolutegravir 50 mg una vez diario + 2 INTI (n = 403)	Raltgravir 400 mg dos veces al día + 2 INTI (n = 405)	Dolutegravir 50 mg + EPZICOM Una vez al día (n = 414)	ATRIPLA Una vez al día (n = 419)
<b>Piel/ y subcutánea</b>				
Erupción <sup>a</sup>	0	<1%	<1%	6%
<b>Trastornos generales</b>				
Fatiga	<1%	<1%	2%	2%
<b>Gastrointestinal</b>				
Náuseas y/o vómitos, las tasas de eventos adversos que condujeron a la interrupción fueron del 2% en sujetos que recibieron dolutegravir y del 6% en los sujetos que recibieron darunavir/ritonavir. Las reacciones adversas observadas en FLAMINGO fueron generalmente consistentes con las observadas en SPRING-2 y SINGLE.				
Diarrea	1%	1%	<1%	3%
<b>Piel y subcutánea</b>				
Erupción <sup>a</sup>	0	<1%	<1%	6%
<b>Trastornos generales</b>				
Fatiga	<1%	<1%	2%	2%
<b>Vídeo y laboratorio</b>				
Ortiga	0	<1%	0	2%

<sup>a</sup> Incluye términos agrupados: erupción cutánea, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa y erupción farmacológica.

Además, el insomnio de grado 1 se reportó por el 1% y menos del 1% de los sujetos que recibieron dolutegravir y raltgravir, respectivamente, en SPRING-2; mientras que, en SINGLE las tasas fueron del 7% y 4% para dolutegravir y ATRIPLA, respectivamente. Estos eventos no limitaron el tratamiento.

En un ensayo multicéntrico abierto (FLAMINGO), 243 sujetos recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día frente a 242 sujetos que recibieron darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg una vez al día, ambos en combinación con el régimen de base NRTI seleccionado por el investigador (EPZICOM o TRUVADA). Hubo 484 sujetos incluidos en los análisis de eficacia y seguridad. A lo largo de 96 semanas, las tasas de eventos adversos que condujeron a la interrupción fueron del 3% en sujetos que recibieron dolutegravir y del 6% en los sujetos que recibieron darunavir/ritonavir. Las reacciones adversas observadas en FLAMINGO fueron generalmente consistentes con las observadas en SPRING-2 y SINGLE.

**Sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de transferencia de cadena de integración:** En un ensayo interaccional, multicéntrico y doble ciego (NCT11762, SALLING), 719 adultos infectados por VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral fueron aleatorizados y recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día o raltgravir 400 mg dos veces al día con un régimen de base seleccionado por el investigador que consta de hasta 2 agentes, incluido al menos un agente completamente activo hasta la semana 148 (ver Tabla 6). La tasa de eventos adversos que condujeron a la interrupción fueron del 2% en sujetos que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día + régimen de base y del 4% en sujetos que recibieron raltgravir 400 mg dos veces al día + régimen de base.

La única reacción adversa emergente del tratamiento de intensidad moderada a grave con al menos un 2% de frecuencia en cualquiera de los grupos de tratamiento fue dolor de cabeza (6 de 354) en sujetos que recibieron raltgravir 50 mg una vez al día. El régimen de base y 1% (6 de 361) en sujetos que recibieron raltgravir 400 mg dos veces al día + régimen de fondo.

**Sujetos con experiencia en tratamiento, con experiencia con inhibidores de transferencia de cadena de integración:** En un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo (NCT12574, VIKING-3), 183 adultos infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral con un régimen de base seleccionado por el investigador fueron aleatorizados y recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día o raltgravir 400 mg dos veces al día con un régimen de base optimizada desde el día 1. La tasa de eventos adversos que condujeron a la interrupción fue del 7% en los sujetos que recibieron dolutegravir y del 6% en los sujetos que recibieron raltgravir 400 mg dos veces al día. La tasa de eventos adversos que condujeron a la interrupción fue del 4% con terapia en la semana 48.

**Las reacciones adversas emergentes del tratamiento en VIKING-3 fueron generalmente similares en comparación con las observaciones con la dosis de fondo de los ensayos de fase 3 en adultos.**
**Sujetos con supresión virológica:** Las reacciones adversas observadas para dolutegravir más rilpivirina en el análisis de la semana 48 de datos

**Pacientes peripartós:** El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dolutegravir.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** En un ensayo que comparó 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada ( puntuación B de Child-Pugh) con 8 controles sanos emparejados, la exposición de dolutegravir de una dosis única de 50 mg fue similar entre los 2 grupos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Score) con un régimen de tratamiento de dolutegravir.

**Pacientes con insuficiencia renal:** En un ensayo que evaluó la farmacocinética de una sola tableta de 50 mg de dolutegravir que comparó 8 sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 ml por minuto) con 8 controles sanos emparejados, el AUC, C<sub>0-2h</sub> y C<sub>24h</sub> de dolutegravir fueron menores en un 40%, 23% y 43%, respectivamente, en comparación con aquellos en sujetos sanos emparejados. El análisis farmacocinético poblacional utilizando datos de los ensayos SALLING y VIKING-3 indicó que la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. No hay información adecuada para recomendar la dosificación adecuada de dolutegravir en pacientes que requieren diálisis.

**Pacientes con defectos por VIH-1 o VHC:** Los análisis poblacionales que utilizaron datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en adultos no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de la coinfección por VHC sobre la farmacocinética de dolutegravir. Hubo diferencias limitadas sobre la coinfección por VHC.

**Sexo y raza:** Los análisis poblacionales que utilizaron datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en adultos indicaron que el sexo y la raza no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir.

## Estudios de interacción farmacológica

Se realizaron ensayos de interacción farmacológica con dolutegravir y otros fármacos susceptibles de ser coadministrados o utilizados comúnmente como sondas para las interacciones farmacológicas. Los efectos de dolutegravir sobre la exposición de fármacos coadministrados se resumen en la Tabla 11 y los efectos de los fármacos coadministrados sobre la exposición de dolutegravir se resumen en la Tabla 12.

Las recomendaciones de dosificación o régimen como resultado de las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas con dolutegravir se proporcionan en la Tabla 7 (*Ver Dosis y Administración (2.2)*, *Interacciones medicamentosas (7.3)*).

**Tabla 11. Resumen del efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de los fármacos coadministrados**

Fármaco(s) coadministrado(s) y dosis(es)	Dosis de Dolutegravir	n	Razón de medias geométricas (IC del 90%) de los parámetros farmacocinéticos de Fármaco coadministrado con Dolutegravir Sin efecto ± 1,00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>0-2h</sub>
Dactarivir 50 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	1,00 (0,84 a 1,25)	0,83 (0,83 a 1,15)	1,02 (0,83 a 1,29)
Ebavir 50 mg dosis única	50 mg dosis única	12	0,97 (0,89, 1,05)	0,98 (0,93, 1,04)	0,98 (0,93, 1,03)
Enilfenestradol 0,035 mg	50 mg dos veces al día	15	0,99 (0,91 a 1,06)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)
Grazoprevir 200 mg una vez al día	50 mg dosis única	12	0,64 (0,4, 0,93)	0,81 (0,67, 0,97)	0,86 (0,79, 0,93)
Metformina 500 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	15 <sup>a</sup>	1,16 (1,53 a 1,81)	1,09 (1,65 a 1,93)	–
Metformina 500 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	15 <sup>a</sup>	2,11 (1,91 a 2,33)	2,25 (2,06 a 2,46)	–
Metadona 40 mg dos veces al día	50 mg dos veces al día	11	1,00 (0,94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)
Micafungin 3 mg una vez al día	25 mg una vez al día	10	–	0,95 (–)	–
Norelestrogmina 0,25 mg dos veces al día	50 mg dos veces al día	15	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	16	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)
Sofosbuvir 400 mg una vez al día	50 mg una vez al día	24	0,88 (0,80 a 0,97)	0,92 (0,81 a 1,01)	0,99 (0,93 a 1,07)
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	15	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)
Velgavirina 100 mg una vez al día	50 mg una vez al día	24	0,94 (0,86, 1,02)	0,91 (0,84, 0,98)	0,88 (0,82, 0,94)

<sup>a</sup>El número de sujetos representa el número máximo de sujetos evaluados.

**Tabla 12. Resumen del efecto de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de dolutegravir**

Fármaco(s) coadministrado(s) y dosis(es)	Dosis de Dolutegravir	n	Razón de medias geométricas (IC del 90%) de Parámetros farmacocinéticos de Dolutegravir con fármacos coadministrados Sin efecto ± 1,00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>0-2h</sub>
Atazanavir 400 mg una vez al día	30 mg una vez al día	12	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)
Atazanavir/rilpivirina 300/100 mg una vez al día	30 mg una vez al día	12	1,34 (1,23 a 1,42)	1,74 (1,59 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)
Darunavir/rilpivirina 600/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	15	0,83 (0,83 a 0,97)	0,72 (0,72 a 0,85)	0,56 (0,56 a 0,69)
Efavirenz 600 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)
Ebavir/grazoprevir 50/200 mg una vez al día	50 mg dosis única	12	1,22 (1,05, 1,40)	1,16 (1,00, 1,34)	1,14 (0,95, 1,38)
Etravirina 200 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	16	0,48 (0,44 a 0,54)	0,28 (0,26 a 0,30)	0,12 (0,09 a 0,16)
Etravirina + darunavir/rilpivirina 200 mg + 600/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	9	0,88 (0,78 a 1,0)	0,75 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)
Etravirina + lopinavir/rilpivirina 200 mg + 400/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	8	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprevir/rilpivirina 700 mg/100 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	12	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)
Lopinavir/rilpivirina 400/100 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	15	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)
Rilpivirina 25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	16	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)
Tenofovir 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	15	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)
Tiludronato 400 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	14	0,4 (0,50 a 0,57)	0,38 (0,44)	0,21 (0,21 a 0,27)
Anticidoo (MAALOX) Administración simultánea	50 mg dosis única	16	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)
Anticidoo (MAALOX) 2 días después de dolutegravir	50 mg dosis única	16	0,82 (0,69 a 0,84)	0,70 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)
Carbonato de calcio 1200 mg 2 días después de dolutegravir	50 mg dosis única	12	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)
Carbonato de calcio 1200 mg Administración simultánea (alimentado)	50 mg dosis única	11	0,77 (0,83 a 1,38)	0,91 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)
Carbonato de calcio 1200 mg 2 días después de dolutegravir	50 mg dosis única	11	1,00 (0,78 a 1,29)	0,94 (0,72 a 1,23)	0,90 (0,68 a 1,19)
Carbamazepina 300 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	16 <sup>a</sup>	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,46 a 0,55)	0,27 (0,22 a 0,31)
Dactarivir 50 mg una vez al día	50 mg una vez al día	12	1,29 (1,07 a 1,57)	1,33 (1,11 a 1,59)	1,45 (1,25 a 1,68)
Fumarato ferrosa 324 mg administración simultánea (en ayunas)	50 mg dosis única	11	0,43 (0,35 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,44 (0,36 a 0,54)
Fumarato ferrosa 324 mg administración simultánea (alimentado)	50 mg dosis única	11	0,38 (0,4 a 1,26)	0,98 (0,81 a 2,0)	1,00 (0,81 a 1,23)
Fumarato ferrosa 324 mg 2 días después de dolutegravir	50 mg dosis única	10	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,77 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)
Amoxicilina simultánea multivitaminica (una vez al día)	50 mg dosis única	16	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	12	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)
Preidnisona 50 mg una vez al día con acididad	50 mg una vez al día	12	0,6 (0,99 a 1,1)	1,11 (1,01 a 1,20)	1,17 (1,00 a 1,28)
Ritaparicón 600 mg una vez al día	50 mg dos veces al día	11	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Ritaparicón 600 mg una vez al día	50 mg una vez al día	11	1,18 (1,03 a 1,37)	1,13 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)
Ritabuvina 300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	9	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)

<sup>a</sup> El número de sujetos representa el número máximo de sujetos evaluados.

<sup>b</sup> La comparación es ritaparicón tomada con dolutegravir 50 mg dos veces al día en comparación con dolutegravir 50 mg dos veces al día.

<sup>c</sup> La comparación es ritaparicón tomada con dolutegravir 50 mg dos veces al día en comparación con dolutegravir 50 mg una vez al día.

## 12.4 Microbiología

**Mecanismo de acción**  
Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH al unirse al sitio activo de la integrasa y bloquear el paso de transferencia de la cadena de integración del ADN retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Los ensayos bioquímicos de transferencia de hebras utilizando integrasa purificada de VIH-1 y ADN de sustrato preprocesado dieron como resultado valores de IC<sub>50</sub> de 2,7 nM y 12,6 nM.

**Actividad antiviral en cultivo celular**  
Dolutegravir mostró actividad antiviral contra cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje con valores medios de EC<sub>50</sub> de 0,5 nM (0,21 nM por ml) a 2,1 nM (0,85 ng por ml) en células monoclonales de sangre periférica (PBMC) y células MT-4. Dolutegravir exhibió actividad antiviral contra 13 aislados de B clínicamente derivados con un valor medio EC<sub>50</sub> de 0,52 nM en un ensayo de susceptibilidad a la integrasa viral utilizando el regímen de coartículo de la integrasa de aislados clínicos. Dolutegravir demostró actividad antiviral en cultivo celular contra un panel de aislados clínicos de VIH-1 (3 en cada grupo de clados MA, B, C, D, E, F, G, y 3 en el grupo O) con valores de EC<sub>50</sub> que varían de 0,02 nM a 2,14 nM para VIH-1. Los valores de Dolutegravir EC<sub>50</sub> frente a 3 aislados clínicos de VIH-2 en ensayos de PBMC varían de 0,09 nM a 0,61 nM.

**Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales**  
La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagónica cuando se combinó con el inhibidor de integrasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITNI), efavirenz o nevirapina; el ITNI, abacavir o estrogénicos; inhibidores de la proteasa (IP), amprenavir o lopinavir; el antagonista del corrector CCR5, maraviroc; o el inhibidor de fusión, enfuvirtide. La actividad antiviral de dolutegravir no fue antagónica cuando se combinó con el inhibidor de la transcriptasa inversa del VHB, adefovir, o inhibida por el antiviral, rilpivirina.

**Resistencia**  
Se seleccionaron virus resistentes a dolutegravir en cultivo celular a partir de diferentes cepas y clados de VIH-1 de tipo salvaje. Las sustituciones de aminoácidos E92Q, G118R, S153F o Y, G136R o R263K suplieron en diferentes pasajes y confirmaron una susceptibilidad disminuida a dolutegravir de hasta 4 veces. Paso de virus mutantes que contienen las sustituciones O148R o O148H seleccionados para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Sin tratamiento previo**  
Ningún sujeto que recibió 50 mg de dolutegravir una vez al día en los ensayos SPRING-2 (8 sujetos) y SINGLE (144 sujetos) sin tratamiento previo tuvieron transmisión detectable en la infección por VIH-1. El criterio de valoración primario de resistencia (N = 12) con ARN del VIH-1 superior a 400 copias por ml al fracaso o a la última visita o con datos de resistencia). Dos sujetos con fracaso virológico en SINGLE tuvieron sustituciones de integrasa: D0/E163D / G136S/E; emergentes del tratamiento en la semana 48 y la semana 100, respectivamente, y 1 sujeto con 275 copias por ml de ARN del VIH-1 tuvo una sustitución de integrasa O157R emergente del tratamiento detectada en la semana 24. Ninguno de estos sujetos tuvo una disminución correspondiente en la susceptibilidad a dolutegravir. No se observó resistencia genotípica emergente del tratamiento al régimen de base en el brazo de dolutegravir en los ensayos SPRING-2 o SINGLE. No se observaron sustituciones de resistencia primaria emergentes del tratamiento en ninguno de los grupos de tratamiento en el ensayo FLAMINGO hasta la semana 96.

**Sujetos con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos, las sustituciones emergentes de INSTI incluyeron L74M, D95L, V151V (N = 1 cada uno) y R263K (N = 2). El cambio en la susceptibilidad fenotípica de dolutegravir para estos 5 sujetos aislados fue menor de 2 veces. Un sujeto aislado tenía sustituciones resistentes de resistencia a rilpivirina con las sustituciones O148R o O148H seleccionadas para sustituciones adicionales en integrasa que confirman una menor susceptibilidad a dolutegravir (aumento del cambio de plegue de 13 a 46). Las sustituciones integrasas adicionales incluyen T97A, E136K, G140S y N151A. Paso de virus mutantes que contienen G140S y O148H seleccionados para L74M, E92Q y N155H.  
**Con experiencia en el tratamiento y sin tratamiento previo con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa:** En el brazo de dolutegravir del ensayo SALLING los sujetos con experiencia en tratamiento y sin tratamiento previo con INSTI (N = 2) se observaron sustituciones de resistencia emergentes del tratamiento en 6 de 25 (21%) sujetos que tenían datos de fracaso virológico y resistencia. En 5 de los 6 aislados de los sujetos,